

СОДЕРЖАНИЕ

Том 64, номер 5, серия А, 2022

РАСТВОРЫ

Молекулярно-конформационные характеристики цепей натриевой соли сульфоацетата целлюлозы

*Г. Ф. Колбина, О. В. Окатова, А. А. Гостева, Т. А. Савицкая,
Д. Д. Гриншпан, Г. М. Павлов*

313

СТРУКТУРА И СВОЙСТВА

Влияние воды на термические свойства полиэфирэфиркетона

А. С. Шабаев, Э. В. Хакяшева, С. Ю. Хаширова

317

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

Синтез и газоразделительные свойства метатезисного поли(5-перфторбутил-2-норборнена)

*О. А. Аджиева, Р. Ю. Никифоров, М. Л. Грингольц, Н. А. Белов,
М. П. Филатова, Ю. И. Денисова, Я. В. Кудрявцев*

322

МЕДИЦИНСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

Новые амфифильные сополимеры N-винилпирролидона с метакриловой кислотой разветвленного строения для биомедицинских приложений

*С. В. Курмаз, И. И. Иванова, Н. В. Фадеева, Е. О. Перепелицина,
М. А. Лапшина, А. А. Балакина, А. А. Терентьев*

333

pH-чувствительные микросферы альгината кальция, модифицированные хитозаном, для иммобилизации антибиотика цефотаксима

С. В. Шилова, Г. М. Миргалеев, В. П. Барабанов

348

ПРИРОДНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

Влияние молекулярной массы гиалуронана на его теплофизические свойства и динамическую вязкость его водных растворов

Е. Г. Ли, Е. О. Моренко, Е. С. Жаворонок, А. В. Панов, С. А. Кедик

358

Водные растворы смесей карбоксиметилхитозана с метилцеллюлозой и композиционные пленки на их основе

*А. М. Бочек, Е. А. Терехова, Е. Н. Попова, В. Е. Смирнова, В. Е. Юдин,
И. В. Гофман, И. В. Абалов, В. К. Лаврентьев*

368

ТЕОРИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ

Молекулярно-динамическое моделирование поведения протонированных полиэтиленоксидов в экспериментах с дрейфовой трубкой

С. А. Дубровский, Н. К. Балабаев

380

РАСТВОРЫ

УДК 541.664:539.199:547.82

МОЛЕКУЛЯРНО-КОНФОРМАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕПЕЙ
НАТРИЕВОЙ СОЛИ СУЛЬФОАЦЕТАТА ЦЕЛЛЮЛОЗЫ© 2022 г. Г. Ф. Колбина^а, О. В. Окатова^а, А. А. Гостева^а, Т. А. Савицкая^б,
Д. Д. Гриншпан^б, Г. М. Павлов^{а,*}^а Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31, Россия^б Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета
220006 Минск, Ленинградская ул., 14, Белоруссия

*e-mail: georges.pavlov@mail.ru

Поступила в редакцию 17.03.2022 г.

После доработки 26.05.2022 г.

Принята к публикации 03.06.2022 г.

Комплексом гидродинамических методов в растворах в 0.2 М NaCl исследованы фракции сульфоглицерата целлюлозы со степенями замещения $x_{acet} = 0.9$ и $y_{sulf} = 1.2$ в интервале молекулярных масс $(6-76) \times 10^3$. Получена матрица гидродинамических характеристик (характеристическая вязкость, коэффициенты скоростной седиментации и поступательной диффузии), которая позволила установить скейлинговые соотношения типа Куна–Марка–Хаувинка–Сакурады. Сделаны оценки равновесной жесткости цепей сульфоглицерата целлюлозы.

DOI: 10.31857/S2308112022700092

Полисахариды представляют собой наиболее распространенный в природе класс биополимеров. Целлюлоза, или более широко β -1,4-глюканы, играют роль каркаса в природе. Исследования целлюлозы и ее производных лежат в основе науки о полимерах. Интерес к изучению β -1,4-глюканов не ослабевает, поскольку исследователи находят для них новые применения, в том числе в области высоких технологий. Гомогенный синтез сложных эфиров целлюлозы позволяет получать водорастворимые производные целлюлозы с малыми степенями замещения [1, 2]. Известно, что такие производные целлюлозы проявляют жидкокристаллическое поведение в растворах [3–5].

В работе исследованы фракции сульфоглицерата целлюлозы с низкой степенью замещения. Образец сульфоглицерата целлюлозы фракционировали методом дробного осаждения в системе вода–диоксан. Фракции лиофильно высушивали из водных растворов до постоянной массы. Фракционирование шло в основном по молекулярной массе. Содержание ацетатных групп находили по спектрам ПМР, а количество сульфатных групп рассчитывали по содержанию серы, определенному элементным анализом. Значения степени замещения были получены для пяти фракций. Их средним значениям ($x_{acet} = 0.9 \pm 0.2$, $y_{sulf} = 1.2 \pm 0.1$) соответствует следующая структурная формула повторяющего-

ся звена: $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x-y}(OSO_3^-)_x(OCOCH_3)_y]Na^+$. Систематического изменения состава при изменении ММ не наблюдалось, однако разброс степеней замещения по ацетатным группам был больше, чем по сульфатным группам. Поведение таких макромолекул в водных растворах в области умеренных ионных сил в основном определяется наличием ионных групп. Гидрофобные взаимодействия, обеспечиваемые ацетатными группами, могут проявляться в цепях сульфоглицерата целлюлозы в области больших ионных сил.

Для макромолекул сульфоглицерата целлюлозы такого состава были рассчитаны молекулярная масса повторяющейся единицы ($M_0 = 322$) и линейная плотность цепи ($M_L = 6.2 \times 10^9$ 1/см). В водных бессолевых растворах полианионы сульфоглицерата целлюлозы проявляют довольно сильные полиэлектролитные эффекты. Для получения молекулярных характеристик исследовали растворы сульфоглицерата целлюлозы в 0.2 NaCl, где первичные полиэлектролитные эффекты были подавлены.

Фракции изучали методами молекулярной гидродинамики (скоростная седиментация, изотермическая диффузия, вискозиметрия, денситометрия). Методы исследования разбавленных растворов высокомолекулярных соединений и приемы обработки экспериментальных результатов изложены в работах [6, 7]. Система сульфог-

Таблица 1. Гидродинамические характеристики и молекулярные массы фракций натриевой соли сульфоацетата целлюлозы в 0.2 М NaCl при 25°C

Образец, №	$[\eta]$, см ³ /г	$s_0 \times 10^{13}$, с	$D_0 \times 10^7$, см ² /с	$A_0 \times 10^{10}$, г · см ² /(с ² · К ¹ · моль ^{1/3})	$M_{sD} \times 10^{-3}$
1	78	3.6	2.5	2.97	76
2	64	3.4	3.2	3.21	56
3	60	3.0	3.7	3.33	43
4	59	3.2	4.0	3.56	42
5*	44	3.0	3.9	3.11	41
6	51	2.8	4.0	3.24	37
7	42	2.8	4.2	3.14	35
8	36	2.7	5.2	3.40	27
9	44	2.7	5.2	3.63	27
10	23	2.2	7.4	3.46	16
11	14	2.0	7.6	2.89	14
12	10	1.6	15.0	3.77	5.6

* Нефракционированный образец.

ацетат целлюлозы—0.2М NaCl при 25°C характеризовалась следующими параметрами: инкремент показателя преломления $\Delta n/\Delta c = 0.09 \pm 0.01$ см³/г, фактор плавучести $(1 - \nu\rho_0) = 0.470$, плотность растворителя $\rho_0 = 1.005$, вязкость растворителя $\eta_0 = 0.909 \times 10^{-2}$ П.

Диффузию исследовали на поляризационном диффузометре Цветкова. Раствор с концентрацией полимера $c = (0.05-0.08) \times 10^{-2}$ г/см³ подслаивали под растворитель. Степень разбавленности раствора $c[\eta]$ находилась в интервале 0.04–0.008; таким образом, растворы были предельно разбавленными. Эксперименты по скоростной седиментации проводили на аналитической ультрацентрифуге MOM 3180, оснащенной поляризационной оптикой. Опыты выполняли при скорости вращения ротора 40000 об/мин в двухсекторных кюветах с образованием искусственной границы.

В экспериментах были определены характеристическая вязкость $[\eta]$, коэффициент скоростной седиментации s_0 и коэффициент поступательной диффузии D_0 в пределе бесконечного разбавления растворов. Эти величины являются характеристиками изолированных макромолекул. Результаты исследований приведены в табл. 1. Молекулярную массу находили по данным седиментационно-диффузионного анализа по Сведбергу как

$$M_{sD} = (RT/(1 - \nu\rho_0)) \times (s_0/D_0)$$

Здесь R — газовая постоянная, T — абсолютная температура, $(1 - \nu\rho_0)$ — фактор плавучести, где ν — парциальный удельный объем, ρ_0 — плотность растворителя. В табл. 1 представлены также значения гидродинамического инварианта A_0 , рас-

считанные по формуле $A_0 = (R[D]^2[s][\eta])^{1/3}$, в которой $[D] \equiv D_0\eta_0/T$, $[s] \equiv s_0\eta_0/(1 - \nu\rho_0)$, η_0 — вязкость растворителя. Среднее значение A_0 для макромолекул сульфоацетата целлюлозы оказалось равным $(3.31 \pm 0.08) \times 10^{-10}$ г · см² с⁻² К⁻¹ моль^{-1/3}.

Сопоставление гидродинамических характеристик с молекулярной массой (рис. 1) привело к скейлинговым соотношениям Куна—Марка—Хаувинка—Сакурады

$$[\eta] = K_\eta M^{b_\eta} = 4.69 \times 10^{-3} M^{0.88 \pm 0.07}, \quad r = 0.972$$

$$D_0 = K_D M^{b_D} = 5.00 \times 10^{-4} M^{-(0.67 \pm 0.01)}, \quad r = -0.998$$

$$s_0 = K_s M^{b_s} = 9.33 \times 10^{-15} M^{0.33 \pm 0.02}, \quad r = 0.990$$

Анализируя эти построения, нужно обратить внимание на следующие обстоятельства. Корреляция данных по поступательному трению сильнее, чем корреляция вискозиметрических данных. Соотношение $b_D = (1 + b_\eta)/3$ между скейлинговыми индексами b_η и b_D не выполняется даже с учетом погрешности их определения. Казалось бы, из всего ряда вискозиметрических данных выпадает предпоследняя точка. Однако следует учесть, что при расчете параметров прямых методом наименьших квадратов самый большой вклад вносит низкомолекулярная фракция, поскольку она наиболее удалена от виртуальной средней точки, являющейся основным расчетным параметром в данном методе. Уменьшив статистический вес последней точки, мы приходим к соотношению $[\eta] = 2.16 \times 10^{-3} M^{0.95 \pm 0.1}$ (рис. 1, линия 1a). С соответствующим данной формуле значением индекса b_η соотношение $b_D = (1 + b_\eta)/3$ практически выполняется. Это демонстрирует чувстви-

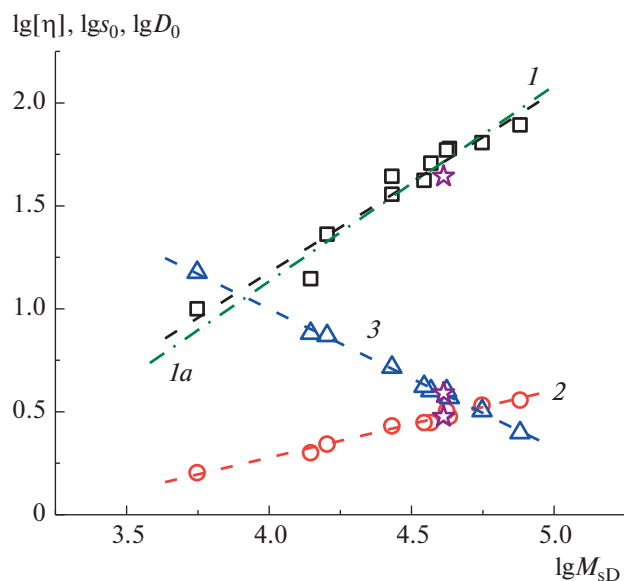


Рис. 1. Логарифмические зависимости характеристической вязкости (1), коэффициента седиментации (2) и коэффициента диффузии (3) от молекулярной массы для фракций сульфоацетата целлюлозы. Линия 1a проведена с минимальным статистическим вкладом последней точки. Звездочкой отмечены данные для исходного нефракционированного образца. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

тельность характеристической вязкости к композиционной неоднородности фракций сульфоацетата целлюлозы. Можно предположить, что последняя фракция была обеднена ацетатными группами по сравнению с остальными фракциями. Следует отметить, что анализ состава для некоторых фракций нельзя было провести из-за их ограниченного объема.

Причины отклонения b_η от 0.50 довольно подробно и остро обсуждались в конце 60-х годов XX века. Наиболее полно данная дискуссия изложена в работах [8, 9]. Выводом из нее является признание того, что причиной отклонения b_η от 0.50 являются в основном эффекты протекания цепей целлюлозы (β -1,4-глюканов), т.е. большая равновесная жесткость таких цепей, а не эффекты объемного взаимодействия в них. Впоследствии эта точка зрения подтвердилась в общей нормировке скейлинговых соотношений для всего класса линейных цепных макромолекул [10].

Таким образом, оценку равновесной жесткости цепей производных целлюлозы следует проводить, используя теории Хирста–Штокмайера или Ямакава–Фуджи [10], алгебраический результат которых при $L/A > 2.3$ можно представить как

$$[s] P_0 N_A / M_L = (L/A)^{1/2} + (P_0/3\pi) [\ln(A/d) - \phi(0)].$$

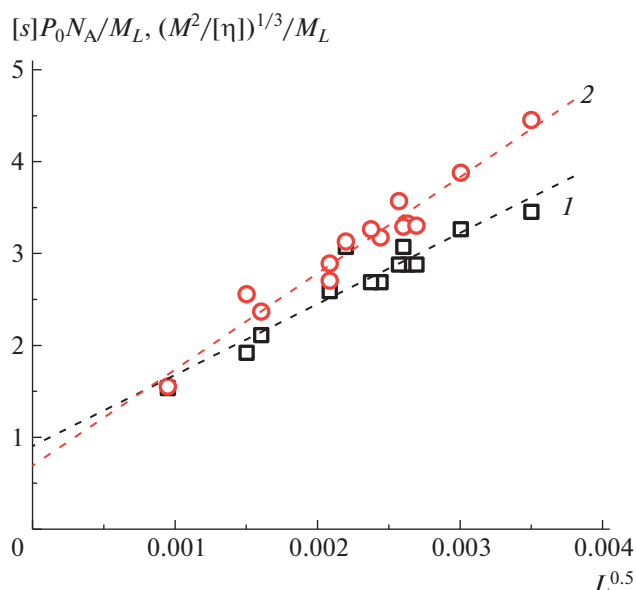


Рис. 2. Зависимость $[s] P_0 N_A / M_L$ (1) и $(M^2/[\eta])^{1/3} / M_L$ (2) от $L^{1/2}$, используемые для оценок длины статистического сегмента (персистентной длины).

Здесь P_0 – гидродинамический параметр Флори, N_A – число Авогадро, L – контурная длина цепи, A – длина статистического сегмента Куна, d – гидродинамический поперечник цепи, $\phi(0)$ – свободный член, описывающий молекулярное протекание; $\phi(0) = 1.431$ или 1.056 для модели жемчужного ожерелья [12] или модели червеобразного цилиндра [13] соответственно.

Результаты вискозиметрии в таком случае обрабатывают на основе перехода от данных по поступательному трению к данным по вращательному трению в предположении эквивалентности гидродинамических размеров цепей в этих экспериментах, рассматривая полную зависимость по сравнению с ее исходной версией, известной как построение Бушина–Цветкова [10]: $(M^2 \Phi_0 / [\eta])^{1/3} = [s] P_0 N_A$, где Φ_0 – гидродинамический параметр Флори. Построение приведено на рис. 2.

Были получены следующие величины длины статистического сегмента цепей сульфоацетата целлюлозы в 0.2 М NaCl: $A_f^{av} = 17 \pm 3$ нм и $A_\eta^{av} = 9 \pm 1$ нм, относящиеся к данным по поступательному и вращательному трению соответственно. Расхождения в значениях A_f^{av} и A_η^{av} априори предсказуемы и связаны с различием теоретической ($A_0 = 3.84 \times 10^{-10}$) и экспериментальной ($A_0 = 3.31 \times 10^{-10}$) оценок гидродинамического инварианта [11]. Равновесная жесткость цепей сульфоацетата целлюлозы значительно превосходит таковую для гибкоцепных макромолекул ($A \approx 2$ нм), что обеспечивает наблюдаемое проявление

ние лиотропного мезоморфизма в растворах сульфоацетата целлюлозы [14]. В дальнейшем мы намерены провести сопоставительный анализ гидродинамического поведения рядов водорастворимых производных целлюлозы с использованием всего массива экспериментальных данных, накопленных к настоящему времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гриншпан Д.Д., Цыганкова Н.Г., Третьякова С.М., Савицкая Т.А. // Высокомолек. соед. Б. 2002. Т. 44. № 1. С. 137–140.
2. Chauvelon G., Buleon A., Thibault J.-F., Saulnier L. // Carbohydr. Res. 2003. V. 338. P. 743.
3. Куличихин В.Г., Голова Л.К. // Химия древесины. 1985. № 3. С. 9.
4. Makarova V.V., Tolstykh M.Yu., Picken S. J., Mendes E., Kulichikhin V.G. // Macromolecules. 2013. V. 46. P. 1144.
5. Geng Y., Almeida P. L., Feio G.M., Figueirinhas J.L., Godinho M. H. // Macromolecules. 2013. V. 46. № 11. P. 4296.
6. Pavlov G.M., Perevyazko I., Okatova O.V., Schubert U.S. // Methods. 2011. V. 54. P. 124.
7. Pavlov G.M. // Analytical Ultracentrifugation: Instrumentation, Software, and Applications / Ed. by S. Uchiyama, F. Arisaka, W.F. Stafford, T. Laue. Tokyo: Springer, 2016. P. 269.
8. Flory P.J. // Makromol. Chem. 1966. V. 98. P. 128.
9. Tsvetkov V.N. // Russ. Chem. Revs. 1969. V. 38. P. 755.
10. Pavlov G.M. // Eur. Phys. J. E. 2007. V. 22. P. 171.
11. Tsvetkov V.N. Rigid-Chain Polymers: Hydrodynamic and Optical Properties in Solution. New York: Plenum Press, 1989.
12. Hearst J.E., Stockmayer W.H. // J. Chem. Phys. 1962. V. 37. P. 1425.
13. Yamakawa H., Fujii M. // Macromolecules. 1973. V. 6. P. 407.
14. Grinshpan D.D., Savitskaya T.A., Tsygankova N.G., Makarevich S.E., Tretsiakova S.M., Nevar T.N. // Int. J. Polym. Sci. 2010. Art. 831658.

УДК 541.64:546.312

ВЛИЯНИЕ ВОДЫ НА ТЕРМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛИЭФИРЭФИРКЕТОНА

© 2022 г. А. С. Шабает^а, Э. В. Хакяшева^{а,*}, С. Ю. Хаширова^а^а Кавардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова.

Центр прогрессивных материалов и аддитивных технологий

360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173, Россия

*e-mail: elinakhakyash@mail.ru

Поступила в редакцию 13.05.2022 г.

После доработки 23.06.2022 г.

Принята к публикации 01.08.2022 г.

Термогравиметрические исследования термостойкости полиэфирэфиркетона указывают на начало термо- и термоокислительной деструкции полимера при температурах около 500°C. Пиролитическая газовая хроматография позволяет обнаружить начало деструктивных процессов в полиэфирэфиркетоне намного раньше, в условиях его экструзионной переработки. Приводятся результаты исследования влияния воды на термические свойства стабилизированного добавками фосфорсодержащего соединения “Hostanox P-EPQ” и нестабилизированного полиэфирэфиркетона. Установлена взаимосвязь между содержанием стабилизатора и устойчивостью полимера к процессам термо- и термоокислительной деструкции, а также термогидролиза полиэфирэфиркетона.

DOI: 10.31857/S2308112022700171

Существует довольно много работ, посвященных изучению термической и термоокислительной деструкции полисульфонов, полиарилатсульфонов, полиимидов, полиэфиркетонов и т.д., в которых были предложены механизмы их разрушения [1–4].

Один из самых востребованных в этом ряду полиэфирэфиркетон (ПЭЭК) изучался со времени его первого синтеза до многочисленных вариантов его модификации и стабилизации. Исследования относятся к широкому спектру структурных, технологических и эксплуатационных характеристик ПЭЭК: его огнестойкости, термостойкости по результатам термогравиметрических испытаний [5], реологических свойств [6], вязкости и деформационно-прочностных характеристик [7, 8]. Установлены температурно-временные режимы эксплуатации полимера в различных средах.

Термогравиметрический анализ обычно используется для оценки термостабильности ПЭЭК по температуре начала деструкции полимера, и она по результатам ТГА обычно соответствует значениям выше 500°C [4, 5]. В газохроматографических исследованиях было обнаружено, что поглощение кислорода и выделение газообразных продуктов распада ПЭЭК наблюдается уже в условиях экструзионной переработки [9], что вызывает интерес к исследованию термостойкости

ПЭЭК при температурах до 500°C. Результаты ряда работ, выполненных в этом направлении [9–13], подтверждают его актуальность.

Отличительной особенностью практически всех исследований было обнаружение воды в процессах пиролиза, которая существенно влияла на процессы разрушения полимерных материалов.

Из всех известных термостойких полимеров наиболее чувствительны к термогидролизу полиарилаты, полиэфирсульфоны, полиимиды [10–13]: при проведении пиролиза во влажной среде начало разложения этих полимеров смещается к более низким температурам на 50–100°C.

В работах по изучению влияния воды, режимов сушки полимерных материалов на их термические и физико-механические свойства [14–16] было показано, что именно процессы термогидролиза полимера заметно ухудшают как физико-механические, так и термические характеристики полученных изделий.

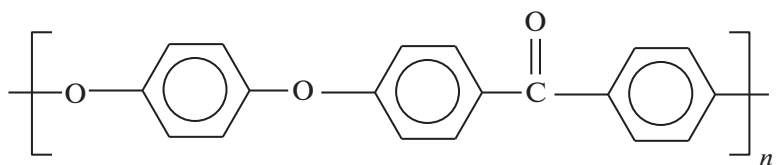
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследования проводили с использованием газового хроматографа “Цвет-800” с детектором по теплопроводности по методике, описанной в работах [17, 18]. Воду вводили непосредственно в ячейку с образцом с помощью микрошприца.

Термогравиметрические исследования выполняли на воздухе и в атмосфере азота согласно ГОСТ 29127-91 на приборе ТГА 4000 фирмы “Perkin

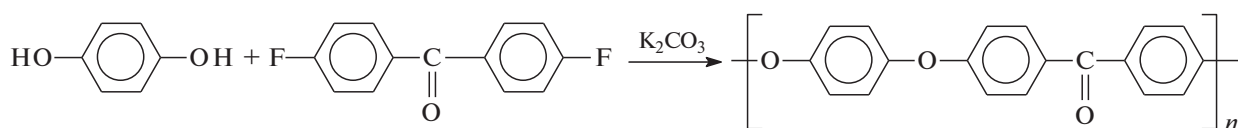
Elmer”. Скорость подъема температуры 5 град/мин, температурный диапазон – от 30 до 750°C.

Использовали ПЭЭК



Полученный в лаборатории Центра прогрессивных материалов и аддитивных технологий Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова.

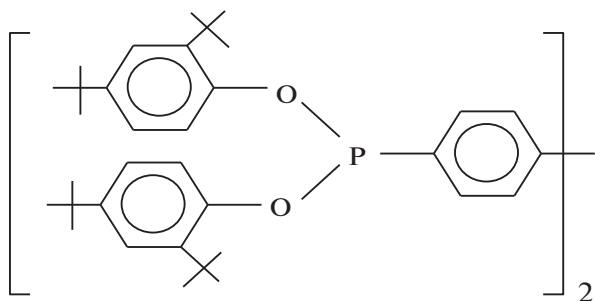
Синтез ПЭЭК проводили реакцией поликонденсации 1,4-дигидроксибензола с 4,4'-дифторбензофеноном при 320°C в течение 5 ч в дифенилсульфоне:



По окончании синтеза дифенилсульфон экстрагировали изопропиловым спиртом и ацетоном. Полимеры сушили под вакуумом при температуре 150°C в течение 12 ч [14].

Некоторые характеристики полученного полимера: температура стеклования 147°C, температура плавления 342.4°C, приведенная вязкость 0.55 дл/г (25°C, 0.5%-ный раствор в концентрированной серной кислоте); температуры 2 и 5% потерь массы в инертной среде (азот) составляют соответственно 549 и 560°C, на воздухе – 530 и 550°C.

В качестве стабилизатора использовали фосфорорганическое соединение следующего строения:



Выбор стабилизатора обусловлен относительно высокой ММ (1035) и небольшой скоростью потери массы при температурах от 300 до 450°C, которые соответствуют температурам переработки полимера в изделия.

Стабилизацию образцов осуществляли смешиванием в расплаве. Гранулы исходного и стабилизированного ПЭЭК получали экструдированием в расплаве порошков полимера и стабилизатора на лабораторном двухшнековом

экструдере марки “Twin Tech Screw 10 mm” (Великобритания); компоненты предварительно смешивали в высокоскоростном дезинтеграторе “VLM-02B”.

Температура переработки ПЭЭК составляла 380°C, средняя скорость вращения шнеков экструдера во время переработки 120 об/мин, скорость подачи материала 55 об/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Слабым местом термостойких конструкционных полимерных материалов, таких как полисульфоны, полиимиды, полиарилаты, полиэфиркетоны, является негативное влияние воды (сорбционной или образующейся в процессе переработки в изделия) на термические и физико-механические свойства. Считается, что наиболее устойчивы к такому влиянию полиэфиркетоны.

Исследования методом термогравиметрического анализа [9] показали, что для ПЭЭК в инертной среде потеря 2 и 5% массы соответствует температурам 550 и 560°C соответственно, при этом разложение полимера происходит в одну стадию с образованием 50% коксового остатка. На воздухе потери массы 2 и 5% соответствуют температурам 530 и 550°C. Ход кривой потери массы в данном случае позволяет выделить две явно выраженные стадии. Первая стадия отвечает за реакции разрыва основной полимерной цепи, скорость которых указывает на радикально-цепной механизм разрушения. На второй стадии скорость потери массы явно уменьшается, что свидетельствует о переходе радикально-цепного механизма в реакции горения (полимер выгорает полностью).

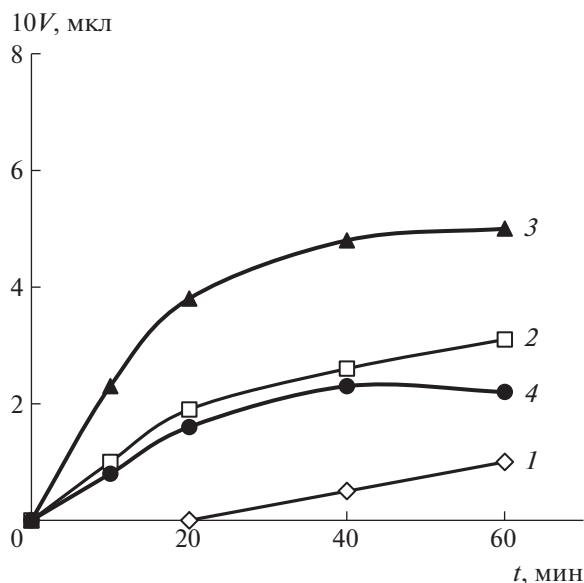


Рис. 1. Кинетические кривые образования воды при температуре пиролиза ПЭЭК, равной 425 (1), 450 (2), 475 (3) и 500°C (4).

Несмотря на высокие температуры начала потери массы ПЭЭК, с помощью газовой хроматографии было обнаружено интенсивное газообразование в изотермических режимах (время пиролиза до 60 мин) [9]. В связи с этим отдельное внимание было уделено исследованию образования воды в процессе термической деструкции при температурах 425–500°C.

Как видно на рис. 1, при 425°C вода в полимере появляется через 20 мин и вплоть до $T = 475^\circ\text{C}$ количество воды с течением времени возрастает. Однако дальнейшее повышение температуры (кривая для $T = 500^\circ\text{C}$) приводит к ее уменьшению. Такое поведение мы связываем с термогидролизом ПЭЭК. Для выяснения механизма влияния воды на термические характеристики данного полимера необходимо исследовать образование основных продуктов разложения при принудительном дозировании воды в реакционную смесь при более низких температурах.

Исходя из результатов, представленных на рис. 1, для термогидролиза были выбраны температура 450°C и количество дозируемой воды 1 мкл. В этих условиях основными газообразными продуктами деструкции оказались водород и диоксид углерода. Кроме них обнаружены следовые количества CO и CH_4 . Среди жидких продуктов идентифицированы незначительные количества фенола, бензола и толуола.

Представленные на рис. 2а кинетические кривые выделения водорода показывают, что введение воды в зону пиролиза увеличивает выход водорода в несколько раз. Аналогичная картина на-

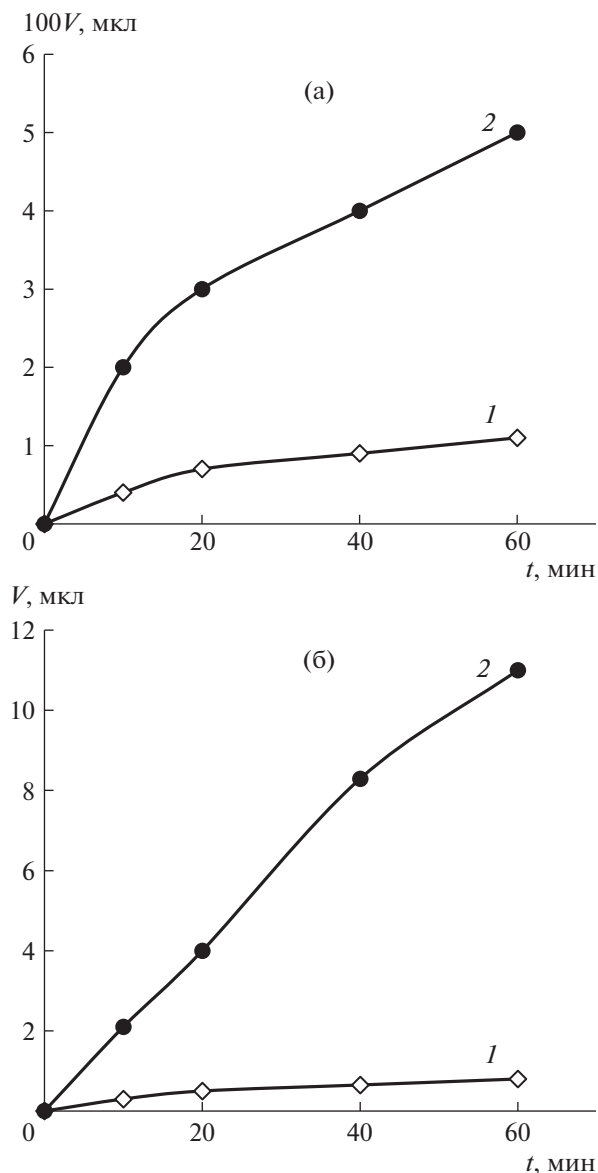


Рис. 2. Кинетические кривые образования водорода (а) и диоксида углерода (б) при $T = 450^\circ\text{C}$ исходного ПЭЭК (1) и ПЭЭК при введении воды в зону пиролиза (2).

блюдается на кинетических кривых образования диоксида углерода (рис. 2б).

Ранее было установлено [9], что при термической деструкции ПЭЭК основным источником образования водорода при низких температурах служат процессы структурирования, а при более высоких температурах — гомолитический распад основной полимерной цепи, сопровождающийся разрушением бензольного кольца. Источником образования диоксида углерода являются разрушение кетонной и простой эфирной связей.

Присутствие воды при 450°C катализирует гетеролитическое расщепление полимерных цепей ПЭЭК по аналогии с полиарилатами, полиарилленфталидами [19].

Значительное увеличение выхода CO_2 при термогидролизе свидетельствует о разрушении

прежде всего кетонной группы, которое может происходить по двум направлениям:

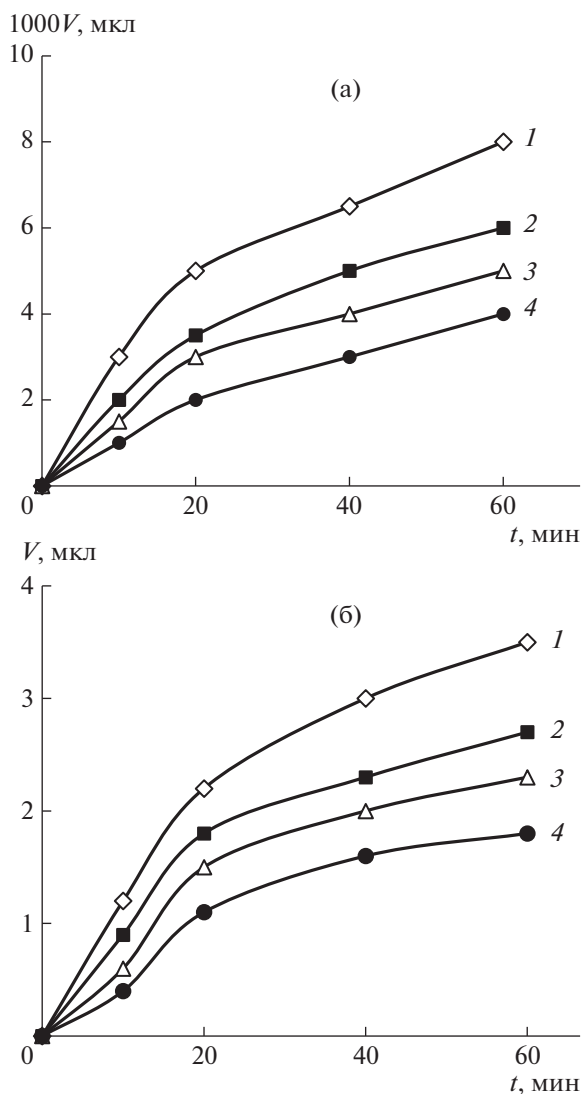
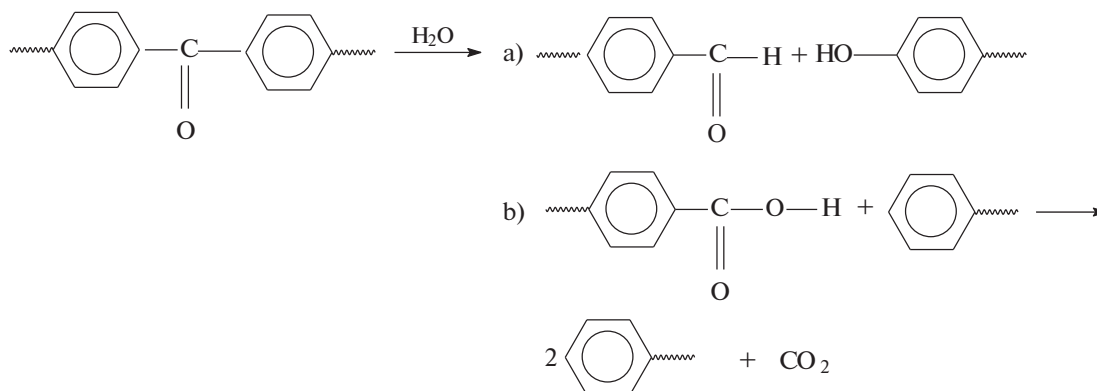


Рис. 3. Кинетические кривые выделения водорода (а) и диоксида углерода (б) при 450°C. Содержание стабилизатора Hostanox "P-EPQ" 0.5 (1), 1.0 (2), 1.5 (3) и 2.0% (4).

В первом случае гидроксильная концевая группа способна присоединяться к основной макромолекуле цепи, образуя сшитые структуры с выделением атомарного водорода. Во втором случае с образованием диоксида углерода возникающие концевые группы весьма активны, их взаимодействие с макромолекулой практически всегда приводит к разрыву цепи.

Возрастающий с каждым годом интерес к ПЭЭК как к суперконструкционным материалам обусловлен сочетанием в нем высоких физико-механических и термических свойств. Вместе с тем изготовление изделий из них связано с высокими температурами переработки, при которых он подвержен как термической и термоокислительной деструкции, так и термогидролизу. Учитывая результаты исследования влияния фосфорсодержащих стабилизаторов на термическую и термоокислительную деструкцию ПЭЭК [20–22], для улучшения стабильности полиэфиркетонов к термогидролизу нами был использован наиболее перспективный стабилизатор Hostanox "P-EPQ" с содержанием 0.5–2.0%.

Представленные кинетические кривые выделения водорода при температуре 450°C показали (рис. 3а), что уже при содержании стабилизатора 0.5% выход водорода меньше, чем у исходного образца, не подверженного влиянию воды (рис. 2а).

Несколько другая картина наблюдается на кинетических кривых выделения CO_2 (рис. 3б). Для образцов, подверженных термогидролизу, при всех концентрациях стабилизатора выход диоксида углерода в разы меньше, чем у нестабилизированного образца; вместе с тем у не подверженного термогидролизу исходного образца содержание CO_2 в продуктах разложения несколько меньше (рис. 3а).

Таким образом, выявленные закономерности образования водорода и диоксида углерода при

термогидролизе стабилизированных ПЭЭК указывают на возможность сохранения основной структуры полимеров в условиях экструзионной переработки без риска ухудшения их технологических и эксплуатационных характеристик.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коршак В.В. Химическое строение и температурные характеристики полимеров. М.: Наука, 1970.
2. Бюллер К.У. Тепло- и термостойкие полимеры. М.: Химия, 1984.
3. Михайлин Ю.А. Термоустойчивые полимеры и полимерные материалы. СПб.: Профессия, 2006.
4. Patel P., Hull T.R., McCabe R.W., Flath D., Grasmeyer J., Percy M.E. // Polym. Degrad. Stab. 2010. V. 95. № 5. P. 709.
5. Patel Parina. Investigation of the fire behaviour of PEEK-based polymers and compounds, Doctoral Thesis (University of Central Lancashire, 2011).
6. Galloway J., Hoffman R., Bhatt S. // Proc. Annual Techn. Conf. ANTEC. Cincinnati, Ohio, 2007. P. 3077.
7. Zhou Zheng, Zhou Fu-gui, Zhang Shu-ling, Mu Jian-xin, Yue Xi-gui, Wang Gui-bin // Chem. Res. Chinese Universities. 2012. V. 28. № 5. P. 907.
8. Шаббаев А.С., Жанситов А.А., Кучменова Л.Х., Хаширова С.Ю. // Матер. XIII Междунар. науч.-практич. конф. "Новые композиционные материалы". Нальчик, 2017. С. 293.
9. Шаббаев А.С., Жанситов А.А., Башоров М.Т., Локьяева З.А., Чеченов И.З., Ржевская Е.В., Хаширов А.А. // Изв. Кабардино-Балкарского гос. ун-та. 2017. Т. VII. № 2. С. 64.
10. Коршак В.В. Кинетика и механизм образования и превращения макромолекул. М.: Наука. 1968.
11. Краснов Е.П., Савинов В.М., Соколов Л.Б., Логунова В.И., Беляков В.К., Полякова Т.А. // Высокомолек. соед. А. 1966. Т. 2. № 3. С. 380.
12. Шелгаев В.Н., Шаббаев А.С., Микитаев А.К., Коршак В.В. // Высокомолек. соед. А. 1985. Т. 27. № 10. С. 2165.
13. Шелгаев В.Н., Шаббаев А.С., Микитаев А.К., Коршак В.В. // Высокомолек. соед. А. 1982. Т. 24. № 11. С. 2315.
14. Хакяшева Э.В., Шаббаев Ф.С., Хаширова С.Ю. // Изв. Кабардино-Балкарского гос. ун-та. 2018. Т. 8. № 3. С. 68.
15. Шаббаев А.С., Мамхегов Р.М., Хаширова С.Ю., Долбин И.В. // Матер. XV Междунар. науч.-практич. конф. "Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения". Нальчик, 2019. С. 428.
16. Шаббаев А.С., Долбин И.В., Хаширова С.Ю., Давыдова В.В. // Матер. XVI Междунар. науч.-практич. конф. "Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения". Нальчик, 2020. С. 483.
17. Шаббаев А.С., Молоканов Г.О., Хаширова С.Ю., Микитаев А.К. Пат. 2693738. Россия.
18. Shabaev A.S., Zhansitov A.A., Kurdanova Zh.I., Khashirova S.Yu., Mikitaev A.K. // Polymer Science B. 2017. V. 59. № 2. P. 216.
19. Kraikin V.A., Kuznetsov S.I., Laktionov V.M., Salazkin S.N. // Polymer Science A. 2002. V. 44. № 5. P. 518.
20. Shabaev A.S., Zhansitov A.A., Khakyasheva E.V., Khashirova S.Y. // Polymer Science B. 2019. V. 61. № 5. P. 582.
21. Хакяшева Э.В. Дис. ... канд. техн. наук. Нальчик: КБГУ, 2019.
22. Khakyasheva E.V., Shetov R.A., Khashirova S.Yu. // Selected peer-reviewed full text paper XVII International Scientific and practical Conference "New Polymer Composite Materials III" (NPCM 2021). Key Engineering Materials Submitted. 2021. V. 899. P. 576.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

УДК 541.64:536.6:533.15

СИНТЕЗ И ГАЗОРАЗДЕЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕТАТЕЗИСНОГО ПОЛИ(5-ПЕРФТОРБУТИЛ-2-НОРБОРНЕНА)

© 2022 г. О. А. Аджиева^{а,*}, Р. Ю. Никифоров^а, М. Л. Грингольц^а, Н. А. Белов^а, М. П. Филатова^а, Ю. И. Денисова^а, Я. В. Кудрявцев^а^а Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский пр., 29, Россия

*e-mail: adzhieva@ips.ac.ru

Поступила в редакцию 10.06.2022 г.

После доработки 25.07.2022 г.

Принята к публикации 01.08.2022 г.

Впервые с использованием Ru-катализаторов Граббса первого и третьего поколений синтезирован метатезисный поли(5-перфторбутил-2-норборнен) в растворе с высоким выходом 85–98% и варьируемым соотношением *цис/транс* двойных связей. Подобраны условия получения исходного мономера 5-перфторбутил-2-норборнена с выходом до 98%. Исследование газоразделительных свойств полученного полимера показало, что введение перфторбутильного заместителя в повторяющееся звено полинорборнена увеличивает проницаемость для неконденсируемых газов за счет роста их коэффициентов диффузии. Идеальная селективность для пар газов, содержащих метан, при этом возрастает или почти не изменяется вследствие увеличения разницы в коэффициентах растворимости этих газов. Причины наблюдаемых изменений газоразделительных и других свойств полинорборнена могут быть связаны с жесткой конформацией и слабым взаимодействием фторалкильных заместителей, что сказывается на свободном объеме полимера и на энергии взаимодействия макромолекул между собой и с молекулами пенетранта. Исследование расширяет представления о газоразделительных и других свойствах класса фторзамещенных полинорборненов.

DOI: 10.31857/S230811202270016X

ВВЕДЕНИЕ

Фторсодержащие полимеры являются привлекательными объектами исследований благодаря комплексу полезных свойств, придаваемых фторсодержащими фрагментами: высокой термо- и хемотростойкости, биоинертности, низким значениям поверхностной энергии, показателя преломления и диэлектрических характеристик [1, 2]. Фторзамещенные норборнены представляют интересный и удобный класс мономеров для макромолекулярного дизайна фторполимеров. Причина кроется в их несложном синтезе и способности образовывать полимеры с различным строением циклопентил-виниленовой ненасыщенной основной цепи, образующейся по механизму циклораскрывающей метатезисной полимеризации (ROMP) [3–8], либо жесткой цепи с бициклическим мономерным звеном, получаемой методом аддитивной (винильной) полимеризации [9–11]. Макромолекулярный дизайн с использованием фторзамещенных норборненов направлен, как правило, на поиск структур с улучшенными газоразделительными [12, 13] или диэлектрическими [14–17] свойствами, получение материалов для фоторезистов [18–20], амфифильных полимеров

[21] и других. Особенностью фторзамещенных норборненов является пониженная активность двойной связи в каталитической полимеризации в присутствии электроноакцепторных фторсодержащих заместителей. В связи с этим для полимеризации подбирают более активные катализаторы либо формируют структуру мономера с минимальным воздействием фторсодержащих фрагментов на двойную связь в нем. Последнее достигается расположением фторсодержащих групп на большем расстоянии от двойной связи, что было показано на примере фторзамещенных норборнен-5,6-дикарбоксимидов и экзо-трициклононенов. Для исследования газоразделительных свойств был получен ряд норборнен-5,6-дикарбоксимидов с различным типом и числом фторсодержащих заместителей в фенильной группе у атома азота [22–24]. Их метатезисная полимеризация протекала с выходом 90–98%, что в полтора–два раза выше, чем для фторзамещенных норборненов. Высокую активность в ROMP также продемонстрировали фторзамещенные экзотрициклононены, что позволило синтезировать полимеры с высокой ММ и хорошими пленкообразующими свойствами и изучить их га-

газоразделительные свойства [25–28]. Перфторфенилзамещенный трициклононен даже удалось вовлечь в эффективную аддитивную полимеризацию и исследовать газопроницаемость полученного полимера [29]. К настоящему времени газоразделительные свойства изучены для целого ряда метатезисных фторзамещенных норборнен-5,6-дикарбоксимидов и трициклононенов [22–28], одного представителя аддитивных политрициклонононов и только двух фторзамещенных метатезисных полинорборненов [7, 30].

В настоящей работе синтезирован поли(5-перфторбутил-2-норборнен) (ПНБФ) и изучены его газоразделительные свойства в рамках исследования связи между строением фторзамещенных полинорборненов и их газотранспортными и другими физико-химическими характеристиками. Стоит отметить, что в литературе приведен синтез 5-перфторбутил-2-норборнена (НБФ) и его метатезисная гомо- и блок-сополимеризация [31–34], а также аддитивная гомо- и сополимеризация [35, 36]. Вместе с тем лишь одна публикация посвящена непосредственно метатезисной гомополимеризации НБФ с использованием малоэффективной каталитической системы $W(CO)_3/C_2H_5AlCl_2/O_2$ [37], две другие описывают его полимеризацию методом так называемой surface-initiated metathesis polymerization (SI-ROMP) на поверхности золотых субстратов с использованием катализатора Граббса первого поколения, в результате которой получают пленочное покрытие толщиной в несколько нанометров или микрон [32, 38]. Таким образом, нами впервые осуществлена метатезисная полимеризация НБФ на катализаторах Граббса в жидкой фазе, изучены термические и газоразделительные свойства полученного полимера.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты

Дициклопентадиен (ДЦПД) (95%, “ACROS Organics”), 1H,1H,2H-перфтор-1-гексен (ФГ) (97%, “Alfa Aesar”), гидрохинон (“Реахим”) и 2,2'-метилден-бис-(6-трет-бутил-4-метилфенол) (“Sigma-Aldrich”) в качестве ингибиторов окисления, катализаторы Граббса первого (бис-(трициклогексилфосфин) бензилиден рутений дихлорид, Г-1) и третьего (дихлор[1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](бензилиден) бис(3-бромпиридин)рутений(II), Г-3) поколения (“Sigma-Aldrich”), винилэтиловый эфир (99%, “Fluka”) использовали без дополнительной очистки. Перфторбензол (99%, “ПиМ-Инвест”) и хлороформ абсолютировали над CaH_2 , ТГФ абсолютировали над металлическим Na.

Методы измерений

Спектры ЯМР регистрировали для растворов образцов в дейтерохлороформе и смеси дейтерохлороформа и перфторбензола (ПФБ) (объемное соотношение $CHCl_3$: ПФБ = 1 : 1) при комнатной температуре на спектрометре “Avance III HD” (“Bruker”) с рабочей частотой 400.1 МГц по водороду, 100.6 МГц по углероду и 376.5 МГц по фтору. Химические сдвиги в спектрах ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C определяли с точностью не менее 0.001 м.д. относительно остаточного сигнала хлороформа. Для спектров ЯМР ^{19}F в качестве внутреннего стандарта использовали ПФБ.

Хромато-масс-спектрометрический анализ (ГХ-МС) проводили на газо-хромато-масс-спектрометре “Finnigan MAT 95 XL” (энергия ионизация 70 эВ, диапазон масс 20–800 а.е.м., разрешение 1000, температура источника 200°C, скорость сканирования 1 с/декада масс) и хроматографе HP 6890+ с капиллярной колонкой 30 м × 0.25 мм с фазой DB-5 (полидиметилсилоксан, содержащий 5% фенильных групп), газ-носитель — гелий (деление потока 1:30).

Молекулярно-массовые характеристики определяли методом ГПХ на жидкостном хроматографе “Waters” с рефрактометрическим детектором “Chromatopack Microgel-5” (элюент хлороформ, скорость потока 1 мл/мин). ММ рассчитывали по стандартной методике относительно стандартных образцов монодисперсного полистирола.

Термические свойства полимеров исследовали методами дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа. Термограммы ДСК получали на приборе “Mettler Toledo DSC823e”. Образцы нагревали и охлаждали со скоростью 20 град/мин в атмосфере аргона со скоростью потока 70 мл/мин в интервале 20–150°C. Представительными считали результаты второго нагревания. ТГА полимеров проводили в атмосфере аргона на приборе “Mettler Toledo TGA/DSC-1” со скоростью нагревания 10 град/мин и скоростью потока 10 мл/мин в диапазоне температур от 30 до 1000°C. Образцы с массой 10 мг предварительно термостатировали при 30°C.

Синтез 5-перфторбутил-2-норборнена

Мономер 5-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутил)-бицикло[2.2.1]гептен-2 (5-перфторбутил-2-норборнен, НБФ) получали взаимодействием ДЦПД с ФГ в присутствии гидрохинона [39]. В стеклянную ампулу загружали 0.18 г гидрохинона, 3.5 мл перфторгексена (5.15 г, 0.02 моля) и 0.76 мл ДЦПД (0.745 г, 0.0056 моля). Ампулу запаивали, помещали в автоклав и проводили реакцию при 170°C. Через 72 ч ампулу вскрывали, продукт перегоняли. Мономер бесцветный, прозрачный, маслянистый, $T_{кип} = 100^\circ C$, 90 мм рт.ст. Выход

3.39 г (98%). Соотношение *эндо*- : *экзо*-изомеров составило 75 : 25.

ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 6.20–6.16 (м, 1.25Н, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.98–5.95 (м, 0.75Н, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.17 (с, 1Н, HC^4 , *экзо/эндо*), 2.98 (с, 0.26Н, HC^1 , *экзо*), 2.94 (с, 0.77Н, HC^1 , *эндо*), 2.85–2.72 (м, 0.78Н, HC^5), 2.12–2.03 (м, 0.5Н, HC^5), 2.01–1.95, 1.28–1.23 (м, 1.2Н, H_2C^6), 1.84–1.81, 1.42–1.36 (м, 0.8Н, H_2C^6), 1.53–1.46, 1.30 (м, 2Н, H_2C^7 , *эндо/экзо*) (дополнительные материалы, рис. S1).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 138.44 (C^2 , *экзо*), 137.46 (C^2 , *эндо*), 136.50 (C^3 , *экзо*), 131.94 (C^3 , *эндо*), 119.43–115.91 ($\text{C}^{\text{a,b,c,d}}\text{F}_2$), 49.84 (C^7 , *эндо*), 46.53 (C^7 , *экзо*), 43.79 (C^4 , *эндо*), 42.55 (C^4 , *экзо*), 42.16 (C^1 , *эндо*), 41.42 (C^1 , *экзо*), 41.23–40.82 (C^5 , *экзо*), 40.48–40.09 (C^5 , *эндо*), 27.70 (C^6 , *эндо*), 26.95 (C^6 , *экзо*) (дополнительные материалы, рис. S2).

Метатезисная полимеризация НБФ

Полимеризация с использованием катализатора Г-1. В двугорлую колбу объемом 50 мл с магнитной мешалкой в инертной атмосфере заливали 0.27 мл НБФ (0.5068 г, 0.0016 моля) и 1 мл ПФБ. Отдельно готовили раствор катализатора Г-1 (0.0020 г) в абсолютированном хлороформе (2.7 мл) и приливали 1.24 мл раствора (0.0009 г, 0.0011 ммоль) к мономеру. Через 24 ч в реакционную смесь добавляли винилэтиловый эфир (0.1 мл, молярное соотношение винилэтиловый эфир : Ru = 500 : 1), ПФБ и ингибитор окисления 2,2'-метилтен-бис-(6-*трет*-бутил-4-метилфенол) (0.04 г, 10 мас. % от полимера). Полученный поли(5-перфторбутил-2-норборнен) (ПНБФ) высаживали в этиловый спирт и сушили при пониженном давлении до постоянной массы. Выход 0.4881 г (96%).

Полимеризация с использованием катализатора Г-3. Синтез проводили аналогичным образом. В реактор заливали 0.2 мл НБФ (0.3412 г, 0.0011 моля) и 1.7 мл абсолютированного ТГФ. Отдельно готовили раствор катализатора Г3 (0.0056 г) в абсолютированном ТГФ (0.15 мл) и приливали 0.1 мл раствора (0.0036 г, 0.0041 ммоль) к мономеру. Через 1 ч в реакционную смесь добавляли винилэтиловый эфир, ТГФ (2 мл) и ингибитор окисления (0.028 г). Полученный ПНБФ высаживали в этиловый спирт и сушили при пониженном давлении до постоянной массы. Выход 0.2904 г (85%).

ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$) δ , м.д.: 5.57 (1.64Н, $\text{CH}=\text{CH}$, *транс*), 5.36 (0.36Н, $\text{CH}=\text{CH}$, *цис*), 3.42 (0.26Н, HC^5 , *цис*, *эндо*), 3.26 (0.07Н, HC^5 , *цис*, *экзо*), 3.06 (HC^5 , *транс*, *эндо*), 2.92 (HC^5 , *транс*, *экзо*), 2.78 ($\text{HC}^{1,4}$, *цис*), 2.66 ($\text{HC}^{1,4}$, *транс*), 2.13 (2Н,

H_2C^6), 1.70–1.37 (2Н, H_2C^7) (дополнительные материалы, рис. S8).

ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$) δ , м.д.: 134.12–132.49 (C^2 , *цис/транс*), 131.99 ($\text{C}^{2,3}$), 130.50 (C^3 , *транс*), 129.14 (C^3 , *цис*), 122.42, 119.57, 116.71, 113.85, 111.54, 109.35, 106.75 (CF), 47.41 (C^5 , *экзо*, *цис*) 46.59 (C^5 , *экзо*, *транс*), 45.37 (C^5 , *эндо*, *цис/транс*), 44.22, 43.81 (C^1), 43.05 (C^7), 42.11, 41.77, 41.06, 40.23 (C^4 , C^7), 38.89, 38.37, 38.19, 36.78 (C^1 , C^4), 33.69–32.78 (C^6) (дополнительные материалы, рис. S10–S12).

ЯМР ^{19}F ($\text{C}_6\text{F}_6/\text{CDCl}_3$) $-\delta$, м.д.: 82.72 (CF_3), 111.41 (CF), 114.82 (CF), 120.22–122.75 (CF_2), 126.02–128.42 (CF_2) (дополнительные материалы, рис. S9).

Определение газотранспортных параметров

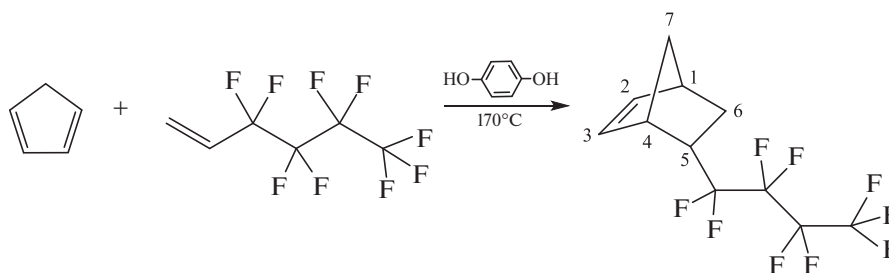
Пленки ПНБФ готовили методом полива на целлофановую подложку 2.5 мас. % раствора полимера в ПФБ. После испарения растворителя пленку отделяли от подложки и вакуумировали до постоянной массы (остаточное давление не более 1 мбар). Толщина пленок составляла ~17 мкм. Коэффициенты проницаемости P и диффузии D газов He, H_2 , O_2 , N_2 , CO_2 , CH_4 определяли на барометрической установке “Баротрон” [40] при $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Давление над мембраной варьировали в интервале 1–3 бар, давление под мембраной не превышало ~12 мм рт. ст. (16 мбар). Стационарный поток через полимерную пленку измеряли в диапазоне (4–6) θ , где θ – время запаздывания. Коэффициент диффузии находили по методу Дейнеса–Баррера, используя соотношение $D = l^2/(6\theta)$, в котором l – толщина исследуемой пленки. Коэффициент растворимости S газа находили как отношение $P : D$.

Долю свободного объема полимера (the fraction of free volume, FFV) оценивали по методу Бонди [41] как $FFV = 1 - 1.3\rho_p V_w$, где ρ_p – плотность полимера, определенная методом гидростатического взвешивания в изопропанол с помощью аналитических весов “AND GR-200” (точность 10^{-4} г), а V_w – ван-дер-ваальсов объем мономерного звена, рассчитанный с помощью метода групповых вкладов Аскадского [42].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез

Синтез НБФ проводили по реакции диеновой конденсации циклопентадиена и 1Н,1Н,2Н-перфтор-1-гексена:

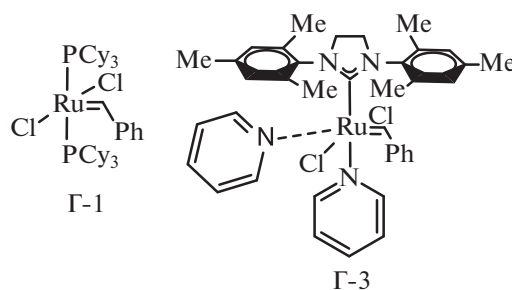
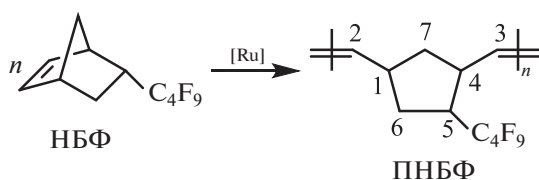


В литературе описаны различные варианты получения НБФ [32, 35, 37–39, 43], в которых в качестве диена использовали циклопентадиен (ЦПД) или ДЦПД, в основном, при эквимольном соотношении диена (в пересчете на ЦПД) и ФГ и температуре 170–200°C. Выход аддукта (НБФ) составлял преимущественно 36–50% [32, 35, 38, 43], хотя в первой публикации Е. Perez с соавторами [37] сообщалось о 75%-ном выходе в аналогичных условиях. Лишь недавно авторам [39] удалось получить НБФ с выходом 89% при использовании двукратного избытка диенофила к ДЦПД и нагревания при 200°C в течение 72 ч. Нами был проведен синтез НБФ с двукратным избытком ФГ, как в работе [39], но при более низкой температуре (170°C) в течение 72 ч, что позволило получить целевое соединение с выходом до 98%. ЯМР-спектры (дополнительные материалы, рис. S1, S2) соответствовали литературным, при этом впервые для НБФ были получены спектры ЯМО-DECHO (рис. S3–S5) и двумерный спектр НМQC (рис. S6). Соотношение *энд-о/экзо*-изомеров, определенное по сигналам протонов HC^1 (2.94 м.д., *эндо* и 2.98 м.д., *экзо*) из спектров ЯМР 1H или сигналов углеродов двойных связей $C=C$ (137.46,

131.94 м.д., *эндо* и 138.44, 136.50 м.д., *экзо*) в спектре ЯМР ^{13}C , составило 76 : 24. Согласно анализу ГХ-МС (рис. S7) мономер содержал два изомера (*эндо* : *экзо* = 80 : 20) с молекулярной массой 312, что соответствует молекулярной массе НБФ.

В литературе описана метатезисная полимеризация НБФ на W-содержащем катализаторе [37] и поверхностно-иницируемая метатезисная полимеризация НБФ с использованием Ru-катализаторов Граббса первого (Г-1) и второго (Г-2) поколения [32, 38]. На каталитической системе $W(CO)_3/C_2H_5AlCl_2/O_2$ был получен ПНБФ с выходом 65%, температурой стеклования от –20 до –10°C и температурой разложения 300°C [37]. Полимер охарактеризован методами ЯМР 1H , ЯМР ^{19}F и элементного анализа; указывается, что он придает хорошие водоотталкивающие свойства текстильным волокнам.

Нами впервые изучена полимеризация НБФ в растворе ПФБ на катализаторе Граббса первого поколения (Г-1) и полимеризация в ТГФ на катализаторе Граббса третьего поколения (Г-3) (табл. 1, опыты 1,2):



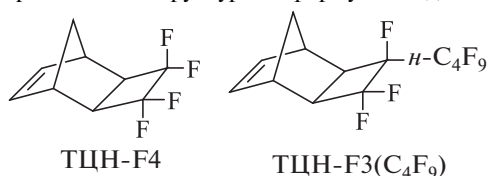
Для изучения газоразделительных параметров важно было получить полимер на катализаторе Г-1, поскольку уже имеющиеся в литературе сведения касаются фторсодержащих полинорборненов, синтезированных на катализаторе Г-1. Катализатор Г-3 – один из наиболее активных катализаторов метатезиса. Синтезированные полимеры растворимы в ТГФ, ПФБ, смеси бензола и ПФБ, смеси ПФБ и хлороформа и не растворимы в хлороформе, толуоле, бензоле, ДМФА и ацетоне.

В связи с этим спектры ЯМР 1H (дополнительные материалы, рис. S8), ЯМР ^{19}F (рис. S9) и ЯМР ^{13}C (рис. S10–S12) регистрировали для образцов ПНБФ, растворенных в смеси дейтерохлороформа и ПФБ. Из спектров ЯМР 1H определяли соотношение *цис/транс* двойных связей ПНБФ по интегралам сигналов $HC=HC$ (5.36 м.д., *цис* и 5.57 м.д., *транс*) и соотношение *эндо/экзо* изомерных звеньев по интегралам сигналов HC^5 (3.42 м.д., *эндо* и 3.26 м.д., *экзо*).

Таблица 1. Метатезисная полимеризация НБФ, норборнена (НБ) и фторзамещенных трициклононенов (ТЦН) (температура комнатная)

Опыт, №	Мономер	Катализатор	Растворитель	Концентрация мономера, моль/л	τ , ч	Мольное соотношение [катализатор] : [мономер]	Выход, %	Цис/транс, %	Эндо/экзо, %	$M_w \times 10^{-3}$	$\bar{D}$	T_g , °C
1	НБФ	Г-1	ПФБ	0.8	24	1:1500	96	28/72	79/21	385	1.6	49
2	НБФ	Г-3	ТГФ	0.5	1	1:270	85	45/55	78/22	86	1.5	57
3	НБ	Г-1	CHCl_3	0.8	2	1:700	98	12/88	—	310	3.1	39
4*	ТЦН-F4 [26]	Г-1	ПФБ/ CH_2Cl_2	0.3	4	1:1500	95	—	—	—	—	107
5*	ТЦН-F3(C_4F_9) [26]	Г-1	ПФБ/ CH_2Cl_2	0.3	164	1:1500	61	—	—	—	—	89

Примечание. Структурные формулы соединений:

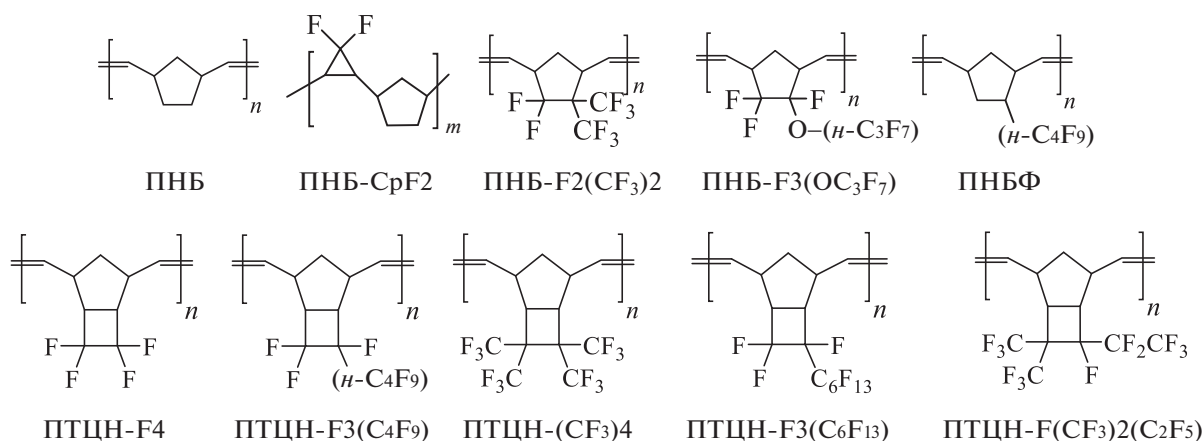
* $T = 30^\circ\text{C}$

Нами получены гомополимеры ПНБФ с высоким выходом, отличающиеся ММ и соотношением *цис/транс* двойных связей. В выбранных условиях соотношение *цис/транс* $\text{C}=\text{C}$ в полимере, синтезированном на катализаторе Г-3, близко к эквимольному, а в полимере, полученном на катализаторе Г-1, преобладают транс- $\text{C}=\text{C}$ связи (табл. 1, опыты 1 и 2; рис. 1). Введение перфторбутильного заместителя в норборнен снижает его полимеризационную активность, так как близкий к количественному выход полимера достигается за большее время (табл. 1, опыты 1 и 3). Интересно, что замена одного атома фтора в тетрафторзамещенном трициклононене (ТЦН-F4)

на $n\text{-C}_4\text{F}_9$ приводит к большей потере его активности в ROMP (табл. 1, опыты 4 и 5) [26], по-видимому, из-за наличия трех атомов фтора в мономерном звене.

Газотранспортные свойства

По данным рентгенофазового анализа, синтезированный ПНБФ является аморфным продуктом (дополнительные материалы, рис. S13), что позволяет сопоставить газотранспортные характеристики ПНБФ и ряда других аморфных стеклообразных фторсодержащих полинорборненов (табл. 2):



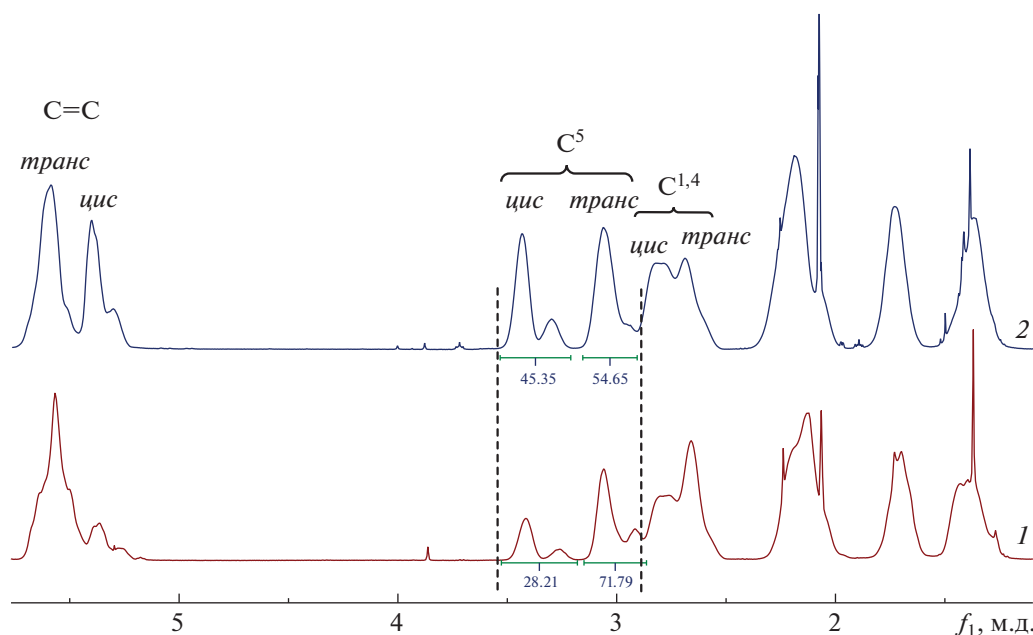


Рис. 1. Спектры ЯМР ^{13}C поли(5-перфторбутил-2-норборнена), синтезированного на катализаторах Г-1 (1) и Г-3 (2). Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

Поскольку все представленные в табл. 2 производные полинорборненов были синтезированы на катализаторе Г-1, в первую очередь были изучены газоразделительные свойства ПНБФ, полученного на этом катализаторе. Синтез ПНБФ на катализаторе Г-3 как на одном из наиболее активных коммерчески доступных катализаторов метатезиса представлял интерес для изучения возможностей варьирования соотношения *цис/транс* двойных связей. Исследование газоразделительных параметров этого полимера планируется в дальнейшем.

Видно, что введение группы $n\text{-C}_4\text{F}_9$ в структуру ПНБ в качестве бокового заместителя вызывает значительный рост газопроницаемости (в пять раз для гелия и еще выше для кислорода, азота и метана). Ранее еще больший эффект наблюдали при замене одного из четырех атомов фтора в циклобутановом фрагменте мономерного звена политрициклононена (ПТЦН-F4) на группу $n\text{-C}_4\text{F}_9$ (ПТЦН-F3(C_4F_9)) [26]. Для дифторциклопропанированного ПНБ (ПНБ-СрF2) внедрение фторсодержащих групп в количестве 9.5 мол. % привело к увеличению газопроницаемости всего в 2–2.5 раза [45]. Для замещенных полинорбор-

Таблица 2. Коэффициенты проницаемости газов P (Баррер) в незамещенном и фторсодержащих полинорборненах

Полимер	F, мол. %	Газ						Литература
		He	H ₂	O ₂	N ₂	CO ₂	CH ₄	
ПНБ	0	15	18	2.3	0.43	9.3	0.78	[44]
ПНБ-СрF2	9.5	35	33	5.1	1.1	23	1.5	[45]
ПНБФ	31	73	45	13	4.5	54	4.3	Настоящая работа
ПНБ-F2(CF ₃) ₂	36	—	166	50	17	200	13	[7]
ПНБ-F3(OC ₃ F ₇)	38	—	130	55	17	200	18	[7]
ПТЦН-F4	19	29	20	4.1	1.1	16	0.9	[26]
ПТЦН-F3(C ₄ F ₉)	36	280	175	57	24	210	16	[26]

Таблица 3. Коэффициенты диффузии и растворимости газов для ПНБ, ПНБФ и других фторсодержащих полинороборненов

Полимер	F, мол. %	$D \times 10^8, \text{см}^2/\text{с}$				$S, \text{см}^3(\text{н.у.})/(\text{см}^3 \cdot \text{атм})$				Литература
		O ₂	N ₂	CO ₂	CH ₄	O ₂	N ₂	CO ₂	CH ₄	
ПНБ	0	18	3.6	5.5	1.5	0.14	0.092	1.4	0.40	[44]
ПНБ-СрF ₂	9.5	12	3.7	4.0	1.4	0.34	0.22	4.4	0.83	[45]
ПНБФ	31	30	13	15	6.9	0.32	0.26	2.8	0.48	Настоящая работа
ПНБ-F ₂ (CF ₃) ₂	36	14	8.4	8.4	3.3	2.7	1.5	18	3.0	[7]
ПНБ-F ₃ (OC ₃ F ₇)	38	57	44	40	23	0.73	0.29	3.8	0.59	[7]
ПТЦН-F ₃ (C ₄ F ₉)	36	160	100	76	28	0.27	0.18	2.1	0.43	[26]

ненов с большим содержанием фтора в мономерном звене (ПНБ-F₂(CF₃)₂ и ПНБ-F₃O(C₃F₇)) наблюдали более существенный рост коэффициентов проницаемости в 10–30 раз [7].

Коэффициент проницаемости газа можно представить как произведение его коэффициентов диффузии и растворимости, которые являются независимыми величинами. Эти параметры для исследуемого ПНБФ и ряда замещенных полинороборненов приведены в табл. 3. Как видно, увеличение коэффициентов проницаемости газов для изучаемого ПНБФ вызвано возрастанием как коэффициентов диффузии в 2–5 раз, так и коэффициентов растворимости в 1.2–3 раза. Данный эффект еще больше выражен для фторзамещенных полинороборненов ПНБ-F₂(CF₃)₂ и ПНБ-F₃O(C₃F₇) [7]. Однако имеются исключения из подобного поведения, ранее наблюдавшиеся для полипентафторстирола [46]. В случае ПНБ-СрF₂ коэффициенты диффузии также не-

значительно изменялись по сравнению с незамещенным ПНБ, и увеличение коэффициентов проницаемости газов было следствием возрастания их коэффициентов растворимости (табл. 2, 3). Аналогичные результаты демонстрирует фторзамещенный ПНБ-F₂(CF₃)₂ (табл. 3), но для него коэффициенты растворимости газов существенно выше и в 7–20 раз превосходят соответствующие величины для незамещенного ПНБ, что трудно объяснить, поскольку такие значения характерны для высокопроницаемых полимеров с большим свободным объемом – политриметилсилилпропина [47], полибензодиоксана РИМ-1 [48] и аддитивного политрициклононена с двумя триметилсилильными группами [49].

Отдаление боковой фторсодержащей группы от основной цепи при переходе от мономерного звена ПНБ к соответствующему звену политрициклононенов (ПТЦН) приводит к увеличению коэффициента диффузии газа в 2.5–4.5 раза (табл. 3), в то время как коэффициенты растворимости газов для фторзамещенных ПНБ изменяются незначительно.

Общий рост коэффициентов диффузии и проницаемости газов для представленных в табл. 2 и 3 производных ПНБ можно связать с увеличением доли свободного объема в ряду полимеров, хотя оно не носит монотонный характер (табл. 4). Более высокая доля свободного объема, характерная для ПНБ с фторсодержащими заместителями, включая *n*-C₄F₉, может быть вызвана жесткостью этого фрагмента, что создает стерические затруднения при упаковке макромолекул. Согласно R. Pollice и P. Chen [50], данный фактор является ключевым и приводит к снижению энер-

Таблица 4. Плотность ρ и доля свободного объема FFV метатезисных полинороборненов

Полимер	$\rho, \text{г/см}^3$	FFV
ПНБ [44]	0.999	0.16
ПНБ-СрF ₂ [45]	1.200	0.20
ПНБФ	1.530	0.17
ПНБ-F ₂ (CF ₃) ₂ [7]	1.586	0.17
ПНБ-F ₃ (OC ₃ F ₇) [7]	1.626	0.19

Таблица 5. Селективности проницаемости, диффузии и растворимости пар газов для незамещенного и фторзамещенных полинорборненов

Полимер	F, мол. %	α_p				α_D			α_S		
		He/H ₂	O ₂ /N ₂	N ₂ /CH ₄	CO ₂ /CH ₄	O ₂ /N ₂	N ₂ /CH ₄	CO ₂ /CH ₄	O ₂ /N ₂	N ₂ /CH ₄	CO ₂ /CH ₄
ПНБ [44]	0	0.83	5.3	0.55	12	5.0	2.4	3.7	1.5	0.23	3.5
ПНБ-СрF ₂ [45]	9.5	1.10	4.6	0.73	15	3.2	2.6	2.9	1.5	0.27	5.3
ПНБФ	31	1.60	2.9	1.0	13	2.3	1.9	2.2	1.2	0.54	5.8
ПНБ-F ₂ (CF ₃) ₂ [7]	36	—	2.9	1.30	15	1.7	2.5	2.5	1.8	0.50	6.0
ПНБ-F ₃ (OC ₃ F ₇) [7]	38	—	3.2	0.94	11	1.3	1.9	1.7	2.5	0.49	6.4
ПТЦН-F ₃ (C ₄ F ₉) [26]	36	1.60	2.4	1.50	13	1.6	3.6	2.7	1.5	0.42	4.9

гии межмолекулярного взаимодействия для фторсодержащих соединений.

Стоит обратить внимание на то, что изменение коэффициентов проницаемости при варьировании боковых фторсодержащих функциональных групп мономерного звена полинорборнена происходит не одинаково для разных газов. Так, для незамещенного ПНБ более проницаемым газом является водород по сравнению с гелием (α_p (He/H₂) = 0.83) [44], для дифторциклопропанованного ПНБ-СрF₂ величины проницаемости этих газов становятся сравнимыми [45], а для исследуемого полимера ПНБФ проницаемость гелия в 1.5 раза выше проницаемости водорода. Аналогичная качественная закономерность выполняется для пары N₂/CH₄, где с повышением содержания фтора в мономерном звене не только увеличивается общий уровень газопроницаемости, но и проницаемость метана становится меньше проницаемости азота, в то время как для исходного ПНБ наблюдается обратная закономерность (табл. 2). Такое поведение можно объяснить повышенной селективностью растворимости α_S (N₂/CH₄) для фторсодержащих полимеров по сравнению с углеводородсодержащими аналогами за счет пониженной растворимости метана во фторированных соединениях [51, 52]. Действительно, селективность растворимости N₂/CH₄ для полинорборненов с боковыми фторсодержащими группами возрастает примерно вдвое по сравнению с исходным ПНБ, тогда как изменение селективности диффузии менее существенно (табл. 5).

Для пары газов O₂/N₂ в ряду замещенных полинорборненов наблюдается стандартное поведение: селективность снижается с ростом проницаемости, что обусловлено слабым изменением

селективности растворимости и значительным уменьшением селективности диффузии O₂/N₂ при повышении содержания фтора в мономерном звене и свободного объема полимера (табл. 4). Для пары газов CO₂/CH₄ уменьшение α_D сопровождается возрастанием α_S настолько, что селективность проницаемости α_p слабо меняется в зависимости от содержания фтора в структуре мономерного звена ПНБ.

Описанные выше изменения селективности проницаемости фторсодержащих полинорборненов могут быть представлены более наглядно с помощью диаграмм Робсона для трех пар газов (рис. 2). Из диаграмм видно, что коэффициент проницаемости варьируется в широком диапазоне, например P (O₂) = 2–3 Баррер для ПНБ и P (O₂) = 200 Баррер для ПТЦН-F₃(C₄F₉), в то время как идеальная селективность α_p изменяется в узком интервале значений. Незамещенный ПНБ и фторсодержащие полинорборнены с малым содержанием фтора в мономерном звене располагаются в общем облаке точек, а с увеличением доли фтора происходит рост коэффициента проницаемости, способствующий приближению газоразделительных характеристик рассматриваемых полимеров к верхней границе диаграммы.

Таким образом, в результате введения перфторбутильной боковой группы в структуру мономерного звена ПНБ повышается температура стеклования и увеличивается газопроницаемость полимера относительно всех изученных газов. Интерес представляет улучшение газоразделительных параметров полимера для метансодержащих пар газов за счет роста селективности растворимости. Полученные результаты расширяют возможности макромолекулярного дизайна для данного класса полимеров.

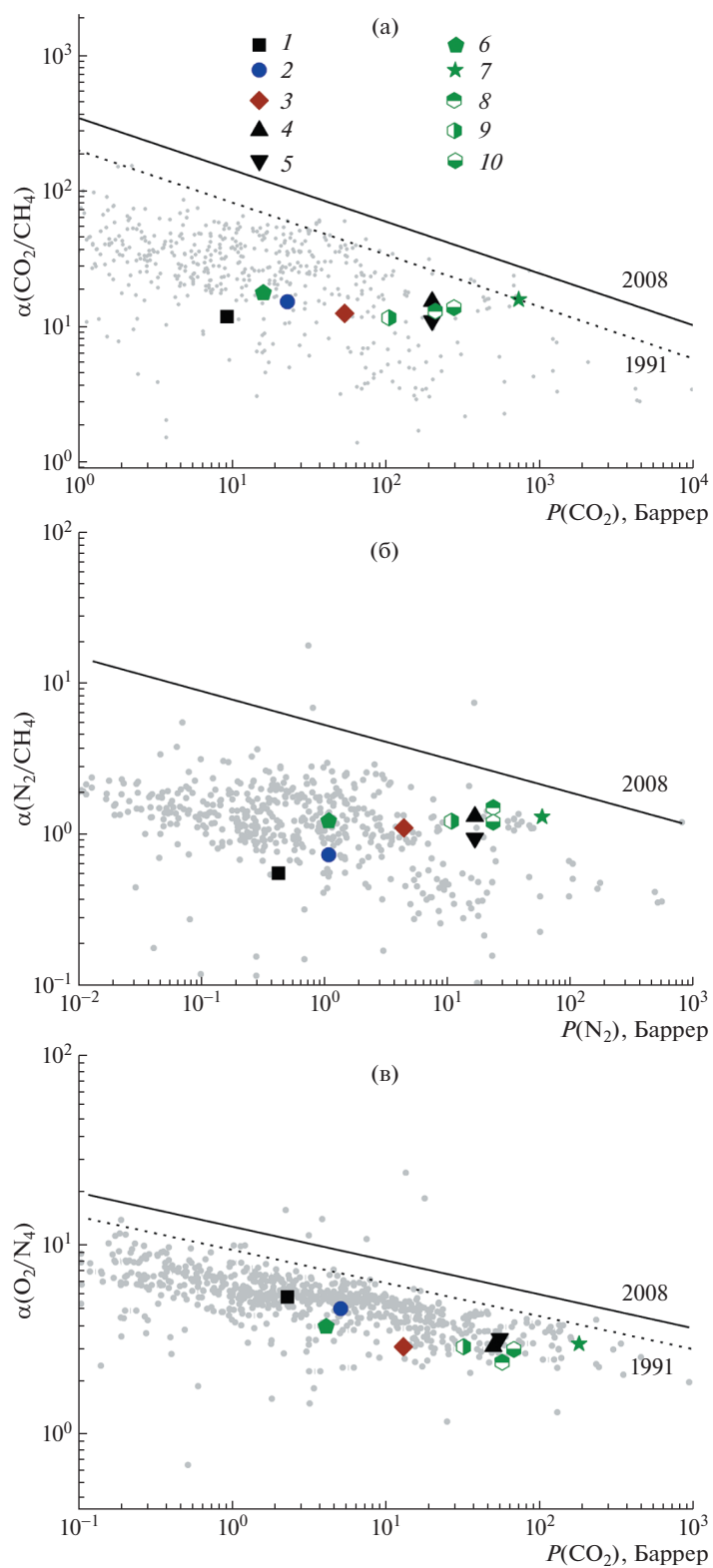


Рис. 2. Диаграммы Робсона для пар газов O_2/N_2 (а), N_2/CH_4 (б) и CO_2/CH_4 (в) с верхней границей 1991 и 2008 гг. [53]. 1 – ПНБ, 2 – ПНБ-СрF2, 3 – ПНБФ, 4 – ПНБ- $\text{F}_2(\text{CF}_3)_2$, 5 – ПНБ- $\text{F}_3(\text{OC}_3\text{F}_7)$, 6 – ПТЦН-F4, 7 – ПТЦН- $(\text{CF}_3)_4$, 8 – ПТЦН- $\text{F}_3(\text{C}_4\text{F}_9)$, 9 – ПТЦН- $\text{F}_3(\text{C}_6\text{F}_{13})$, 10 – ПТЦН- $\text{F}(\text{CF}_3)_2(\text{C}_2\text{F}_5)$.

Авторы выражают благодарность А.И. Возняк, (ИНХС РАН) за помощь в характеристике полимеров.
Р.С. Борисову, И.С. Левину и Г.А. Шандрюку

Строение полученных соединений изучено с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования ИНХС РАН “Аналитический центр проблем глубокой переработки нефти и нефтехимии”.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 20-03-00703).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ameduri B., Boutevin B.* Well-Architected Fluoropolymers: Synthesis, Properties and Applications. Amsterdam: Elsevier, 2004.
2. *Adamenko N.A., Bolbasov E.N., Buznik V.M., Vavilova S.Yu., Gnedenkov S.V., Dyachenko V.I., Zibareva I.V., Ignatyeva L.N., Igumnov S.M., Kazurov A.V., Kiryukhin D.P., Kichigina G.A., Kumeyeva T.Yu., Kushch P.P., Mashtal'yar D.V., Melnik O.A., Nazarov V.G., Nikitin L.N., Okhlopova A.A., Prorokova N.P., Safronova E.Yu., Serov S.A., Sinebryukhov S.L., Sleptsova S.A., Sokolov V.I., Stolyarov V.P., Tverdokhlebov S.I., Khatipov S.A., Tsvetnikov A.K., Shits E.Yu., Yaroslavtsev A.B.* Fluoropolymer materials / Ed.by V.M. Buznik Toms: Scientific and Technical Literature (LLC “NTL”) 2017.
3. *Feast J.W., Wilson B.* // *Polymer*. 1979. V. 20. № 10. P. 1182.
4. *Alimuniar A., Blackmore P.M., Edwards J.H., Feast W.J., Wilson B.* // *Polymer*. 1986. V. 27. № 8. P. 1281.
5. *Blackmore P.M., Feast W.J.* // *Polymer*. 1986. V. 27. № 8. P. 1296.
6. *Seehof N., Mehler C., Breunig S., Risse W.* // *J. Mol. Catal.* 1992. V. 76. № 1–3. P. 53.
7. *Yampol'skii Y.P., Bepalova N.B., Finkel'shtein E.S., Bondar V.I., Popov A.V.* // *Macromolecules*. 1994. V. 27. № 10. P. 2872.
8. *Seehof N., Grutke S., Risse W.* // *Macromolecules*. 1993. V. 26. № 4. P. 695.
9. *Feiring A.E., Crawford M.K., Farnham W.B., Feldman J., French R.H., Junk C.P., Leffew K.W., Petrov V.A., Qiu W., Schadt F.L., Tran H.V., Zumsteg F.C.* // *Macromolecules*. 2006. V. 39. № 9. P. 3252.
10. *Tran H.V., Hung R.J., Chiba T., Yamada S., Mrozek T., Hsieh Y.-T., Chambers C.R., Osborn B.P., Trinque B.C., Pinnow M.J., MacDonald S.A., Willson C.G., Sanders D.P., Connor E.F., Grubbs R.H., Conley W.* // *Macromolecules*. 2002. V. 35. № 17. P. 6539.
11. *Sanders D.P., Connor E.F., Grubbs R.H., Hung R.J., Osborn B.P., Chiba T., MacDonald S.A., Willson C.G., Conley W.* // *Macromolecules*. 2003. V. 36. № 5. P. 1534.
12. *Finkelshtein E.S., Bermeshev M.V., Gringolts M.L., Starannikova L.E., Yampolskii Y.P.* // *Russ. Chem. Rev.* 2011. V. 80. № 4. P. 341.
13. *Wang X., Wilson T.J., Alentiev D., Gringolts M., Finkelshtein E., Bermeshev M., Long B.K.* // *Polym. Chem.* 2021. V. 12. № 20. P. 2947.
14. *Fujiwara T., Shinba Y., Sugimoto K., Mori Y., Tomikawa M.* // *J. Photopolym. Sci. Technol.* 2005. V. 18. № 2. P. 289.
15. *You Z., Song W., Zhang S., Jin O., Xie M.* // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2013. V. 51. № 22. P. 4786.
16. *Fang L., Zhou J., Tao Y., Wang Y., Chen X., Chen X., Hou J., Sun J., Fang Q.* // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2019. V. 7. № 4. P. 4078.
17. *Chen X., Sun J., Fang L., Tao Y., Chen X., Zhou J., Fang Q.* // *ACS Appl. Polym. Mater.* 2020. V. 2. № 2. P. 768.
18. *Rajaratnam V., Lightsey C.H., Osborn T., Knapp B., Elce E., Bidstrup Allen S.A., Kohl P.A.* // *J. Electron. Mater.* 2009. V. 38. № 6. P. 778.
19. *Evans P.J., Brick C.M., Bell A., Kandanarachchi P., Thoresen J., Rhodes L.F., Onishi O., Ikeda H., Benedikt G.M., Koronich E.* // *J. Appl. Polym. Sci.* 2017. V. 134. № 24. P. 44952.
20. *Rutenberg I.M., Scherman O.A., Grubbs R.H., Jiang W., Garfunkel E., Bao Z.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. № 13. P. 4062.
21. *Hou C., Zhou C., Cheng J.* // *Polymer*. 2021. V. 213. P. 123310.
22. *Cruz-Morales J.A., Vargas J., Santiago A.A., Vásquez-García S.R., Tlenkopatchev M.A., de Lys T., López-González M.* // *High Perform. Polym.* 2016. V. 28. № 10. P. 1246.
23. *Vargas J., Santiago A.A., Tlenkopatchev M.A., López-González M., Riande E.* // *J. Memb. Sci.* 2010. V. 361. № 1–2. P. 78.
24. *Santiago A.A., Tlenkopatchev M.A., Vargas J., Martí A., Aguilar-vega M.* // *J. Fluor. Chem.* 2009. V. 130. P. 162.
25. *Bermeshev M.V., Starannikova L.E., Sterlin S.R., Tyutyunov A.A., Tavitkin A.N., Yampolskii Y.P., Finkelshtein E.S.* // *Pet. Chem.* 2015. V. 55. № 9. P. 753.
26. *Karpov G.O., Bermeshev M.V., Borisov I.L., Sterlin S.R., Tyutyunov A.A., Yevlampieva N.P., Bulgakov B.A., Volkov V.V., Finkelshtein E.S.* // *Polymer*. 2018. V. 153. P. 626.
27. *Bermesheva E.V., Wozniak A.I., Borisov I.L., Karpov G.O., Bermeshev M.V., Asachenko A.F., Topchiy M.A., Gribov P.S., Nechaev M.S., Volkov V.V., Finkelshtein E.S., Yevlampieva N.P., Vezo O.S.* // *Polymer Science C*. 2019. V. 61. № 1. P. 86.
28. *Borisov I.L., Akmalov T.R., Ivanov A.O., Volkov V.V., Finkelshtein E.S., Bermeshev M.V.* // *Mendeleev Commun.* 2016. V. 26. № 2. P. 124.
29. *Karpov G.O., Borisov I.L., Volkov A.V., Finkelshtein E.S., Bermeshev M.V.* // *Polymers*. 2020. V. 12. № 6. P. 1282.
30. *Teplyakov V.V., Paul D.R., Bepalova N.B., Finkelshtein E.S.* // *Macromolecules*. 1992. V. 25. № 16. P. 4218.
31. *Perez E., Laval J.P., Bon M., Rico I., Lattes A.* // *J. Fluor. Chem.* 1988. V. 39. № 2. P. 173.
32. *Berron B.J., Payne P.A., Jennings G.K.* // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008. V. 47. № 20. P. 7707.
33. *Faulkner C.J., Fischer R.E., Jennings G.K.* // *Macromolecules*. 2010. V. 43. № 3. P. 1203.
34. *Ahmed E., Womble C.T., Cho J., Dancel-Manning K., Rice W.J., Jang S.S., Weck M.* // *Polym. Chem.* 2021. V. 12. № 13. P. 1967.
35. *Kim D.G., Bell A., Register R.A.* // *ACS Macro Lett.* 2015. V. 4. № 3. P. 327.

36. Ji L., Liu J.-S., Wang X.-Y., Li J.-F., Chen Z., Liao S., Sun X.-L., Tang Y. // *Polym. Chem.* 2019. V. 10. № 26. P. 3604.
37. Perez E., Laval J.P., Bon M., Rico I., Lattes A. // *J. Fluor. Chem.* 1988. V. 39. № 2. P. 173.
38. Faulkner C.J., Fischer R.E., Jennings G.K. // *Macromolecules.* 2010. V. 43. № 3. P. 1203.
39. Ahmed E., Womble C.T., Cho J., Dancel-Manning K., Rice W.J., Jang S.S., Weck M. // *Polym. Chem.* 2021. V. 12. № 13. P. 1967.
40. Zhigarev V.A., Morontsev A.A., Nikiforov R.Y., Gringolts M.L., Belov N.A., Finkelshtein E.S., Komalenkova N.G., Lakhtin V.G. // *Polymer Science C.* 2019. V. 61. № 1. P. 107.
41. Bondi A.A. *Physical Properties of Molecular Crystals, Liquids, and Glasses*. New York; London; Sydney: Wiley, 1968.
42. Askadskii A.A. *Computational Materials Science of Polymers*. Cambridge; Int. Sci. Publ., 2003.
43. Mueller D.C., Miskiewicz P., Cull T., Wierzchowiec P., Bell A., Elce E., Rhodes L.F., Fujita K., Ng H., Kandamarachchi P., Smith. S. Pat. 2012/0056249 USA. 2012.
44. Belov N.A., Gringol'ts M.L., Morontsev A.A., Starannikova L.E., Yampolskii Y.P., Finkelstein E.S. // *Polymer Science B.* 2017. V. 59. № 5. P. 560.
45. Morontsev A.A., Zhigarev V.A., Nikiforov R.Y., Belov N.A., Gringolts M.L., Finkelshtein E.S., Yampolskii Y.P. // *Eur. Polym. J.* 2018. V. 99. P. 340.
46. Belov N.A., Nikiforov R.Y., Bermeshev M.V., Yampolskii Y.P., Finkelshtein E.S. // *Pet. Chem.* 2017. V. 57. № 11. P. 923.
47. Merkel T.C., Bondar V., Nagai K., Freeman B.D. // *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* 2000. V. 38. № 2. P. 273.
48. Budd P.M., McKeown N.B., Ghanem B.S., Msayib K.J., Fritsch D., Starannikova L., Belov N., Sanfirova O., Yampolskii Y., Shantarovich V. // *J. Memb. Sci.* 2008. V. 325. № 2. P. 851.
49. Chapala P.P., Bermeshev M.V., Starannikova L.E., Belov N.A., Ryzhikh V.E., Shantarovich V.P., Lakhtin V.G., Gavrilova N.N., Yampolskii Y.P., Finkelshtein E.S. // *Macromolecules.* 2015. V. 48. № 22. P. 8055.
50. Pollice R., Chen P. // *J. Am. Chem. Soc.* 2019. V. 141. № 8. P. 3489.
51. Merkel T.C., Pinnau I., Prabhakar R. // *Material Science of Membranes for Gas and Vapor Separation* / Ed. by B. Freeman, Y. Yampolskii. Chichester: Wiley, 2006. P. 251.
52. Yampolskii Y., Belov N., Alentiev A. // *J. Memb. Sci.* 2020. V. 598. P. 117779.
53. Robeson L.M. // *J. Memb. Sci.* 2008. V. 320. № 1–2. P. 390.

УДК 541.64:547(391+745)

НОВЫЕ АМФИФИЛЬНЫЕ СОПОЛИМЕРЫ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА С МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ РАЗВЕТВЛЕННОГО СТРОЕНИЯ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

© 2022 г. С. В. Курмаз^{a,*}, И. И. Иванова^a, Н. В. Фадеева^a, Е. О. Перепелицина^a, М. А. Лапшина^b, А. А. Балакина^a, А. А. Терентьев^{a,c,d}

^a Институт проблем химической физики Российской академии наук
142432 Черноголовка Московской обл., пр. Акад. Семенова, 1, Россия

^b Институт физиологически активных веществ Российской академии наук
142432 Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1, Россия

^c Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Факультет фундаментальной физико-химической инженерии, 119991 Москва, Ленинские горы, Россия

^d Научно-образовательный центр Московского государственного областного университета
141014 Мытищи Московской обл., ул. Веры Волошиной, 24, Россия

*e-mail: skurmaz@icp.ac.ru

Поступила в редакцию 31.03.2022 г.

После доработки 08.06.2022 г.

Принята к публикации 01.07.2022 г.

Амфифильные сополимеры N-винилпирролидона и метакриловой кислоты, разветвленные диметакрилатом триэтиленгликоля, синтезированы радикальной сополимеризацией в толуоле и в этаноле; определены их основные физико-химические характеристики (мономерный состав, абсолютная средневесовая молекулярная масса, полидисперсность и гидродинамический радиус в воде и водных средах с различным значением pH). Показано наличие у растворов сополимеров в слабых кислотах средах нижней критической температуры, которая сдвигается в область высоких значений в нейтральных и щелочных водных буферных растворах. Получены водорастворимые наноразмерные системы флуоресцирующего в красной области спектра тетрафенилпорфирина цинка с гидродинамическим радиусом около 50 нм (в водном нейтральном буферном растворе), стабильные в физиологически важном диапазоне температур. С помощью МТТ теста на различных линиях клеток — нормальных (FetMSC, Vero) и опухолевых (HepG2, HeLa) показано, что тройные сополимеры являются малотоксичными. Изучена динамика накопления полимерных частиц, загруженных красителем, в клетках HeLa и Vero с помощью флуоресцентной микроскопии. Сделан вывод о перспективности полученных сополимеров как носителей и средств доставки биологически активных соединений.

DOI: 10.31857/S2308112022700146

ВВЕДЕНИЕ

Поливинилпирролидон (ПВП) (коммерческое название — поливидон/повидон) относится к числу наиболее востребованных полимеров в биомедицинской практике. Он обладает уникальными физико-химическими свойствами: химически инертен, бесцветен, термостоек и pH-стабилен, хорошо растворим в воде и в органических растворителях различной полярности, отличается хорошими сорбционными свойствами [1–4]. Данный полимер признан безопасным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и в связи с этим широко применяется в медицине, косметике, в фармацевтике и т.д. [5–9]. ПВП использует-

ся для разработки различных систем доставки лекарств, предназначенных как для перорального, местного, трансдермального и внутривенного введения [10], представляет интерес для доставки генов [11–15], адресной доставки биологически активных соединений различной природы [16, 17], может быть использован в регенерационной медицине [18–20]. Полимер обеспечивает контролируемое высвобождение лекарственного средства, улучшает биодоступность плохо растворимых в воде лекарственных средств, защищает активное соединение от внешних факторов (pH, температура и кислород).

В настоящее время амфифильные полимеры сложной архитектуры (дендримеры [21], сверхразветвленные, звездообразные и другие [22–24])

активно изучаются как носители и средства доставки биологически активных соединений. Благодаря своей топологии они обеспечивают пролонгированное действие лекарств, изменяют их распределение в организме, снижают токсичность и т.д. Амфифильные полимеры сложной архитектуры аналогично амфифильным линейным блок-сополимерам самоорганизуются в различные надмолекулярные структуры в растворах или на границах раздела фаз [23, 24]. Обычно они образуют мономолекулярные мицеллы размером менее 10 нм в растворе и мультимолекулярные мицеллы нано- и микронного размера [24]. Полимерные мицеллы, чувствительные к окружающей среде, могут изменить объем, структуру, свойства под действием различных факторов, таких как pH, температура, ионная сила. Так, мицеллы, содержащие термочувствительные сегменты цепи, претерпевают термоиндуцированный фазовый переход из водорастворимого в водонерастворимое состояние, что позволяет реализовать “умную” доставку биологически активных соединений. Внутриклеточные или внешние факторы, например связанные с изменением pH и температуры, используются для контролируемого высвобождения лекарств, загруженных в мицеллы.

Хемотропные терполимеры разветвленного строения были синтезированы посредством взаимодействия первичных гидроксильных групп в линейных терполимерах N-винилпирролидон (ВП) — кротоновая кислота—2-гидроксиэтилметакрилат с 1,6-гексаметилендиизоцианатом и показана возможность их применения в качестве носителей антибиотиков различных классов [25]. Амфифильные сополимеры ВП с диметакрилатами с контролируемой молекулярной массой, амфифильностью, размером макромолекулы и способностью к самоорганизации были получены радикальной сополимеризацией в растворах в одну стадию [26–32]. На их основе разработаны наноразмерные системы гидрофильного метформина, известного антидиабетического средства [27], липофильных органических комплексов платины (IV) с противоопухолевой активностью [28–30], тетрафенилпорфирина цинка как средства визуализации процесса внутриклеточного накопления [31, 32]. *In vitro* показана высокая биосовместимость полимерных носителей и их способность проникать в клетки HeLa и Vero; отсутствие токсичности у сополимера ВП с диметакрилатом триэтиленгликоля и его комплекса с метформин — установлено *in vivo* [27].

Для модулирования физико-химических свойств в сополимеры ВП с диметакрилатом триэтиленгликоля (ДМТЭГ) могут быть легко введены звенья нетоксичных, иммуногенных и биосовместимых функциональных мономеров, в частности метакриловой кислоты (МАК). Ее полимеры и сополимеры используются в различных биомеди-

цинских приложениях: от адресной доставки лекарств до микроинкапсулированного катализа и сенсоров [33]. Синтетические (со)полимеры МАК в качестве носителей лекарственных средств не оказывают токсического действия на клетки иммунной системы, не изменяют метаболической активности макрофагов и, таким образом, перспективны для создания новых лекарственных форм [34]. Кроме того, по функциональным группам COOH (со)полимеров могут быть ковалентно присоединены молекулы биологически активного соединения или получены их комплексы за счет невалентных взаимодействий (водородная связь, электростатические силы и т.д.). Линейные (со)полимеры МАК как полиэлектролиты при определенных значениях pH, соответствующих высокой степени ионизации групп COOH, могут разворачиваться в результате отталкивания их заряженных групп, вызывая резкий рост вязкости раствора [35]. Данный эффект практически полностью нивелируется в растворах разветвленной ПМАК благодаря архитектуре ее макромолекул [36]. С учетом этого новые тройные амфифильные сополимеры ВП—МАК—ДМТЭГ разветвленной топологии представляют значительный научный и практический интерес.

Цель настоящей работы — синтезировать тройные амфифильные сополимеры N-винилпирролидона с метакриловой кислотой, разветвленные диметакрилатом триэтиленгликоля, определить их основные физико-химические характеристики (мономерный состав, средневесовые молекулярные массы и гидродинамический радиус в водных средах) и изучить поведение в водных средах при варьировании температуры и pH для прогнозирования механизма высвобождения биологически активных соединений; оценить их цитотоксичность на клетках различных линий (нормальных и опухолевых) и получить наноразмерные системы флуоресцентного красителя 5,10,15,20-тетрафенил-21Н,23Н-порфирина цинка (ZnТФП)—сополимер для изучения способности полимерных частиц проникать во внутриклеточное пространство.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали N-винилпирролидон (99%, “Acros Organics”), который предварительно очищали вакуумной перегонкой. ДМТЭГ (95%, “Aldrich”) и МАК (99.5%, “Acros Organics”) применяли без предварительной очистки. Инициатором служил ДАК, очищенный перекристаллизацией из этанола. В работе также использовали растворители — этанол, толуол (ч.д.а) и *n*-гексан (х.ч.), изопропиловый спирт (о.с.ч.). Этанол очищали перегонкой.

Сополимеры ВП—МАК—ДМТЭГ синтезировали в толуоле из мономерной смеси мольного

состава 98 : 2 : 2 (1) и в этаноле из мономерных смесей 98 : 2 : 2 (2) и 95 : 5 : 2 (3). Процесс осуществляли в трехгорлой колбе, снабженной обратным холодильником и термометром, при непрерывном барботировании аргоном в течение 2 ч при 80°C в термостате. Все компоненты реакционной смеси вводили одновременно. Содержание реагентов в растворителе составляло ~20 мас. %. Концентрация инициатора 0.02 моль/л.

В ходе синтеза в толуоле сополимер 1 частично осаждался из реакционной смеси. Растворимый в толуоле сополимер 1 выделяли осаждением в десятикратный избыток гексана и получали фракцию Ф-1. Не растворимую в толуоле фракцию Ф-2 сополимера 1 растворяли в хлороформе и также высаживали избытком гексана. Затем ее повторно переосаждали гексаном и получали фракцию Ф-2* сополимера 1. Из этанольных растворов десятикратным избытком осадителя *n*-гексана высаживали сополимеры 2 и 3. Сополимеры сушили от остатков растворителя и осадителя до постоянной массы на воздухе и в вакууме при 60°C. Выход сополимера 1 составлял ~92%, сополимеров 2 и 3 — около 98%. Фракции Ф-1 и Ф-2, Ф-2* сополимера 1 представляли собой аморфные порошки. Сополимеры 2 и 3 представляли собой стеклообразные продукты.

С помощью элементного анализа определяли содержание CHN в полученных сополимерах ВП на приборе анализатор “Vario cube” (“Elementar GmbH”). Содержание азота (%) во фракциях Ф-1, Ф-2 и Ф-2* сополимера 1, а также сополимеров 2 и 3 составляет 11.98 ± 0.01 , 9.95 ± 0.01 , 10.19 ± 0.07 , 9.83 ± 0.15 , 9.81 ± 0.02 соответственно. Оно закономерно снижается в данном ряду сополимеров в результате увеличения содержания (ди)метакрилатных звеньев.

Потенциометрическое титрование водных растворов сополимеров 2 и 3 выполняли с помощью иономера “Мультитест ИПЛ-201”; титрант — 0.01 моль/л раствор NaOH.

ИК-спектры сополимеров записывали в режиме нарушенного полного внутреннего отражения на приборе FTIR “Bruker α ” в интервале 400–4000 см⁻¹, число сканирований 16.

Спектры ЯМР ¹H растворов сополимеров в дейтерированном хлороформе (6 мг/мл) регистрировали на сверхпроводящем импульсном широкополосном двухканальном спектрометре “ЯМР AVANCE III 500 MHz” (“Bruker Biopin”).

Абсолютную молекулярную массу сополимеров ВП–МАК–ДМТЭГ определяли методом эксклюзионной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа “Waters” (2 колонки PS-gel, 5 мкм, MIXED-C, 300 × 7.5 мм), снабженного рефрактометрическим детектором и детектором многоугольного светорассеяния “WYATT DAWN HELEOS II” (“Wyatt”), $\lambda = 658$ нм. Элюентом

служил МП с добавкой хлорида лития (1 мас. %), который препятствует агрегации макромолекул в полярном растворителе. Температура измерения 70°C, скорость элюирования 1 мл/мин. Значения dn/dc определяли из данных детектора многоугольного светорассеяния. Все растворы полимеров предварительно фильтровали через фильтры с диаметром пор 0.2 мкм. Абсолютную среднемассовую молекулярную массу сополимера получали из данных детектора светорассеяния с помощью программного обеспечения Astra, версия 5.3.2.20.

Методом ДРС исследовали поведение сополимеров в водных растворах в диапазоне температуры 20–60°C при значениях pH 5, 6.8, 9.5, 12.5, а также наноструктур ZnТФП в водном буферном растворе. Перед измерениями виалы многократно промывали очищенным через фильтр PES 0.45 мкм растворителем, заполняли растворами и термостатировали при заданной температуре в течение 20 мин. Точность термостатирования $\pm 0.1^\circ$. Измерения проводили на установке “Photocor Compact” (“Photocor Instruments Inc.”, США), оснащенной диодным лазером (λ 654 нм), при угле детектирования 90°. Экспериментальные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения DynaLS, версия 2.8.3. Гидродинамический радиус сополимеров и наноструктур ZnТФП рассчитывали по формуле Стокса–Эйнштейна.

Критическую концентрацию агрегатообразования сополимеров в воде находили из зависимости интенсивности рассеянного света от логарифма концентрации сополимеров в воде при 22°C; точку излома интерпретировали как критическую концентрацию агрегатообразования сополимера в воде. Из зависимости интенсивности рассеянного света и гидродинамического радиуса рассеивающих центров от температуры делали выводы о стабильности водных растворов сополимеров.

В работе использовали флуоресцирующий в красной области спектра краситель ZnТФП (“Aldrich”), не растворимый в воде, но растворимый в хлороформе, бензоле, ацетоне и ДМСО. Инкапсулирование ZnТФП проводили по следующей методике: в 4 мл раствора сополимеров 2 (3 мг/мл) и 3 (2 мг/мл) в изопропиловом спирте вводили 0.3 мл раствора красителя в толуоле (0.7 мг/мл) при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки. Получали визуально прозрачные растворы сиреневого цвета, испаряли органические растворители. Полученные полимерные пленки сополимеров 2 и 3, содержащие 1.8 и 2.6 мас. % красителя, растворяли в 8 мл водного нейтрального буферного раствора (PBS, pH 6.8). Концентрация сополимеров в растворе составляла 1.5 мг/мл.

Для биологических тестов готовили полимерную композицию, используя раствор сополимера 2 в изопропиловом спирте (2 мг/мл) и ZnТФП в толуоле (0.7 мг/мл). К 200 мл раствора сополимера по каплям при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки вводили 15 мл раствора красителя. Органические растворители отгоняли в вакууме при комнатной температуре, полимерные пленки сушили на воздухе и в вакууме. В полимерных композициях содержание ZnТФП составляло 2.6 мас. % в расчете на сополимер.

Спектры поглощения водных растворов инкапсулированного в полимерные частицы красителя регистрировали с помощью сканирующего спектрофотометра “СПЕКС ССП-705-1”. Толщина кюветы 0.1 или 0.2 см.

Цитотоксичность тройного сополимера исследовали *in vitro* на культуре нормальных клеток — FetMSC (фибробласты человека), Vero (почка зеленой африканской марьяшки) и опухолевых — HeLa (аденокарцинома шейки матки человека, клон М-HeLa) и HepG2 (карцинома печени человека), полученных из коллекции Института цитологии Российской академии наук.

Культивирование клеток проводили в атмосфере 5% CO₂ и температуре 37°C в среде ЕМЕМ (“ПанЭко”, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки.

Цитотоксические свойства сополимера 2 изучали с использованием МТТ-теста. Исследуемые линии клеток рассевали в культуральные 96-луночные планшеты в концентрации 5×10^4 клеток/мл. Соединения вносили в культуральную среду через 24 ч после посева. Краситель МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид) добавляли в инкубационную среду через 72 ч после введения сополимера в концентрации $0.5 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Образовавшиеся кристаллы формазана растворяли в 100% ДМСО. Оптическую плотность измеряли при основной длине волны 570 нм и фоновой длине волны 620 нм с использованием многофункционального микропланшетного ридера “Spark 10M” (“Tecan”, США).

Клеточную аккумуляцию полимерных частиц, нагруженных флуоресцентным красителем, исследовали на клетках HeLa и Vero, полученных из коллекции клеточных культур позвоночных (Санкт-Петербург). Клетки HeLa были выращены в среде Игла MEM, клетки Vero — в среде DMEM (“ПанЭко”, Россия), содержащей 10%-ную эмбриональную сыворотку (“Biowest”, Франция), пенициллин (50 ед/мл), стрептомицин (50 мг/мл) в атмосфере 5% CO₂ при температуре 37°C.

Клетки, выращенные на покровных стеклах размером 24×24 мм, при плотности клеточной культуры $15 \times 10^4/2$ мл в шестилуночных планше-

тах, инкубировали с растворенными в PBS_{x1} наночастицами ZnТФП—сополимер 2. Конечная концентрация в инкубационной среде ZnТФП—сополимер 2 составляла 50 мкг/мл. Инкубацию с наночастицами проводили в течение 24 ч. Далее клетки отмывали от остатков среды раствором PBS_{x1} и фиксировали раствором 4%-ного параформальдегида 30 мин при комнатной температуре. Затем проводили пермеабиллизацию в 0.5%-ном растворе Triton X-100 в PBS_{x1} в течение 10 мин при комнатной температуре. Далее образцы выдерживали в окрашивающем растворе DAPI (“Serva”, Германия) в течение 10 мин и после промывания в деионизованной воде сушили при комнатной температуре в темноте. После этого образцы помещали на предметное стекло в каплю фиксатора Fluoromount (“Sigma-Aldrich”, Германия). По периметру стекла заклеивали лаком.

Накопление и локализацию наночастиц в клетках изучали с помощью флуоресцентного микроскопа “Axio Scope.A1” (“Carl Zeiss”, Германия), используя объектив N-Achroplan 100×/1.25 Oil M27. Образцы фотографировали с применением разных флуоресцентных светофильтров: Fs 49 DAPI (EX G 365, EM BP 445/50), Fs 45 HQ TexasRed (EX BP 560/40, EM BP 630/75), используя цифровую камеру высокого разрешения Axio-Cam MRc 5 и программное обеспечение для обработки и анализа изображений Zen 2012 (blue edition).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез и характеристики сополимеров ВП—МАК—ДМТЭГ

Радикальная сополимеризация моно- и бифункциональных мономеров в условиях ограничения роста первичных полимерных цепей с помощью обычных и каталитических передатчиков является одним из наиболее эффективных способов синтеза разветвленных полимеров [26, 36, 37]. Ранее мы показали, что сополимеры ВП—ДМТЭГ могут быть получены в отсутствие передатчика цепи при содержании бифункционального мономера (разветвляющего агента) не более 5 мол. % [31]. Это важно для получения биосовместимых сополимеров, не содержащих в своем составе токсичных концевых групп передатчика цепи, в частности 1-декантиола, который применяется для контроля их молекулярной массы. Данный подход был использован при синтезе сополимеров ВП—МАК—ДМТЭГ.

Константы сополимеризации ВП (M₁) и МАК (M₂) равны $r_1 = 0.04$ и $r_2 = 0.56$ [38], МАК (M₁) и ММА (M₂) — монофункционального аналога ДМТЭГ — $r_1 = 0.32$ и $r_2 = 0.60$ [39], следовательно метакриловые мономеры более активны в радикальной сополимеризации, чем ВП. На началь-

ных стадиях сополимеризации все радикалы присоединяют более реакционноспособные мономеры ДМТЭГ и МАК, и образуются полимерные цепи, обогащенные этими мономерами. Распределение звеньев МАК и ДМТЭГ в них является статистическим, что приводит к ограничению вероятности межмолекулярного сшивания и образованию сшитого макрогеля. После полимеризации (ди)метакрилатов образуется полимерная структура с “подвешенными” связями $C=C$ звеньев ДМТЭГ, по которым присоединяются растущие цепи ПВП. В результате формируется трехмерная структура с областями, состоящими в основном из метакрилатных фрагментов и образованными цепями ПВП. Эти предположения основаны на ранее полученных нами данных по изучению кинетики сополимеризации в широком диапазоне конверсий ВП и диметакрилата этиленгликоля (ДМЭГ), а также анализа мономерного состава образующихся сополимеров методами ИК-спектроскопии и изотермической калориметрии [26]. Из зависимостей конверсии мономеров ДМЭГ и ВП от времени, рассчитанных по убыли интенсивности соответствующих полос поглощения в ИК-спектрах, следовало, что скорость превращения ВП существенно ниже, чем диметакрилата. Зависимость приведенной скорости сополимеризации ВП и ДМЭГ от конверсии в этаноле носила двухступенчатый характер. Первый участок кинетической кривой, лежащий в области начальных и средних конверсий (до ~ 0.3) был связан с радикальной сополимеризацией ДМЭГ с ВП. Второй участок обусловлен протеканием привитой полимеризации ВП к сополимеру, содержащему “подвешенные” связи $C=C$, в результате чего увеличивалось содержание звеньев ВП в сополимере.

Сополимеры 1–3 синтезированы в различных по полярности растворителях – толуоле и этаноле. Процесс, протекавший в толуоле, носил гетерогенный характер, и имело место фазовое разделение реакционной смеси. Между тем, в этаноле реакция проходила в гомогенных условиях; фазовое разделение отсутствовало, и полимерные продукты были полностью растворимы в этаноле. Причиной таких различий, очевидно, является термодинамическое качество растворителя и его сродство с сополимером. В “хорошем” растворителе сополимер демонстрирует высокую растворимость; между протонным растворителем и функциональными группами мономерных звеньев – донорами электронов, подобно сополимерам ВП–ДМТЭГ [40], образуется водородная связь. Кроме того, при полимеризации в этаноле возможна передача цепи на растворитель, в результате которой на концах полимерных цепей появляются полярные группы, что повышает взаимодействие сополимеров с растворителем.

Растворимость полученных сополимеров исследовали в полярных растворителях – воде, водном буферном растворе (рН 6.8) и изопропиловом спирте. При концентрации 10 мг/мл растворы сополимеров 1–3 в воде (рН ~ 5) опалесцировали в разной степени в зависимости от их состава. Ограниченная растворимость в воде, по-видимому, обусловлена сильными межмолекулярными взаимодействиями полимерных цепей, содержащих звенья МАК, ВП и ДМТЭГ. Между тем, в водных нейтральных буферных растворах сополимеры были полностью растворимы. Это связано с образованием солевой формы звеньев МАК, ее диссоциацией и появлением ионизированных групп COO^- в полимерных цепях.

Сополимер 3 частично растворялся в изопропиловом спирте в отличие от других сополимеров, поскольку в его составе содержится не растворимая в спирте фракция с высоким содержанием метакрилатных звеньев, о чем свидетельствуют данные ИК-спектроскопии. Это позволяет сделать предположение о композиционной неоднородности данного сополимера.

В табл. 1 приведено содержание звеньев ВП в сополимерах, рассчитанное по содержанию в них азота, а также суммарное содержание звеньев МАК и ДМТЭГ. Видно, что фракция Ф-2 сополимера 1 обогащена (ди)метакрилатами и заметно отличается по мономерному составу от фракции Ф-1. В составе фракции Ф-2* незначительно снижается доля макромолекул, обогащенных (ди)метакрилатами. Увеличение содержания МАК в мономерной смеси приводит к росту метакрилатной составляющей в сополимере 3. Об этом свидетельствуют также данные потенциометрического титрования: содержание МАК звеньев в сополимерах 2 и 3 составляет – 3.8 и 6.7 мас. %.

Сополимеры были идентифицированы с помощью ИК-спектроскопии (рис. S1, Дополнительный материал) по полосам поглощения, относящимся к валентным колебаниям групп $C=O$ метакрильных и ВП-звеньев при волновых числах $\sim 1720\text{ см}^{-1}$ и $\sim 1665\text{ см}^{-1}$ соответственно. Разрешение и интенсивность полосы поглощения валентных колебаний связи $C=O$ метакрильных групп зависит от мономерного состава сополимеров. Следует отметить, что идентифицировать звенья МАК по этой полосе невозможно из-за ее перекрывания с соответствующей полосой поглощения звеньев ДМТЭГ. В ИК-спектрах всех сополимеров в области $3600\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ присутствует широкая полоса поглощения, характерная для валентных колебаний групп ОН адсорбированной воды, связанной водородной связью с амфифильными сополимерами [40]. Поглощение воды в данной области спектра препятствует идентификации звеньев МАК по соответствующим полосам поглощения.

Таблица 1. Мономерный состав сополимеров ВП–МАК–ДМТЭГ, их абсолютные среднемассовые молекулярные массы M_w , критические концентрации агрегатообразования и гидродинамические радиусы

Сополимер	Содержание ВП и метакрилатных звеньев (ДМТЭГ и МАК) в сополимерах 1–3, мол. %	Метод эксклюзионной хроматографии (RI + MALLS)*		Критическая концентрация агрегатообразования, мг/мл (22°C)	R_h^{**} , нм (25°C)
		$M_w \times 10^{-4}$	D		
Ф-1	97.0 : 3.0	3.9	1.6	2.0	4; 57
Ф-2	86.3 : 13.7	19.6	5.4	0.1	—
Ф-2*	87.6 : 12.4	19.9	3.4	—	27; 408
2	85.6 : 14.4	7.6	2.1	5.0	7; 104
3	81.9 : 18.1	8.7	2.6	3.0	5; 57

Для линейного ПВП $M_w = 6.5 \times 10^4$, $D = 1.8$, $dn/dc = 0.052$ мл/г; для фракций Ф-1, Ф-2, Ф-2 сополимера 1, а также для сополимеров 2 и 3 инкременты показателя преломления dn/dc равны соответственно 0.049, 0.046, 0.052, 0.049 и 0.050 мл/г;

** Определены при концентрациях сополимеров в воде 5 мг/мл, для фракции Ф-2* сополимера 1 – 0.5 мг/мл при 25°C.

В спектре ЯМР ^1H метакриловой кислоты протон группы ОН регистрируется при $\delta = 11$ м.д., однако в спектрах сополимеров такой сигнал не наблюдается (рис. S2, Дополнительный материал), по-видимому, вследствие низкого содержания этих звеньев в полимерных цепях или недостаточной концентрации сополимеров в растворах. Вместе с тем, регистрируются характерные сигналы протонов звеньев ВП и ДМТЭГ. Так, в спектрах наблюдаются две группы сигналов, относящиеся к звеньям ВП. Первая группа включает сигналы NCH_α протонов в полимерной цепи и

фрагментов $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ пирролидона при $\delta = 3.0\text{--}4.0$. Вторая группа представлена сигналами CH_2 протонов в полимерной цепи и $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$ и NCH_2 фрагментов пирролидона при $\delta = 1.4\text{--}2.4$ м.д. Сигналы протонов группы CH_3 ДМТЭГ звеньев детектировались в спектре сополимеров при $\delta \sim 0.9$ м.д. В спектре ЯМР ^1H проявляется широкий сигнал при $\delta = 4.1$ м.д., соответствующий атомам водорода во фрагменте $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ прореагировавшего ДМТЭГ. Однако при $\delta \sim 5.6$ и 6.2 м.д. наблюдаются слабые сигналы протонов “подвешенных” $\text{C}=\text{C}$ -связей ДМТЭГ.

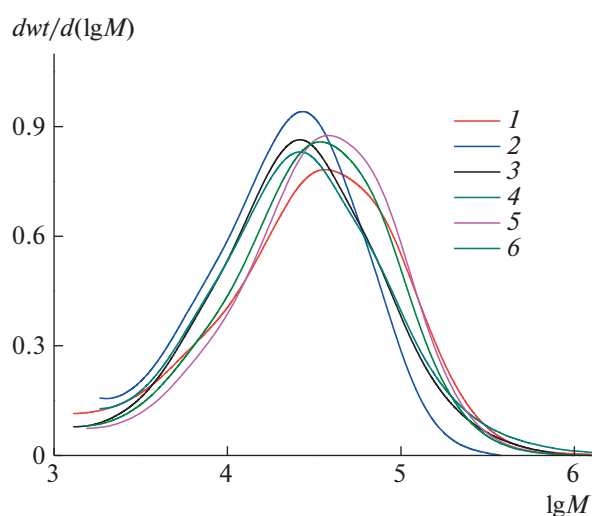


Рис. 1. Кривые молекулярно-массового распределения ПВП (1), фракций Ф-1 (2), Ф-2 (3), Ф-2* (4) сополимера 1 и сополимеров 2 (5), 3 (6). Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

В табл. 1 приведены значения абсолютных среднемассовых молекулярных масс M_w сополимеров, полученные методом эксклюзионной хроматографии. Сополимеры, синтезированные по данной методологии, как правило, обладают широким ММР, поскольку представляют собой смесь макромолекул различной молекулярной массы и архитектуры [36, 37]. Так, например, сополимер МАК с дивинилбензолом, синтезированный в условиях передачи цепи на додекантиол при мольном соотношении 100 : 2 : 1, характеризуется значением $P \sim 55$ [36]. Тройные сополимеры ВП–МАК–ДМТЭГ подобно ПВП имеют узкое молекулярно-массовое распределение, о чем свидетельствуют унимодальные пики на кривых ММР с максимумами при $M \sim 10^{4.5}$ (рис. 1). Фракция Ф-1 сополимера 1 отличается от Ф-2 низкой величиной M_w и узким коэффициентом полидисперсности. В свою очередь сополимер 2 обладает меньшей молекулярной массой и более узким ММР, чем фракции Ф-2 и Ф-2* сополимера 1 близкого мономерного состава. Это может быть обусловлено передачей цепи на растворитель

(этанол) в процессе его синтеза. Об уровне ветвления полученных сополимеров можно судить по зависимостям молекулярной массы от элюентного объема V_R и среднеквадратичного радиуса инерции rms от M_w (рис. 2). Кривые $M_w(V_R)$ (рис. 2а) фракций Ф-2, Ф-2* сополимера 1 и сополимеров 2, 3 лежат значительно выше эталонного образца — линейного ПВП. Это означает, что при любом заданном V_R элюируются сополимеры с одинаковым гидродинамическим объемом, но с большей молекулярной массой. Исключение составляет фракция Ф-1 сополимера 1, для которой зависимость $M_w(V_R)$ лежит ниже, чем линейного ПВП. Возможно, ее макромолекулы имеют топологию наногелей, образующихся в результате внутрицепной циклизации макромолекул и плохо набухающих в элюенте. Вместе с тем фракции Ф-2 и Ф-2* сополимера 1 характеризуются высокими молекулярными массами, а их макромолекулы отличаются высокой плотностью молекулярной упаковки полимерных цепей. В пользу этого свидетельствуют также зависимости rms от M_w (рис. 2б), полученные из данных детектора светорассеяния. Значения rms макромолекул сополимеров существенно ниже, чем у ПВП. Фактор Зимма g' , рассчитанный для макромолекул с $M_w \sim 10^5$ как отношение его среднеквадратичного радиуса инерции и линейного полимера ВП указывает на разветвленный характер сополимера. Так, для макромолекул фракций Ф-2 сополимера с $M_w \sim (0.5-1.0) \times 10^5$ и 2.5×10^5 значение g' изменяется от 0.6–0.7 до 0.45, т.е. с ростом молекулярной массы увеличивается их степень разветвления.

Поведение сополимеров ВП-МАК-ДМТЭГ в водных средах

В разбавленных растворах отдельные макромолекулы сополимеров, по-видимому, могут быть рассмотрены как мицеллоподобные структуры, в которых можно выделить малополярные и высокополярные части, образованные звеньями (ди)метакрилатов и ВП соответственно. При увеличении концентрации сополимеров в растворе они самоорганизуются в мультимолекулярные мицеллы [23, 24]. В пользу этого свидетельствуют зависимости интенсивности рассеяния света I водных растворов сополимеров от концентрации в полулогарифмических координатах. Точки излома на этих зависимостях были интерпретированы как критические концентрации агрегатобразования сополимеров (табл. 1). Фракция Ф-2 сополимера 1 характеризуется низкой величиной критической концентрации агрегатобразования и агрегирует в воде уже при малых концентрациях вследствие высокого содержания в полимерных цепях метакрилатных звеньев.

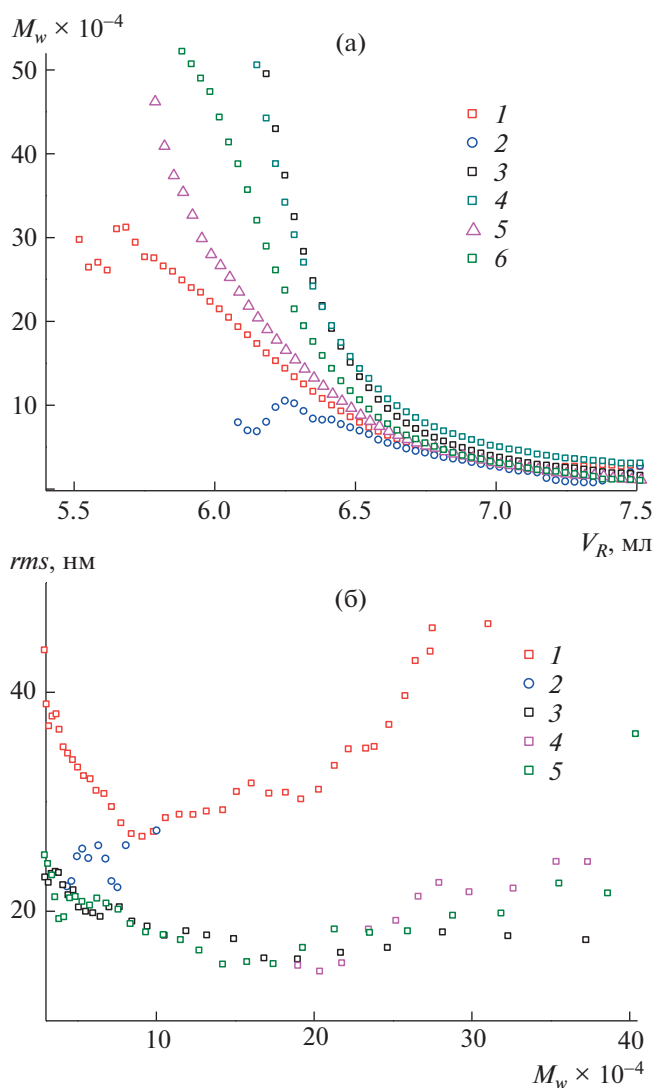


Рис. 2. Зависимости молекулярной массы M_w от элюентного объема V_R ПВП (1), фракций Ф-1 (2), Ф-2 (3), Ф-2* (4) сополимера 1 и сополимеров 2 (5), 3 (6) (а), а также среднеквадратичного радиуса инерции rms от M_w ПВП (1), фракций Ф-1 (2), Ф-2 (3) сополимера 1 и сополимеров 2 (4), 3 (5) (б).

Фракция Ф-1 сополимера 1 с высоким содержанием звеньев ВП агрегирует при значительно более высокой концентрации в воде. Сополимеры 2 и 3 менее склонны к агрегации, чем фракция Ф-1 сополимера 1, несмотря на более высокую молекулярную массу и содержание (ди)метакрилатных звеньев. Возможно, это обусловлено наличием в данных сополимерах молекул этанола, образующих Н-связь с полярными группами сополимеров, или его остатков на концах полимерных цепей в результате передачи цепи на растворитель.

Зависимости на рис. 3а получены путем обработки результатов измерения флуктуаций интен-

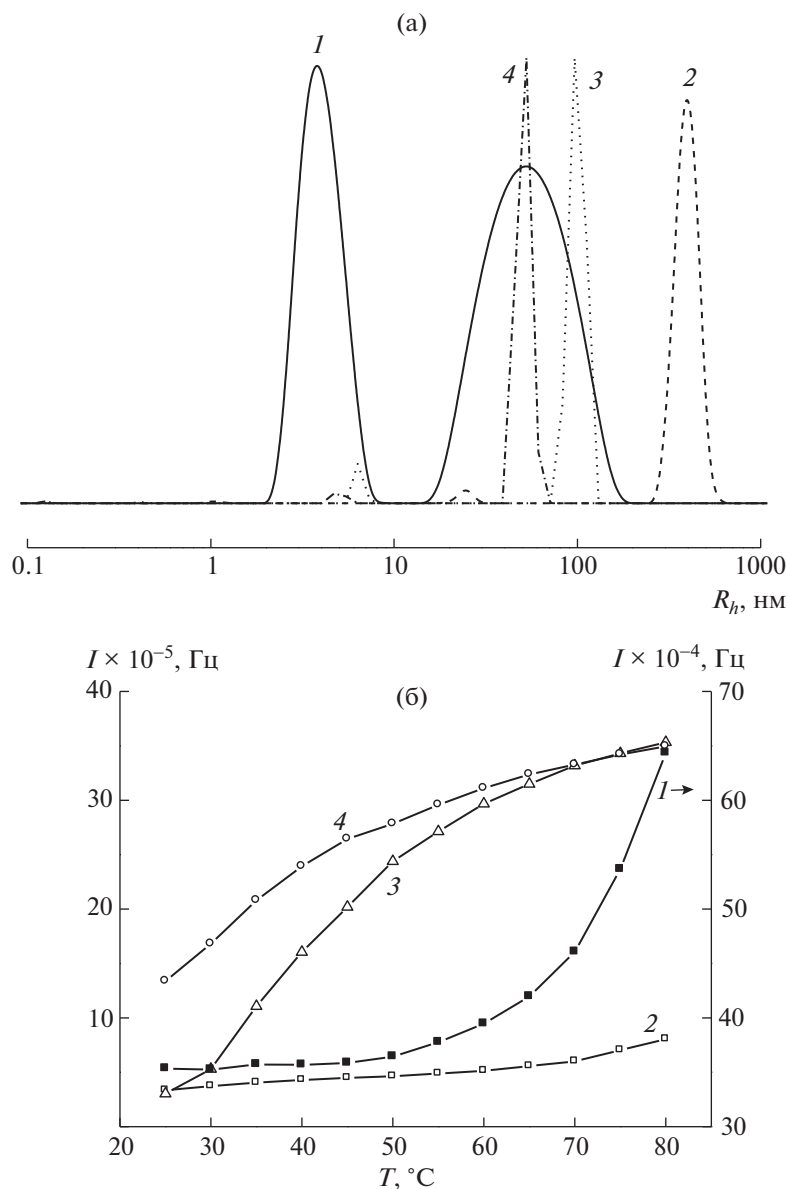


Рис. 3. Кривые распределения интенсивности рассеяния света по размерам рассеивающих центров в водных растворах фракций Ф-1 (1), Ф-2* (2) сополимера 1 и сополимеров 2 (3), 3 (4) при 25°C (а), а также зависимости интенсивности I рассеяния света от температуры водными растворами соответствующих сополимеров (б). Концентрация сополимеров 5 мг/мл.

сивности рассеяния (Intensity Distribution) водными растворами сополимеров 1–3. В растворе фракции Ф-1 сополимера 1 распределение по размерам частиц является полимодальным, имеющиеся два типа рассеивающих центров следует отнести, по-видимому, к отдельным макромолекулам и их агрегатам. В растворах фракции Ф-2 сополимера 1 и сополимеров 2, 3 распределение практически унимодальное, гидродинамический радиус R_h рассеивающих центров основных пиков лежит в нанометровом диапазоне (табл. 1). Размеры макромолекул и их агрегатов (полимер-

ных частиц) в водных средах удовлетворяют основным критериям, предъявляемым к средствам доставки и касающихся их выведения из организма почками и селезенкой [41–43]. Кроме того, частицы этого размера будут достаточно время циркулировать в кровотоке, что повысит эффективность действия инкапсулированных лекарств.

На рис. 3б видно, что интенсивность рассеяния света водного раствора фракции Ф-1 сополимера 1 на порядок выше, чем у водных растворов фракции Ф-2 сополимера 1 и сополимеров 2, 3. Интенсивность рассеяния света всех

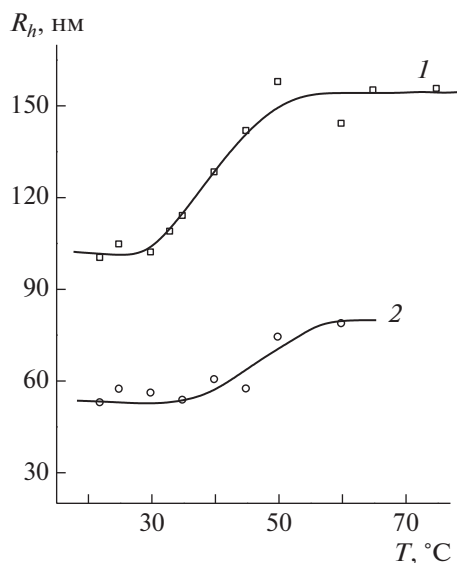


Рис. 4. Зависимость гидродинамического радиуса рассеивающих центров водных растворов сополимеров 2 (1) и 3 (2) от температуры. Концентрация сополимеров 5 мг/мл.

водных растворов сополимеров возрастает с увеличением температуры, что указывает на усиление процессов агрегации макромолекул. Причиной этого, по-видимому, является разрушение водородных связей между молекулами воды и функциональными группами сополимера [40], коллапс полярной оболочки и рост гидрофобных взаимодействий таких макромолекул.

Анализируя зависимости $I(T)$ и $R_h(T)$, оценивали стабильность водных растворов исследованных сополимеров. Зависимости $I(T)$ (рис. 3б) свидетельствуют о том, что точка помутнения водных растворов фракций Ф-1 и Ф-2* сополимера 1 сильно смещена в область высоких значений, как следствие, интенсивность рассеяния света их водными растворами практически не изменяется до 50°C. Между тем, сополимеры 2 и 3 сильно реагировали на изменение температуры. В отличие от фракций сополимера 1 резкий рост значения I имел место уже при ~30°C, и их водные растворы начинали опалесцировать вследствие агрегации макромолекул. Этот процесс был обратимым, и при охлаждении растворы снова становились прозрачными. Таким образом, сополимеры 2 и 3 обладают высокой “чувствительностью” к температуре при достаточно низких ее значениях. Следует отметить, что ПВП не относится к числу термочувствительных полимеров и растворяется в воде в широком диапазоне температур. Появление термочувствительности у сополимеров ВП–МАК–ДМТЭГ, безусловно, связано с содержанием в их полимерных цепях метакрилатных звеньев. Интервал термочувствительности полученных сополимеров не связан только с

их мономерным составом. Из сравнения зависимостей $I(T)$ (рис. 3б) фракции Ф-2* сополимера 1 и 2, имеющих близкий состав, можно заключить, что сополимер 2, полученный в этаноле, сильнее реагирует на изменение температуры. Вероятно, это обусловлено присутствием на концах полимерных цепей групп CH_3CHON , которые появляются в результате обрыва полимерных радикалов на молекулах растворителя. Водные растворы фракции Ф-1 сополимера 1, полученного в толуоле, являются стабильными в более широком интервале температуры.

На рис. 4 приведены зависимости $R_h(T)$ водных растворов сополимеров 2 и 3. Температурный диапазон, в котором наблюдается резкий рост размеров рассеивающих центров, у водных растворов этих сополимеров заметно отличается. Для сополимера 2 он составляет 30–50°C, а для сополимера 3 – 40–60°C. Точки перегиба, соответствующие точкам начала помутнения растворов, на указанных зависимостях составляют ~40 и ~50°C, т.е. у сополимера 3 она смещается в область более высоких температур в результате изменения состава макромолекул и их физико-химических характеристик. Таким образом, сополимеры 2 и 3 являются термочувствительными в подходящем диапазоне температуры и представляют интерес как “умные” средства доставки биологически активных соединений. С повышением температуры макромолекулы сначала уменьшаются в размерах из-за разрушения водородной связи между цепями ПВП и растворителем, а затем объединяются из-за усиления их гидрофобного взаимодействия. Такие структурные

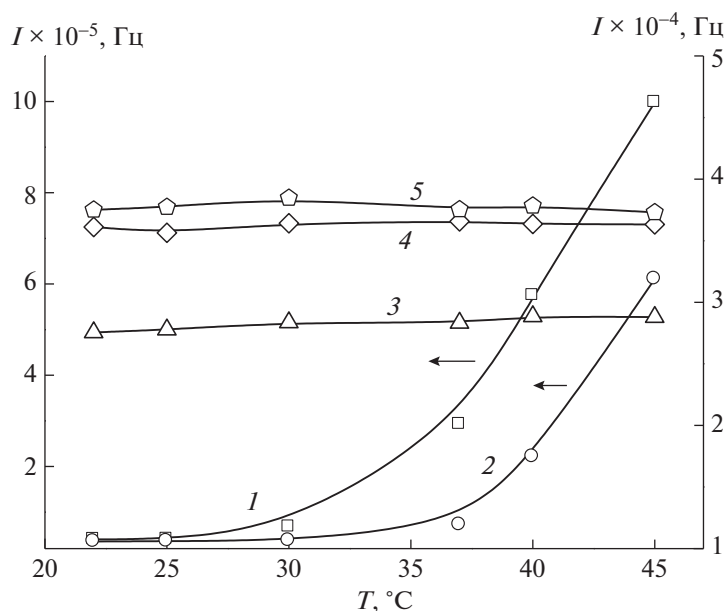


Рис. 5. Кривые зависимости интенсивности рассеянного света от температуры сополимера 2 в воде (1) и в водных буферных растворах при рН 5.1 (2), 6.8 (3), 9.5 (4) и 12.5 (5). Концентрация сополимера 5 мг/мл.

изменения будут способствовать высвобождению биологически активных соединений. Из двух потенциальных носителей биологически активных соединений термочувствительный в области физиологически важных температур сополимер 2 представляет наибольший интерес.

Между тем, термочувствительность полимерного носителя зависит от рН среды. На рис. 5 приведены зависимости интенсивности рассеяния света водными растворами сополимера 2 при различных значениях рН. Видно, что водные и слабо кислые растворы (рН 5.1) сополимера сильнее рассеивают свет: значение I на порядок больше, чем у водных растворов сополимера с высокими значениями рН. С повышением температуры увеличивается интенсивность рассеяния света этих растворов вследствие агрегации полимерных частиц. Это свидетельствует об образовании водородных связей между функциональными группами сополимера и молекулами воды в данных средах при температуре ниже 30°C и их разрушении при более высоких температурах.

Интенсивность рассеяния света нейтрально-го/слабо щелочного и щелочного водного раствора сополимера 2 в исследованном диапазоне температур практически не изменяется и существенно ниже, чем в слабо кислых растворах, т.е. агрегация полимерных частиц подавлена. Таким образом, значение рН водного раствора оказывает заметное влияние на интенсивность рассеяния света и, по-видимому, сдвигает точку помутнения в область более высоких температур. В фосфатно-солевом буфере и в щелочных растворах

существуют стабильные в физиологически важном интервале температур полимерные частицы с гидродинамическим радиусом менее 10 нм. Увеличение размера макромолекул и отсутствие их агрегации в этих средах обусловлено появлением заряженных карбоксильных групп звеньев МАК, что, по-видимому, приводит к разворачиванию полимерных цепей и стабилизации их растворов. Полученный результат позволяет прогнозировать механизм выделения инкапсулированного биологически активного соединения в сополимер при изменении рН среды при физиологической температуре.

Полимерные композиции ZnТФП в водном буферном растворе

Коллоидные растворы полимерных композиций ZnТФП на основе сополимеров 2 и 3 (1.5 мг/мл) заметно опалесцировали. Из водного буферного раствора композиции ZnТФП–сополимер 3, содержащего 2.6% красителя, со временем осаждались крупные частицы. Однако раствор композиции ZnТФП–сополимер 2 аналогичного состава был стабильным. На рис. 6 приведены электронные спектры поглощения соответствующих водных буферных растворов; в спектре поглощения растворов имеется полоса поглощения Соре при длине волны 429 нм и Q -полосы в области 530–630 нм красителя. Это свидетельствует о присутствии в растворе водорастворимой формы красителя, который сохраняет свою структуру, и, как следствие, наблюдаются его характерные элек-

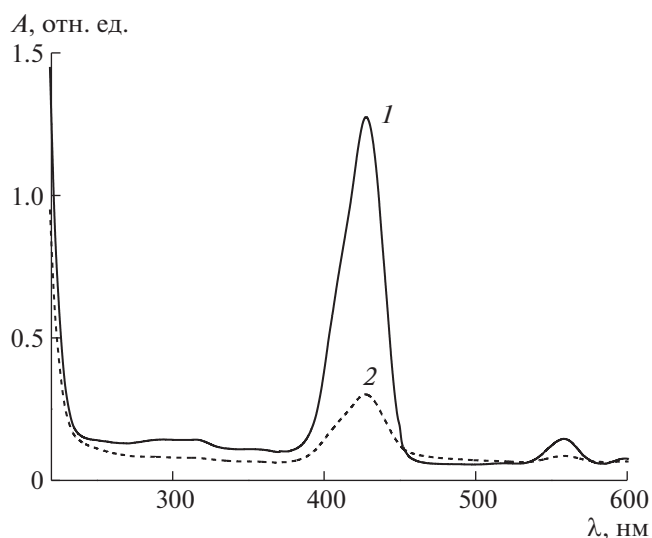


Рис. 6. Спектры поглощения водных буферных растворов ZnТФП, инкапсулированного в сополимеры 2 (1) и 3 (2). Кювета 0.2 см.

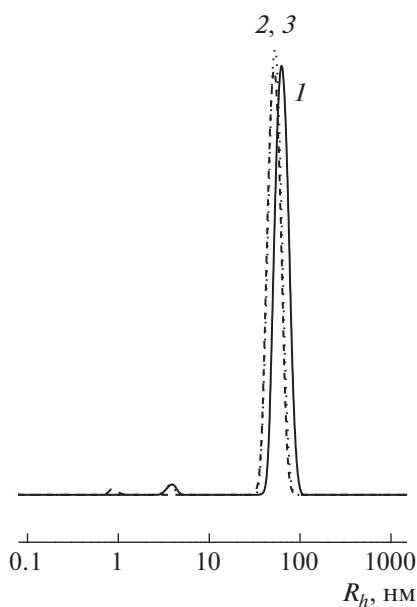


Рис. 7. Кривые распределения интенсивности рассеяния света по размерам рассеивающих центров водным буферным раствором наноструктур ZnТФП на основе сополимера 2 (0.4 мг/мл) при 25 (1), 37 (2) и 42°C (3).

тронные переходы. Форма и значение оптической плотности полосы Core зависят от типа полимерного носителя. Ее значение существенно ниже в водном буферном растворе композиции на основе сополимера 3, что может быть обусловлено осаждением ее некоторой части и/или сильной агрегацией молекул красителя, локализованного в полярных областях полимерных частиц. Очевидно, что полученные водорастворимые

формы ZnТФП на основе сополимеров ВП–МАК–ДМТЭГ будут флуоресцировать в красной области спектра [31, 32]. Это позволит визуализировать изображение в экспериментах по изучению внутриклеточного накопления полимерных частиц методом флуоресцентной микроскопии.

В работе исследовали поведение наноструктур ZnТФП на основе сополимера 2 в водном буфер-

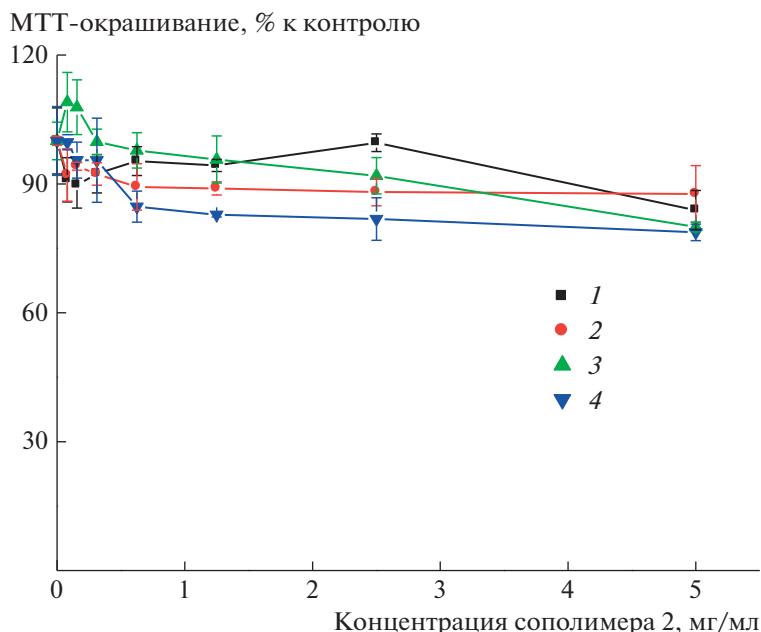


Рис. 8. Кривые доза—эффект для клеток HeLa (1), HepG2 (2), FetMCS (3) и Vero (4) при их обработке сополимером 2 в течение 72 ч.

ном растворе в диапазоне температур 25–42°C. На кривых ДРС (рис. 7) имеется интенсивный пик; значение R_h в его максимуме составляет ~50 нм. С увеличением температуры положение пика изменяется незначительно, что указывает на стабильность структур ZnТФП—сополимер 2 в исследованном диапазоне температур и возможности их применения в экспериментах по накоплению полимерных частиц в клетках.

Цитотоксичность сополимера ВП—МАК—ДМТЭГ

Использование полимеров для биомедицинских целей предполагает их низкую токсичность. Для оценки токсичности полученных сополимеров *in vitro* исследовали их влияние на жизнеспособность культивируемых клеток различных линий. Как видно на рис. 8, сополимер 2 в концентрации до 5 мг/мл оказывает незначительное влияние на жизнеспособность клеток; эффект сополимера не превышает 20%, что позволяет сделать предположение об инертности исследованного сополимера как платформы биологически активного соединения. В пользу этого свидетельствуют результаты исследования токсичности сополимеров ВП—ДМТЭГ и систем сополимеров биологически активного соединения *in vivo* [27], что, очевидно, справедливо и для других сополимеров ВП близкого мономерного состава, полученных в настоящей работе. Как следует из результатов исследования цитотоксичности сопо-

лимеров ВП—ДМТЭГ различного мономерного состава [24], высокое содержание звеньев ДМТЭГ во фракции 2 сополимера 1 не приведет к снижению его биосовместимости.

Внутриклеточное накопление полимерных частиц, загруженных ZnТФП

С применением метода флуоресцентной микроскопии была изучена способность проникать и накапливаться в клетках человека и животных наночастиц сополимера 2, загруженных гидрофобным красителем ZnТФП (рис. 9). В контрольных образцах флуоресценция отсутствует при возбуждении лазерной линией при 560–630 нм (рис. 9, ряды 1). Для клеток Vero характерно более равномерное распределение наночастиц сополимера с инкапсулированным ZnТФП в пределах цитоплазмы клеток (рис. 9б) по сравнению с клетками HeLa, где наночастицы образуют отдельные конгломераты, и интенсивность регистрируемого сигнала значительно выше. Следовательно, полимерные частицы проникают и накапливаются в клетках.

Применив методику окрашивания клеточных ядер красителем DAPI, мы пришли к выводу, что в данной концентрации наночастицы не токсичны и не нарушают целостность ядер, что указывает на отсутствие нарушений клеточной морфологии. Таким образом, методом радикальной сополимеризации в толуоле и этаноле синтезированы

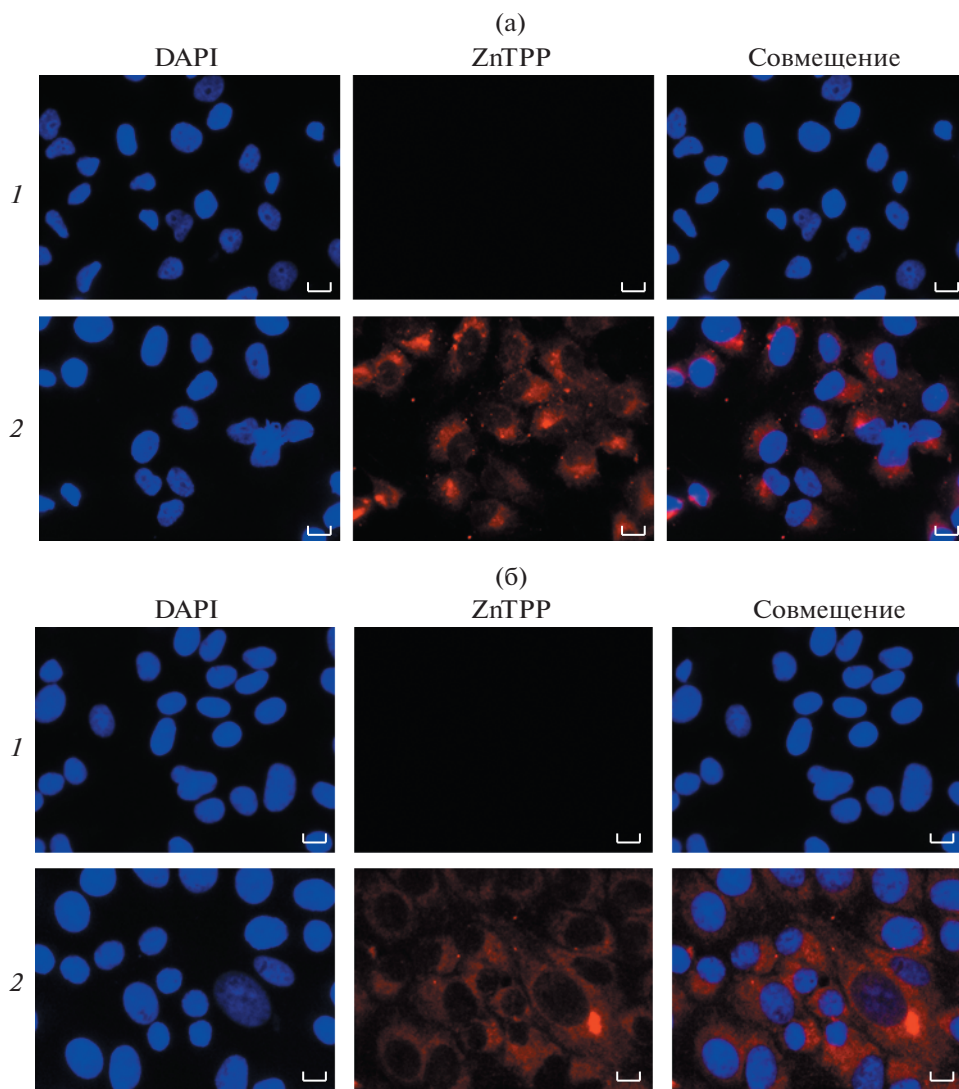


Рис. 9. Флуоресцентная микроскопия клеток HeLa (а) и Vero (б) при совместной инкубации в течение 24 ч с наночастицами сополимера 2, загруженного ZnTPP. 1 – не обработанные клетки; 2 – клетки, обработанные наночастицами сополимера 2 с ZnTPP, в конечной концентрации 50 мкг/мл. Шкала бар 10 мкм.

тройные сополимеры N-винилпирролидона с метакриловой кислотой и диметакрилатом триэтиленгликоля различного мономерного состава и молекулярной массы; в водных средах они присутствуют в виде отдельных макромолекул малого размера и/или их агрегатов, реагирующих на изменение температуры и pH среды. На основе сополимера ВП–МАК–ДМТЭГ получены водорастворимые формы гидрофобного красителя с гидродинамическим радиусом около 50 нм, стабильные в физиологически важном диапазоне температуры в фосфатно-солевом растворе. Методом МТТ на различных линиях клеток человека и животных показано, что сополимер ВП–МАК–ДМТЭГ малотоксичен и, по данным флуорес-

центной микроскопии, проникает в клетки HeLa и Vero, локализуясь в цитоплазме. Предложено использовать новые амфифильные сополимеры ВП–МАК–ДМТЭГ как носители и средства доставки биологически активных соединений, обеспечивающие их контролируемое выделение.

В отличие от ПВП в боковых полимерных цепях сополимеров ВП содержатся сложноэфирные группы ДМТЭГ; по нашим данным, в кислой и щелочной среде по связям С–О олигомерного блока диметакрилата протекает гидролиз, и образуются полимерные цепи с концевыми группами ОН. В результате снижается молекулярная масса полимерных цепей в ответвлениях и всей макромолекулы. В организме эффективность процесса

деградации под действием ферментов, очевидно, будет возрастать. Молекулярную массу сополимеров, получаемых радикальной сополимеризацией, легко регулировать с помощью специально подобранных соединений — ограничителей роста полимерных цепей, или условий синтеза — концентрации мономеров в растворе, инициатора, соотношения мономеров, природы растворителя. Изменяя соотношение сомономеров, легко управлять мономерным составом сополимеров, их функциональностью, амфифильностью, процессом самоорганизации и возможностями реагировать на температуру или pH среды, инкапсулировать в гидрофобные части макромолекул частично и полностью нерастворимые биологически активные соединения, получать наноразмерные системы, стабильные в водных средах. Отдельные макромолекулы и агрегаты в воде имеют малый размер, что важно для их эффективного клеточного и тканевого поглощения. Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости проведения дальнейших исследований в области разработки полимерных 3D структур на основе ВП и оптимизации их характеристик.

Работа выполнена по теме государственного задания АААА-А19-119041090087-4 и АААА-А19-119071890015-6 с использованием оборудования АЦКП ИПХФ РАН <https://equipments.icp.ac.ru/ru/equipments/ckp/ackp>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курш Ю.Э. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды. М.: Наука, 1998.
2. Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.В., Шальнова Л.И. Полимеры-носители биологически активных веществ. СПб.: Профессия, 2014.
3. Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров М.: Наука, 1970.
4. Foltmann H., Quadir A. // Drug Deliv. Technol. 2008. V. 8. P. 22.
5. Bothiraja C., Shinde M.B., Rajalakshmi S., Pawar A.P. // J. Pharm. Pharmacol. 2009. V. 61. P. 1465.
6. Martins R.M., Pereira S.V., Siqueira S., Salomão W.F., Freitas L.A.P. // Food Res. Int. 2013. V. 50. P. 657.
7. Rasekh M., Karavasili C., Soong Y.L., Bouropoulos N., Morris M., Armitage D., Li X., Fatouros D.G., Ahmad Z. // Int. J. Pharm. 2014. V. 473. P. 95.
8. Fogaça R., Catalani L.H. // Soft Mater. 2013. V. 11. P. 61.
9. Del Consuelo I.D., Falson F., Guy R.H., Jacques Y. // J. Control. Release. 2007. V. 122. P. 135.
10. Franco P., De Marco I. // Polymers. 2020. V. 12. P. 1114.
11. Zheng X., Zhang T., Song X., Zhang L., Zhang C., Jin S., Xing J., Liang, X.-J. // J. Mater. Chem. B. 2015. V. 3. P. 4027.
12. Zhang L., Liang Y., Meng L., Wang C. // Polym. Adv. Technol. 2009. V. 20. P. 410.
13. Song Y., Zhang T., Song X., Zhang L., Zhang C., Xing J., Liang X.-J. // J. Mater. Chem. B. 2015. V. 3. P. 911.
14. Saxena A., Mozumdar S., Johri A.K. // Biomaterials. 2006. V. 27. P. 5596.
15. Sheu S.-J., Chou L.-C., Bee Y.-S., Chen J.-F., Lin H.-C., Lin P.-R., Lam H.-C., Tai M.-H. // Exp. Eye Res. 2005. V. 81. P. 673.
16. Ramalingam V., Varunkumar K., Ravikumar V., Rajaram R. // Sci. Rep. 2018. V. 8. P. 1.
17. Rose P.A., Praseetha P., Bhagat M., Alexander P., Abdeen S., Chavali M. // Technol. Cancer Res. Treat. 2013. V. 12. P. 463.
18. Hu M., Li C., Li X., Zhou M., Sun J., Sheng F., Shi S., Lu L. // Artif. Cells Nanomed. Biotechnol. 2018. V. 46. P. 1248.
19. Hecold M., Buczkowska R., Mucha A., Grzesiak J., Racumijowska O., Teterycz H., Marycz K. // J. Nanomater. 2017. V. 2017. P. 8706921.
20. Goetten de Lima G., de Lima D.W., de Oliveira M.J., Lugão A.B., Alcántara M.S., Devine D.M., de Sá M.J. // ACS Appl. Bio Mater. 2018. V. 1. P. 1842.
21. Besrour H., Tangour B., Linguerrri R., Hochlaf M. // Spectrochim. Acta A. 2019. V. 217. P. 278.
22. Zeng X., Zhang Y., Wu Z., Lundberg P., Malkoch M., Nyström A.M. // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2011. V. 50. P. 280.
23. Zhou Y., Yan D. // Chem. Commun. 2009. V. 9. P. 1172.
24. Zhou Y., Huang W., Liu J., Zhu X., Yan D. // Adv. Mater. 2010. V. 22. P. 4567.
25. Solovskij M.V., Nikolskaya N.V., Tarabukina E.B., Denisov V.M., Adamov A.V., Klenin S. I. // Desig. Monomers Polym. 2004. V. 2. P. 83.
26. Kurmaz S.V., Pyryaev A.N. // Polymer Science B. 2010. T. 52. № 1. C. 1.
27. Kurmaz S.V., Fadeeva N.V., Soldatova Y.V., Faingold I.I., Poletaeva D.A., Ignat'ev V.M., Emel'yanova N.S., Shilov G.V., Kotelnikova R.A. // J. Polym. Res. 2021. V. 28. P. 345.
28. Kurmaz S.V., Sen' V.D., Kulikov A.V., Konev D.V., Kurmaz V.A., Balakina A.A., Terent'ev A.A. // Russ. Chem. Bull. 2019. V. 68. P. 1769.
29. Kurmaz S.V., Fadeeva N.V., Fedorov B.S., Kozub G.I., Emel'yanova N.S., Kurmaz V.A., Manzhos R.A., Balakina A.A., Terentyev A.A. // Mendelev Commun. 2020. V. 30. P. 22.
30. Kurmaz S.V., Fadeeva N.V., Fedorov B.S., Kozub G.I., Kurmaz V.A., Ignat'ev V.M., Emel'yanova N.S. // Russ. Chem. Bull. 2021. V. 70. P. 1832.
31. Kurmaz S.V., Obraztsova N.A., Balakina A.A., Terent'ev A.A. // Russ. Chem. Bull. 2016. V. 65. P. 2097.
32. Kurmaz S.V., Fadeeva N.V., Komendant A.V., Ignatiev V.M., Emel'yanova N.S., Shilov G.V., Stupina T.S., Filatova N.V., Lapshina M.A., Terentyev A.A. // Polym. Bull. 2021. V. 10.

33. *Zelikin A.N., Price A.D., Stadler B.* // *Artificial Organelles Small*. 2010. V. 6. P. 2201.
34. *Zhukova O.V., Arkhipova E.V., Kovaleva T.F., Ryabov S.A., Ivanova I.P., Golovacheva A.A., Zykova D.A., Zaitsev S.D.* // *Molecules*. 2021. V. 26. P. 4855.
35. *Leyte J.C., Mandel M.J.* // *J. Polym. Sci. A*. 1964. V. 2. P. 1879.
36. *Graham S., Cormack P.A.G., Sherrington D.C.* // *Macromolecules*. 2005. V. 38. P. 86.
37. *O'Brien N., McKee A., Sherrington D.C., Slark A.T., Titterton A.* // *Polymer*. 2000. V. 41. P. 6027.
38. *Bianco G., Gehlen H.H.* // *J. Photochem. Photobiol. A*. 2002. V. 149. P. 115.
39. *Gergiev G., Dakova I.* // *Colloid Polym. Sci.* 1994. V. 272. P. 938.
40. *Kurmaz S.V., Fadeeva N.V., Ignat'ev V.M., Kurmaz V.A., Kurochkin S.A., Emel'yanova N.S.* // *Molecules*. 2020. V. 25. P. 6015.
41. *Irvin-Choy N'Dea S., Nelson K.M., Gleghorn J.P., Day E.S.* // *J. Mater. Chem. B*. 2020. V. 8. P. 6548.
42. *Blanco E., Shen H., Ferrari M.* // *Nat. B.* 2015. V. 33. P. 941.
43. *Hoshyar N., Gray S., Han H., Bao G.* // *Nanomedicine*. 2016. V. 11. P. 673.

УДК 541.64:547.995.12

рН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МИКРОСФЕРЫ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ХИТОЗАНОМ, ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ АНТИБИОТИКА ЦЕФОТАКСИМА

© 2022 г. С. В. Шилова^{а,*}, Г. М. Миргалеев^а, В. П. Барабанов^а^а Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015 Казань, ул. К. Маркса, 68, Россия

*e-mail: s_shilova74@mail.ru

Поступила в редакцию 05.04.2022 г.

После доработки 11.05.2022 г.

Принята к публикации 25.05.2022 г.

Методом ионотропного гелеобразования получены рН-чувствительные микросферы альгината кальция, модифицированные хитозаном, со средним диаметром 2.0 ± 0.05 мкм для иммобилизации антибиотика цефотаксима. Эффективность инкапсулирования цефотаксима 95–97%. Методами кондуктометрии и динамического светорассеяния изучено формирование полиэлектролитного комплекса альгинат–хитозан в средах с различным значением рН. Установлено, что набухание микросфер и высвобождение цефотаксима из них в условиях *in vitro* в среды, имитирующие биологические жидкости в организме человека при пероральной доставке, являются рН-зависимыми процессами. Анализ кинетических данных набухания микросфер и высвобождения лекарственного средства в рамках математической модели Корсмейера–Пеппаса продемонстрировал отклонение механизма диффузии от классического fickовского механизма, вероятной причиной которого может быть взаимодействие лекарственного средства с полимерной матрицей. Показано, что наличие поверхностного слоя хитозана на микросферах альгината кальция позволяет увеличить время высвобождения цефотаксима.

DOI: 10.31857/S2308112022700109

ВВЕДЕНИЕ

Разработка систем контролируемой диффузии и переноса лекарственных средств вызывает большой интерес, так как они способны обеспечить адресную доставку активных лекарственных компонентов к патологическим образованиям, органам и тканям человека. Такие системы обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными препаратами: уменьшение дозировки лекарства, снижение частоты и интенсивности побочных эффектов, высокая избирательность фармакологической активности и длительный лечебный эффект [1–4].

Полимерные гидрогели успешно применяются в качестве носителей лекарственных средств. Особый интерес представляют так называемые умные (“smart”) гели, способные реагировать в ответ на небольшие изменения внешних условий, к которым относятся температура, свойства среды, электрическое или магнитное поле, а также величина рН. Различия физиологического рН в нормальном и патологическом состоянии в органах и тканях человека делает возможным использование рН-чувствительных полимерных гидро-

гелей для направленной доставки лекарственных веществ.

Альгинат натрия (Alg-Na) является биоразлагаемым нетоксичным полимером, который демонстрирует хорошие гелеобразующие свойства в присутствии двухзарядных катионов, и используется для иммобилизации лекарственных средств, липосом, живых клеток [5–7]. Однако достаточно часто недостатком индивидуальных полимерных носителей является быстрое высвобождение лекарственного средства из геля, что приводит к неэффективному расходованию биологически активного вещества и снижению терапевтического эффекта. Для обеспечения пролонгированного режима выхода лекарства из полимерных гелей используют модификацию полимерной матрицы другими полимерами или сшивающими агентами, которая может повлечь изменения как химической, так и физической структуры полимера [8, 9].

Перспективным полимером для модификации гелевых частиц альгината является природный физиологически активный полимер хитозан [6, 10–12]. Чувствительность данных полимеров к рН и их полиэлектролитная природа обеспечива-

ют возможность применения комплексов на основе альгинатов и хитозана в разработке носителей для специфической доставки и контролируемого высвобождения лекарственных средств. Для проведения модификации поверхности частиц альгината хитозаном используются два основных метода: коацервация полимеров и формирование слоя хитозана при введении готовых гелевых частиц альгината в раствор хитозана [6, 11]. Однако изучению влияния способа модификации альгинатных частиц хитозаном на строение и свойства образующихся микросфер уделяется недостаточное внимание. Вместе с тем, условия формирования гелевых частиц определяют особенности взаимодействия полиэлектролитов друг с другом и взаимодействия полимерных компонентов с лекарственным средством, что в итоге отражается на эффективности его инкапсулирования и фармакокинетических профилях высвобождения в различных средах.

В качестве модельного лекарственного средства использовали натриевую соль цефотаксима. Это β -лактамный антибиотик III поколения, имеющий в своей структуре карбоксильную и аминотиазольную группы. Выбор данного лекарственного средства обусловлен тем, что антибиотики цефалоспоринового ряда широко применяются в лечении инфекционных заболеваний, малотоксичны и, соответственно, могут использоваться в виде водных растворов с высокой концентрацией.

Цель настоящей работы заключалась в получении pH-чувствительных гелевых микросфер альгината кальция, модифицированных хитозаном различными способами, для иммобилизации цефотаксима, обеспечивающих высокую эффективность инкапсулирования антибиотика и его контролируемое высвобождение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе применяли образцы натриевой соли альгиновой кислоты с молекулярной массой $M = 1.08 \times 10^5$ ("Molecularmeal", Россия) и хитозана с $M = 3.8 \times 10^4$, степенью деацетилирования 80% (Закрытое акционерное общество "Биопрогресс", Россия). Фармацевтический препарат натриевой соли цефотаксима, торговое название "Лифоран" (Акционерного общества "Фармасинтез", Россия), использовали без дополнительной очистки. При приготовлении растворов использовали бидистиллированную воду, которую получали на установке "Бидистиллятор стеклянный БС" (Публичное акционерное общество "Химлаборприбор", Россия). Чистоту воды контролировали по величине удельной электропроводности, которая составляла (1.0–3.0) мкСм/см.

Синтез полиэлектролитных комплексов (ПЭК) осуществляли путем смешения эквимольных рас-

творов хитозана с концентрацией 0.01 осн-моль/л в 0.1 моль/л растворе HCl с водным раствором Alg-Na (0.01 осн-моль/л) в различных объемных соотношениях $V_{\text{Alg-Na}} : V_{\text{хитозан}}$. Смеси интенсивно перемешивали на магнитной мешалке 1 ч и выдерживали в течение суток при комнатной температуре. Состав смесей полиэлектролитов выражали в виде отношения концентрации $[\text{Alg-Na}] : [\text{хитозан}]$ и изменяли его в интервале от 0 до 5.

Для получения гелевых микросфер альгината кальция (Alg-Ca) 2 мл 2%-ного (0.1 осн-моль/л) водного раствора Alg-Na, содержащего цефотаксим определенной концентрации, добавляли капелью с помощью шприцевого насоса "Shenchen ISPLab01" (скорость подачи 0.2 мл/мин) в раствор 0.1 моль/л $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (квалификация х.ч.; Акционерное общество "Реахим", Россия) объемом 10 мл. Содержание цефотаксима (емкость загрузки) в образцах составляла 125 мг/г. После получения гелевые частицы несколько раз промывали бидистиллированной водой и сушили при комнатной температуре в течение 24 ч. Модификацию микросфер Alg-Ca хитозаном проводили двумя способами. В первом способе 2%-ный водный раствор Alg-Na с лекарственным средством добавляли в раствор CaCl_2 (0.1 моль/л), содержащий хитозан 0.25% (0.0125 осн-моль/л). Во втором способе модификации 20 мг предварительно полученных по описанной выше методике микросфер Alg-Ca, содержащих цефотаксим, помещали на 5 мин в раствор хитозана (0.25%) объемом 10 мл. Дальнейшую обработку модифицированных образцов проводили так же, как в случае немодифицированных хитозаном гелевых частиц. Для оценки размера, формы и поверхности сферических частиц использовали поляризованный микроскоп "BX-51" ("Olympus", Япония). Средний диаметр микросфер устанавливали по выборке из пяти образцов.

Эффективность иммобилизации цефотаксима в микросферах Alg-Ca определяли по разности исходного количества лекарственного средства, взятого для включения в микросферы, и равновесного количества цефотаксима.

Исследования осуществляли в средах, содержащих 0.1 моль/л HCl (pH 2.0) и фосфатно-содовой буфер (pH 7.2), имитирующих биологические жидкости в организме человека при пероральной доставке.

Для исследования деградации микросфер в кислых средах брали 10 мг микросфер и выдерживали в 10 мл 0.1 моль/л HCl в течение не менее 6 ч при комнатной температуре. Микросферы периодически извлекали из раствора HCl, промывали дистиллированной водой, выделяли, высушивали и взвешивали на аналитических весах. Потерю массы микросфер W выражали в виде отношения

массы микросфер в момент времени t к ее исходной массе.

При изучении набухания 10 мг микросфер выдерживали в 10 мл фосфатно-солевого буфера в течение 6 ч при комнатной температуре. Микросферы периодически извлекали из буферного раствора, при помощи фильтровальной бумаги удаляли с их поверхности влагу и взвешивали. Равновесную степень набухания H (%) рассчитывали по формуле:

$$H = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100, \quad (1)$$

где W_t — масса влажных микросфер в момент времени t (мг), W_0 — масса сухих микросфер до выдержки в фосфатно-солевом буфере (мг).

Удельную электропроводность смесей полиэлектролитов измеряли с помощью кондуктометра “SevenCompact S-230” (“Mettler Toledo”, США). Дзета-потенциал ПЭК устанавливали методом динамического рассеяния света на анализаторе размера частиц серии “Zetasizer Nano-ZS” (“Malvern Instruments Ltd.”, Великобритания), оснащенном гелий-неоновым лазером (633 нм, 4 мВт). Определение дзета-потенциала проводили методом электрофоретического рассеяния света с применением технологии МЗ-PALS. Перед выполнением измерений образцы фильтровали через фильтры “Millipore” с мембраной Durapore PVDF и диаметром пор 0.45 мкм.

Анализ механизма транспорта воды и цефотаксима в гелевых микросферах осуществляли в рамках модели Корсмейера–Пеппаса [13], которая описывается уравнением

$$m_t/m_\infty = kt^n \quad (2)$$

Здесь m_t — количество вещества в момент времени t (мг); m_∞ — равновесное количество вещества (мг); k — константа, связанная с параметрами взаимодействия полимер–диффундирующее вещество; n — показатель, характеризующий механизм переноса низкомолекулярного вещества.

Коэффициенты диффузии воды и лекарственного средства в гелевых образцах находили в рамках второго закона Фика. Решение этого уравнения для малых времен эксперимента ($m_t/m_\infty \leq 0.5$) имеет вид [14]

$$m_t/m_\infty = (16Dt/\pi r^2)^{0.5}, \quad (3)$$

где D — коэффициент диффузии (см²/с), r — радиус сферических частиц (см).

В работе коэффициент диффузии воды и цефотаксима вычисляли по уравнению

$$D = \frac{0.25\pi r^2}{16t_{1/2}} \quad (4)$$

при $t = t_{1/2}$, т.е. в момент, когда m_t достигало половины равновесной величины m_∞ .

Кинетику высвобождения цефотаксима из микросфер изучали в условиях *in vitro* при температуре 37°C. Образцы микросфер массой 10 мг помещали в ячейку с 0.1 моль/л HCl или фосфатно-солевым буфером объемом 10 мл. Высвобождение цефотаксима в приемную среду контролировали спектрофотометрически с помощью сканирующего двухлучевого спектрофотометра “Lambda 35” (“Perkin Elmer Instrumental”, США). Пробу объемом 3 см³ отбирали и переносили в кварцевую кювету, после измерения сразу возвращали обратно в приемную среду. Выход цефотаксима из микросфер Alg-Ca оценивали по отношению количества лекарственного средства g_t , высвободившегося из микросфер к моменту времени t , и равновесного количества цефотаксима g_∞ :

$$Q = \frac{g_t}{g_\infty} \times 100 \quad (5)$$

Моментом равновесия считали установление в растворе постоянной концентрации цефотаксима. Количество цефотаксима, высвободившегося из микросфер, рассчитывали по величине оптической плотности при длине волны 262 нм с использованием калибровочной зависимости. Предварительно установили, что зависимость оптической плотности от концентрации цефотаксима подчиняется закону Бугера–Ламберта–Бера при длине волны 262 нм, соответствующей максимуму поглощения лекарственного средства, в диапазоне концентрации 10–50 мкг/мл. Молярный коэффициент экстинкции цефотаксима в 0.1 моль/л HCl составил 2.28×10^4 л/моль см, в фосфатно-солевом буфере — 1.82×10^4 л/моль см.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Альгинат натрия проявляет способность к ионотропному гелеобразованию в присутствии двухзарядных катионов, таких, например, как катион кальция. Пространственная сетка геля образуется за счет взаимодействия карбоксильных групп альгината с катионами Ca²⁺ и дополнительно стабилизируется координационными связями между катионами кальция и гидроксильными группами остатков гиалуроновой кислоты [7]. В предварительно проведенных исследованиях нами было изучено влияние концентрации альгината натрия, температуры и времени его растворения, скорости подачи полимера в раствор CaCl₂, концентрации хлорида кальция и содержания цефотаксима на размер, форму и структуру поверхности гелевых частиц Alg-Ca [15].

Полученные при подобранных значениях концентрации Alg-Na (2%) и CaCl₂ (0.1 моль/л), ем-

кости загрузки лекарственного средства (125 мг/г), скорости подачи полимера в раствор CaCl_2 (0.2 мл/мин) сферические гелевые частицы Alg-Ca имели средний диаметр 2.0 ± 0.05 мм, отличались прозрачностью и обладали плотной однородной структурой. Эффективность включения цефотаксима в микросферы Alg-Ca составила $96 \pm 1\%$.

Модификацию микросфер Alg-Ca хитозаном проводили двумя способами. В первом способе 2%-ный водный раствор Alg-Na с цефотаксимом добавляли в раствор CaCl_2 , содержащий хитозан (0.25%). Во втором способе предварительно приготовленные микросферы Alg-Ca с иммобилизованным цефотаксимом вводили в раствор хитозана той же концентрации. Эффективность включения цефотаксима в модифицированные хитозаном частицы альгината, полученные обоими способами, оказалась также очень высокой и составила 95 ± 1 и $97 \pm 1\%$ соответственно. Микросферы имели средний размер 2.0 ± 0.05 мм.

В обоих способах проведения модификации частиц альгината хитозаном сначала происходит формирование альгинатных частиц (“ядер”), а затем на их поверхность наслаивается хитозановое покрытие (“оболочка”). Согласно литературным данным, причиной такой последовательности процесса является большая, чем у макромолекул хитозана, подвижность катионов кальция Ca^{2+} , которые за счет координации с гиалуроновыми звеньями альгината быстро образуют гелевые частицы [6]. Формирование слоя хитозана на поверхности микросфер альгината протекает значительно медленнее. Процесс завершается образованием оболочки хитозана на предварительно сформированных ядрах Alg-Ca. Таким образом, в обоих способах модификации формировались микросферы, представляющие собой гель, покрытый снаружи эластичной гелеобразной оболочкой, т.е. структуру “гель в геле” или “ядро-оболочка”.

Образование адсорбционного слоя хитозана на поверхности микросфер альгината происходит посредством формирования ПЭК между макромолекулами полиэлектролитов вследствие электростатического взаимодействия протонированных аминогрупп хитозана и карбоксильных групп альгината. Известно, что ПЭК являются полимерными системами, восприимчивыми к незначительным изменениям внешних факторов, например величине pH среды [16].

Для выявления характера влияния pH среды на состояние модифицированных хитозаном микросфер исследовалось взаимодействие Alg-Na с хитозаном в растворе 0.1 моль/л HCl (pH 2.0) и фосфатно-солевом буфере (pH 7.2) методом кондуктометрического титрования.

На зависимостях удельной электропроводности смесей Alg-Na и хитозана от их состава име-

ются выраженные перегибы, что указывает на образование стехиометрического ПЭК (рис. 1). Состав смесей полиэлектролитов, соответствующий формированию данного комплекса, зависит от pH среды. В кислой среде (кривая 1) комплекс обогащен звеньями альгиновой кислоты вследствие неполной диссоциации карбоксильных групп ($[\text{Alg-Na}] : [\text{хитозан}] = 1.5$). При pH 7.2 (кривая 2) происходит депротонирование аминогрупп хитозана, состав смеси изменяется ($[\text{Alg-Na}] : [\text{хитозан}] = 0.75$), что свидетельствует о включении в комплекс большего числа звеньев хитозана.

Влияние pH среды на взаимодействие хитозана с Alg-Na подтверждается характером изменения электрокинетического потенциала комплекса от состава смесей полиэлектролитов (рис. 2). Точки на оси ординат характеризуют ζ -потенциал макромолекул хитозана в отсутствие второго полиэлектролита. Введение противоположно заряженного Alg-Na в раствор хитозана приводит к снижению ζ -потенциала за счет компенсации зарядов противоположно заряженных функциональных групп полимеров. Как видно на рисунке, полная нейтрализация аминогрупп хитозана карбоксильными группами альгината и последующая инверсия знака ζ -потенциала ПЭК в кислой среде (кривая 1) наблюдается при большем содержании Alg-Na по сравнению с фосфатно-солевым буфером (кривая 2). Составы, отвечающие нулевому заряду комплексов, соответствуют перегибам на кондуктометрических зависимостях. Таким образом, частицы альгинат-хитозан ведут себя как pH-зависимый полиэлектролитный комплекс.

Известно, что основным механизмом высвобождения низкомолекулярных веществ из полимерной матрицы считается диффузия. В ряде случаев десорбция лекарственного средства посредством диффузии сопровождается такими процессами как растворение, набухание и деградация полимерной матрицы. Однако саму возможность переноса лекарственного средства во внешнюю среду обеспечивает первичный процесс набухания полимера за счет сорбции воды [17, 18]. С увеличением количества воды подвижность макромолекул увеличивается и, следовательно, растет свободный объем, доступный для диффузии.

Для прогнозирования кинетики и механизма высвобождения цефотаксима изучено влияние pH среды на состояние микросфер Alg-Ca. Анализ результатов показал, что в кислой среде у всех микросфер отмечается потеря массы, т.е. происходит постепенное растворение полимерной матрицы (рис. 3). В большей степени эффект проявляется для немодифицированных хитозаном микросфер Alg-Ca (кривая 1).

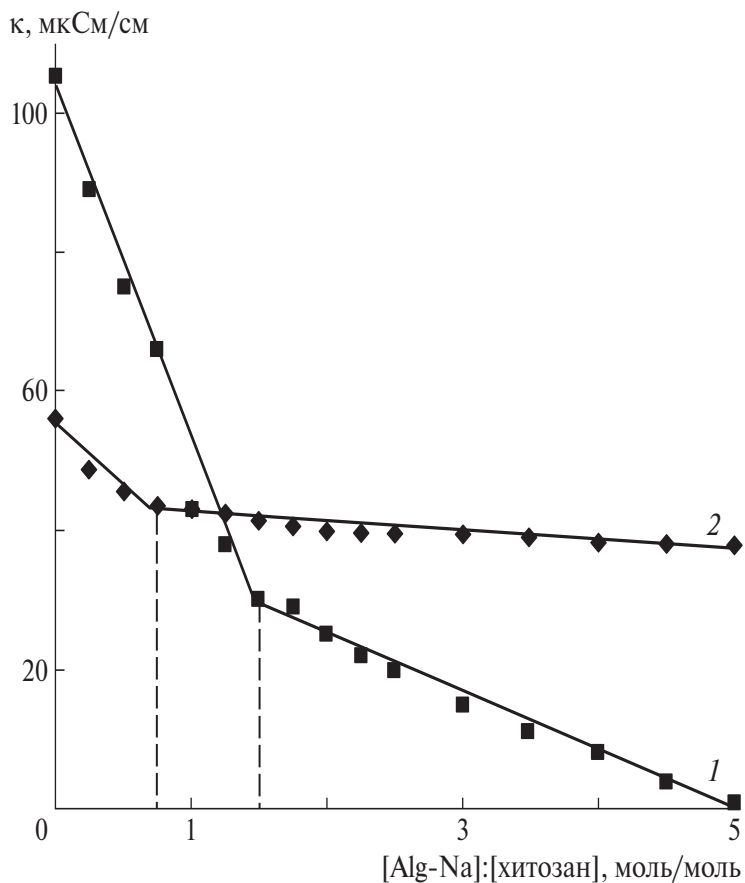


Рис. 1. Зависимость удельной электропроводности смесей альгината натрия и хитозана от состава $[\text{Alg-Na}] : [\text{хитозан}]$ при pH 2.0 (1) и 7.2 (2).

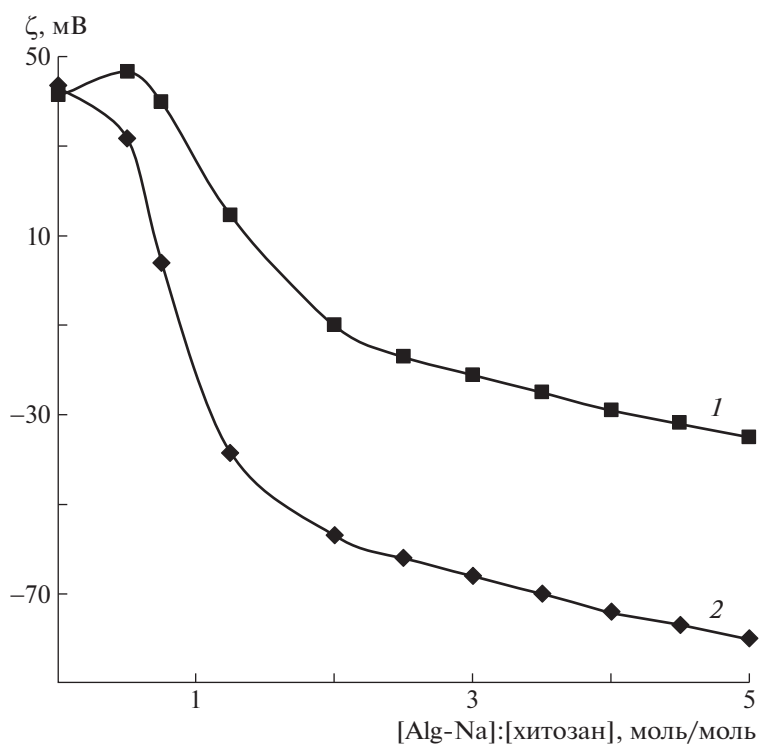


Рис. 2. Зависимость электрокинетического потенциала полиэлектролитного комплекса альгинат–хитозан от состава смесей $[\text{Alg-Na}] : [\text{хитозан}]$ при pH 2.0 (1) и 7.2 (2).

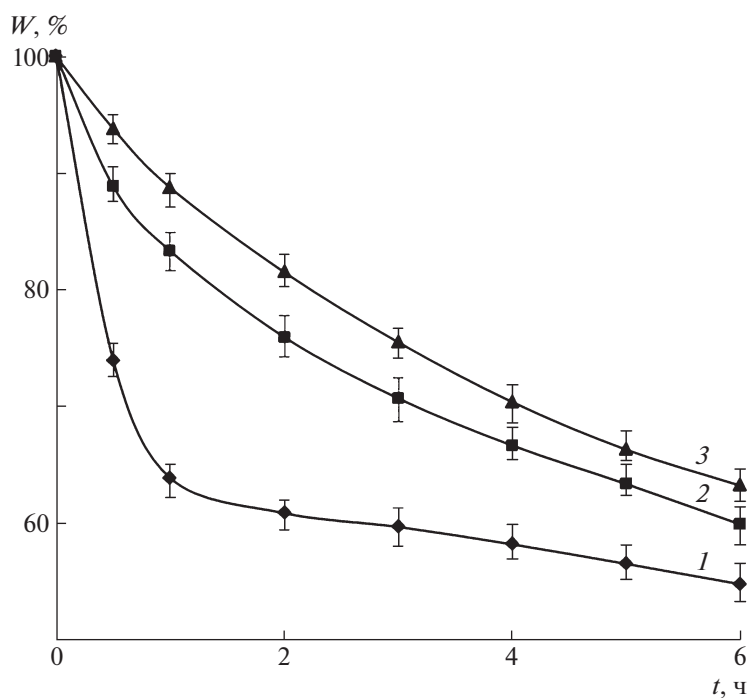


Рис. 3. Кинетические кривые потери массы в растворе 0.1 моль/л HCl микросфер альгината кальция (1) и микросфер альгината кальция, модифицированных хитозаном, полученных по способу 1 (2) и способу 2 (3).

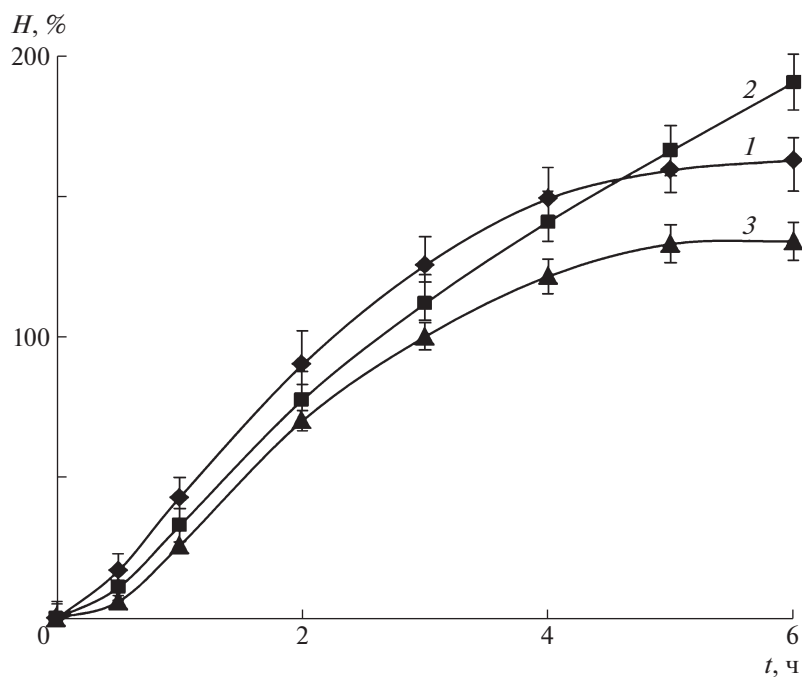


Рис. 4. Кинетические кривые набухания в фосфатно-солевом буфере микросфер альгината кальция (1) и микросфер альгината кальция, модифицированных хитозаном, полученных по способу 1 (2) и способу 2 (3).

В фосфатно-солевом буфере при pH 7.2 наблюдается набухание микросфер, полученных как без лекарственного средства, так и в присутствии цефотаксима. На рис. 4 в качестве примера

приведены кинетические кривые набухания микросфер Alg-Ca и модифицированных хитозаном микросфер в случае отсутствия цефотаксима в полимерной матрице.

Таблица 1. Кинетические параметры набухания микросфер в фосфатно-солевом буфере (рН 7.2)

Состав микросфер	$t_{1/2}$, мин	n	$-\lg k$	$D \times 10^8$, см ² /с
Альгинат кальция	133.3	0.918	0.014	6.14
Альгинат кальция—хитозан (способ 1)	142.6	0.894	0.020	5.74
Альгинат кальция—хитозан (способ 2)	135.2	0.872	0.039	6.05
Альгинат кальция—цефотаксим	174.3	0.935	0.012	4.69
Альгинат кальция—цефотаксим—хитозан (способ 1)	182.2	0.864	0.012	4.49
Альгинат кальция—цефотаксим—хитозан (способ 2)	154.2	0.920	0.071	5.31

Различие в поведении микросфер при рН 2.0 и 7.2 обусловлено, по-видимому, изменением структуры рН-зависимого ПЭК альгинат—хитозан, в котором функциональные группы ПЭК реагируют на изменение состава среды. В нейтральной и слабокислой средах функциональные группы ПЭК хорошо диссоциированы, поэтому образуется комплекс с максимальным количеством связей. В кислых средах при рН 2.0 преобладающие протонированные аминогруппы хитозана связывают все ионизированные карбоксильные группы альгината и препятствуют набуханию микросфер. При рН 7.2 происходит депротонирование аминогрупп хитозана, что ослабляет его взаимодействие с альгинатом в микросферах. Свободные ионизированные группы альгината поглощают воду, что приводит к высокой степени набухания геля.

На процесс набухания микросфер в фосфатно-солевом буфере оказывает влияние присутствие цефотаксима. Микросферы с иммобилизованным антибиотиком имеют более высокую степень набухания по сравнению со свободными гелевыми частицами, полученными без лекарственного средства. Аналогичный результат усиления набухания некоторых гидрогелей в присутствии антибиотиков из группы цефалоспоринов описан в ряде работ [8, 19]. Авторы объясняют изменение параметров набухания гелей дополнительной гидратацией, связанной с присутствием высокогидрофильных лекарственных средств (в случае цефотаксима ММ составляет 455), вследствие чего образуется гидрогель с большим объемом пор.

Для изучения механизма переноса воды в микросферах полученные кинетические закономерности набухания обрабатывали в рамках математической модели Корсмейера—Пеппаса. Преимуществом применения данной модели по сравнению с другими математическими моделями является то, что по значению показателя n можно определить механизм, по которому происходит транспорт воды. Благодаря этому, данная модель наиболее удобна для оценки механизма переноса низкомолекулярных веществ в полимерных пленках, сферах, цилиндрах в том случае, когда механизм транспорта неизвестен или когда

одновременно в системе имеют место более одного механизма переноса. Для частиц сферической формы значение $n \leq 0.43$ указывает на контролируемый диффузией перенос, протекающий по закону Фика. Промежуточные значения $0.43 < n < 0.85$ соответствуют аномальному транспорту за счет диффузии или релаксации полимера. В случае, когда $n \geq 0.85$, наблюдается контролируемый релаксацией полимерной матрицы перенос (Case-II Transport) [13].

Зависимость степени набухания микросфер от времени, построенная в логарифмических координатах $\lg m_t/m_\infty = f(\lg t)$, позволяет вычислить показатель n в уравнении модели Корсмейера—Пеппаса как угол наклона линейной части зависимости и константу k , характеризующую взаимодействие полимера с диффундирующим веществом. Полученные для исследуемых гелевых микросфер результаты представлены в табл. 1. Так, для всех микросфер величина $n > 0.85$, что указывает на контролируемый набуханием полимерной матрицы транспорт воды.

Время $t_{1/2}$, при котором достигалась половина равновесной величины степени набухания, для каждого типа полученных микросфер в присутствии цефотаксима больше по сравнению со временем набухания сфер без лекарственного средства.

В наблюдаемом нами случае отклонения механизма диффузии воды в микросферах от классического фиковского механизма ($n > 0.43$), коэффициент диффузии D следует рассматривать как эффективную величину. Данные таблицы показывают, что для всех гелевых микросфер отмечается снижение коэффициентов диффузии воды при иммобилизации цефотаксима. Следует отметить, что способ модификации микросфер альгината хитозаном не столь сильно влияет на параметры набухания микросфер, нежели присутствие лекарственного средства.

Процесс высвобождения цефотаксима из микросфер изучали в условиях *in vitro* в модельных средах с различным значением рН. Концентрация лекарственного средства была рассчитана по величине оптической плотности на основе закона Бугера—Ламберта—Бера при длине волны 262 нм

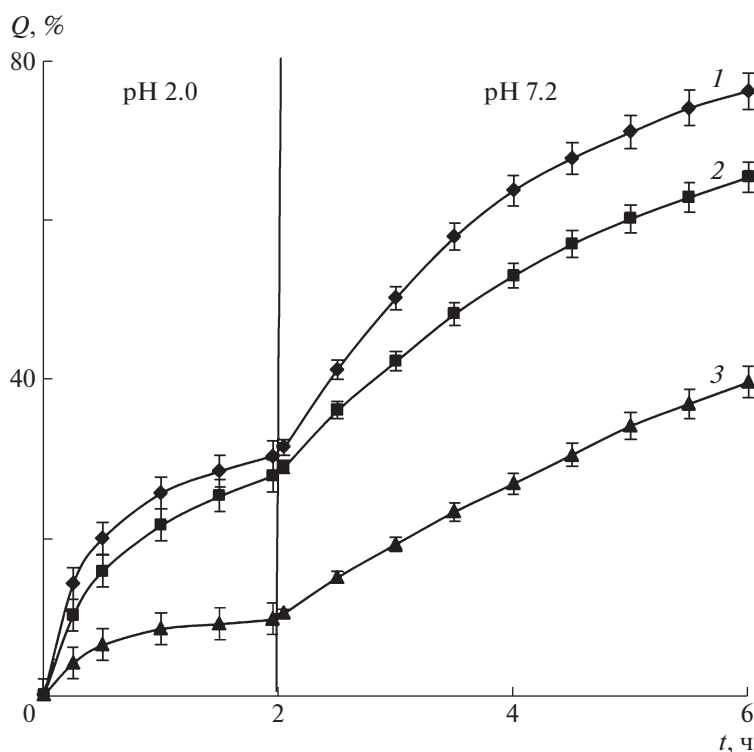


Рис. 5. Кинетические кривые высвобождения цефотаксима из микросфер альгината кальция (1) и модифицированных хитозаном микросфер альгината кальция, полученных по способу 1 (2) и способу 2 (3).

с использованием калибровочной зависимости для разных сред.

На рис. 5 приведены кинетические кривые высвобождения цефотаксима из микросфер Alg-Ca при различных значениях pH приемной среды. Обращает на себя внимание, что полученные немодифицированные и модифицированные хитозаном микросферы Alg-Ca демонстрируют pH-зависимое высвобождение антибиотика. В кислой среде от 9 до 28% цефотаксима высвобождается за 1–2 ч, в течение которых лекарственная форма, вводимая перорально, обычно остается в желудке человека (кривые 1–3). В фосфатно-солевом буфере наблюдается увеличение скорости высвобождения цефотаксима из микросфер Alg-Ca и сфер, модифицированных хитозаном по первому способу, до 65–76% за 4 ч (кривые 1, 2). Самое медленное высвобождение цефотаксима отмечается для микросфер, модифицированных хитозаном по способу 2 (кривая 3).

Важнейшим фактором, определяющим механизм доставки лекарственного средства полимерными носителями на основе альгината натрия и хитозана, является комплекс конкурирующих межмолекулярных взаимодействий в сложной системе Alg-Ca–хитозан–цефотаксим–H₂O. Помимо комплексообразования между полиэлектролитами, наличие реакционноспособных карбоксильных групп и аминогрупп в молекуле цефотак-

сима обеспечивает возможность его взаимодействия как с альгинатом, так и хитозаном.

Взаимодействия цефотаксима с хитозаном было изучено методом УФ-спектроскопии. В электронных спектрах растворов цефотаксима в 0.1 моль/л HCl и фосфатно-солевом буфере имеются полосы с максимумом поглощения при 262 нм, что согласуется с литературными данными [20]. Показано, что введение добавок хитозана (0.1–2.0%) в растворы цефотаксима приводит к существенным спектральным изменениям. Отмечается bathochromный сдвиг полос поглощения и повышение их интенсивности с ростом концентрации полимера от 0.1 до 2.0%. Полученные данные свидетельствуют о сильном влиянии хитозана на электронную систему цефотаксима, которое обусловлено, по-видимому, комплексообразованием компонентов в результате взаимодействия карбоксильных групп лекарственного средства и протонированных аминогрупп хитозана. Образование комплексов состава 1 : 1 обнаружено также при взаимодействии хитозана с цефотаксимом в растворе уксусной кислоты [21].

В кислых средах протонированные аминогруппы хитозана связывают функциональные группы альгината, препятствуя набуханию полимерной матрицы и тормозя высвобождение лекарственного средства. Оба фактора — отсутствие набухания, сильное взаимодействие ПЭК и це-

Таблица 2. Параметры высвобождения цефотаксима из микросфер альгината кальция в 0.1 моль/л HCl (pH 2.0) и фосфатно-солевой буфер (pH 7.2)

Состав микросфер	pH 2.0			pH 7.2		
	$t_{1/2}$, мин	n	$D \times 10^7$, см ² /с	$t_{1/2}$, мин	n	$D \times 10^8$, см ² /с
Альгинат кальция—цефотаксим	72.4	0.595	1.13	206.3	0.577	3.97
Альгинат кальция—цефотаксим—хитозан (способ 1)	74.2	0.594	1.10	235.6	0.485	3.47
Альгинат кальция—цефотаксим—хитозан (способ 2)	93.5	0.397	0.87	264.0	0.586	3.10

фотаксима в микросферах приводят к низкому выходу антибиотика в кислой среде.

С увеличением pH до 7.2 наблюдается ослабление взаимодействия депротонированного хитозана с альгинатом, а также сильное набухание микросфер вплоть до их распада. Присутствие цефотаксима также способствует увеличению степени набухания полимерной матрицы, обеспечивая устойчивое его высвобождение в фосфатно-солевом буфере.

На кинетику высвобождения цефотаксима из полимерной матрицы оказывает влияние и строение микросфер. Наличие хитозанового покрытия увеличивает толщину слоя, через который диффундирует лекарственное средство, что позволяет уменьшить скорость его высвобождения из альгинатного геля и обеспечивает пролонгированный режим высвобождения [22]. Самая низкая скорость высвобождения цефотаксима из микросфер, полученных при введении предварительно сформированных частиц альгината в раствор хитозана, объясняется, по-видимому, тем, что при таком способе в поверхностном слое хитозана изначально отсутствует цефотаксим. Дополнительно замедлению выхода лекарственного средства при данном способе модификации поверхности альгината может способствовать взаимодействие аминокрупп цефотаксима с карбоксильными группами поликислоты. В первом способе модификации альгинатных частиц хитозаном лекарственное средство диффундирует сразу из поверхностного слоя хитозана и альгинатной матрицы, в которых оно было распределено. Во втором способе получения хитозановое покрытие выступает в роли дополнительного “барьера”, через который молекулам цефотаксима, преодолевая силы межмолекулярного взаимодействия, нужно пройти в процессе диффузии из альгинатного геля до выхода в приемную среду.

Анализ механизма высвобождения лекарственного средства из микросфер проводился также в рамках модели Корсмейера—Пеппаса (табл. 2). Параметр n был определен из линейных зависимостей $\lg g_t/g_\infty = f(\lg t)$. Величина параметра n в

изученных средах лежит в пределах 0.4–0.6, что свидетельствует об аномальном высвобождении, контролируемом как диффузией лекарственного средства, так и набуханием полимерной матрицы. При pH 2.0 и 7.2 значения коэффициентов диффузии D свидетельствуют об уменьшении скорости высвобождения лекарственного средства при модификации микросфер хитозаном. Самые низкие коэффициенты диффузии по сравнению с остальными микрочастицами характерны для микросфер, модифицированных хитозаном по второму способу.

Отклонения закономерностей массопереноса от закона Фика наблюдалось и у других исследователей, например, при изучении высвобождения лекарственных средств из хитозановых пленок [17], а также сшитых гидрогелей на основе 2-гидроксипропанметакрилата и акриловой кислоты [23]. Авторы объясняли отклонение от классического фиковского механизма неидеальностью системы полимер—диффундирующее вещество, т.е. сильным физическим взаимодействием полимерной матрицы с лекарственным средством.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе альгината кальция и хитозана получены гелевые микросферы для эффективной иммобилизации антибиотика цефотаксима. Показано, что отличия в поведении микросфер при различных pH обусловлены изменением структуры pH-зависимого полиэлектролитного комплекса альгинат—хитозан и присутствием цефотаксима.

На скорость выхода цефотаксима из микросфер альгината кальция оказывает влияние pH среды, наличие хитозанового покрытия и способ проведения модификации частиц альгината хитозаном. Наиболее вероятной причиной отклонения механизма высвобождения цефотаксима из гелевых частиц от классического механизма диффузии является взаимодействие лекарственного средства с полимерными компонентами за счет межмолекулярных связей функциональных

групп. Таким образом, микросферы на основе альгината кальция и хитозана можно рассматривать в качестве перспективных биосовместимых транспортных систем с контролируемым высвобождением лекарственных веществ гидрофильной природы. Для направленного регулирования свойств данных систем доставки необходимо учитывать комплекс конкурирующих межмолекулярных взаимодействий в системе “альгинат натрия–хитозан–цефотаксим–Ca²⁺–вода”.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Нанотехнологии и наноматериалы” Казанского национального исследовательского технологического университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Severin E.S. // Russ. Chem. Rev. 2015. V. 84. № 1. P. 43.
2. Shah A., Aftab S., Iftikhar F.J., Nisar J., Ashiq M.N. // J. Drug. Deliv. Sci. Tec. 2021. V. 62. ID:102426.
3. Volpatti L.R., Burns D.M., Basu A., Langer R., Anderson D.G. // J. Control. Release. 2021. V. 338. P. 71.
4. Cha G.D., Kang T., Baik S., Kim D., Choi S.H., Hyeon T. // J. Control. Release. 2020. V. 328. P. 350.
5. Kajjari P.B., Manjeshwar L.S., Aminabhavi T.M. // AAPS PharmSciTech. 2012. V. 13. № 4. P. 1147.
6. Grigor'ev D., Musabekov K.B., Musabekov N.K., Kusainova Z.Z. // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 4. P. 506.
7. Teng K., An Q., Chen Y., Zhang Y., Zhao Y. // ACS Biomater. Sci. Eng. 2021. V. 7. № 4. P. 1302.
8. Pavlyuchenko V.N., Ivanchev S.S., Danilichev V.F., Proshina V.S., Primachenko O.N., Khaikin S.Y., Trunov V.A., Lebedev V.T., Kul'Velis Y.V. // Polymer Science A. 2011. V. 53. № 4. P. 323.
9. Mudarisova R.K., Badykova L.A., Azamatova G.A., Aznabaev M.T., Islamova R.M. // Rus. J. App. Chem. 2013. V. 86. № 4. P. 606.
10. Glycose F.M., Lollo G., Remnant-Lopez C., Quaglia F., Alonso M.J. // Biomacromolecules. 2009. V. 11. P. 1736.
11. Lacerda L., Praise A.L., Fávere V., Laranjeira M.C.M., Stulzer H.K. // Mater. Sci. Eng. C. 2014. V. 39. P. 161.
12. Pawar V., Topkar H., Srivastava R. // Int. J. Biol. Macromol. 2018. V. 115. P. 1131.
13. Ritger P.L., Peppas N.A. // J. Control. Release. 1987. V. 5. № 1. P. 23.
14. Crank J. The Mathematics of Diffusion. Oxford: Clarendon Press, 1975.
15. Шилова С.В., Мургалеев Г.М., Волкова М.В., Третьякова А.Я., Барабанов В.П. // Вестн. технol. ун-та. 2021. Т. 24. № 12. С. 56.
16. Kabanov V.A. // Russ. Chem. Rev. 2005. V. 74. № 1. P. 3.
17. Kulish E.I., Shurshina A.S., Kolesov S.V. // Polymer Science A. 2014. V. 56. № 3. P. 289.
18. Singh B., Chauhan N. // Acta Biomater. 2008. V. 4. № 5. P. 1244.
19. Белевитин А.Б., Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Павлюченко В.Н. // Вестн. Военно-медицинской академии. 2009. № 2 (26). С. 96.
20. Кулапина О.И., Каренко В.А., Кулапина Е.Г. // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2016. Т. 16. № 2. С. 130.
21. Mudarisova R.Kh., Kulish E.I., Zinatullin R.M., Tamin্দarova N.E., Kolesov S.V., Khunafin S.N., Monakova Y.B. // Rus. J. App. Chem. 2006. V. 79. № 7. P. 1210.
22. Tavakol M., Vasheghani-Farahani E., Dolatabadi-Farahani T., Hashemi-Najafabadi S. // Carbohydr. Polym. 2009. V. 77. P. 326.
23. Singh B., Chauhan N. // Acta Biomater. 2008. V. 4. № 5. P. 1244.

УДК 541.64:547.995:532(135+77)

ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ ГИАЛУРОНАНА НА ЕГО ТЕПЛОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ДИНАМИЧЕСКУЮ ВЯЗКОСТЬ ЕГО ВОДНЫХ РАСТВОРОВ

© 2022 г. Е. Г. Ли^а, Е. О. Моренко^а, Е. С. Жаворонок^{а,*},
А. В. Панов^{а,б}, С. А. Кедик^{а,б}

^а МИРЭА – Российский технологический университет (РТУ МИРЭА)
119571 Москва, пр. Вернадского, 86, Россия

^б Акционерное общество “Институт фармацевтических технологий”
121353 Москва, Сколковское ш., д. 21, Россия

*e-mail: zhavoronok_elena@mail.ru

Поступила в редакцию 05.05.2022 г.

После доработки 21.06.2022 г.

Принята к публикации 05.07.2022 г.

Изучено влияние молекулярной массы гиалуронанов на теплофизические и реовискозиметрические свойства образцов на их основе. Методом ДСК обнаружены экзотермические эффекты, связанные с термодеструкцией этих полисахаридов. Определена связь площади высокотемпературного пика деструкции при 245–248°C и молекулярной массы полимерных гиалуронанов, тогда как для олигомерных гиалуронанов с $M < 6.6 \times 10^3$ этот пик отсутствует. Реовискозиметрические исследования показали, что при низкой концентрации течение водных растворов гиалуронанов близко к ньютоновскому. Установлена связь вязкости раствора с молекулярной массой полимерных гиалуронанов ($M > 50 \times 10^3$) и предложены способы экспресс-оценки молекулярной массы гиалуронана.

DOI: 10.31857/S2308112022700158

ВВЕДЕНИЕ

Гиалуроновая кислота представляет собой природный анионный полисахарид группы глюкозаминогликанов, впервые описанный Мейером и Палмером в 1934 году [1]. Это нетоксичный, биосовместимый и биоразлагаемый мукоадгезивный гликан [2], широко распространенный во внеклеточном матриксе и суставной жидкости млекопитающих, одобренный для инъекций [3]. Следует отметить, что *in vivo* гиалуроновая кислота существует в виде полианиона, а не в форме протонированной кислоты, поэтому ее правильнее называть гиалуронатом [4, 5].

Функции гиалуронана в живых организмах многочисленны и заключаются не только в механической поддержке тканевых структур вследствие уникальных вязкоупругих свойств его растворов, но и в физиологическом действии через взаимодействие со связывающими белками и рецепторами клеточной поверхности [4]. Это открывает широкие перспективы для использования гиалуронана в косметологии, медицине и фармации [4]. В частности, на основе гиалуронана разработаны офтальмологические [6–12], ортопедические [4, 8, 13–15], косметические (дермальные наполнители) [16–18] и др. составы [2, 4, 8].

В настоящее время информация о гиалуронанах вызывает значительный интерес, что отражено в большом числе публикаций и обзорах [4, 8, 9, 18].

Важнейшей характеристикой гиалуронана является его средняя ММ, в значительной мере определяющая биологическое действие этого полимера. Например, гиалуронаны с $M = (0.4–4.0) \times 10^3$ действуют как индукторы белков теплового шока и не имеют свойств апоптоза [19], тогда как гиалуронаны с $M = (6–20) \times 10^3$ обладают иммуностимулирующей, ангиогенной и воспалительной активностями [19]. Гиалуронаны с $M = (20–200) \times 10^3$ принимают участие в процессах эмбрионального развития, заживления ран и овуляции [19]. Напротив, гиалуронаны с очень высокой молекулярной массой ($M > 500 \times 10^3$) отличаются антиангиогенной активностью и могут функционировать как заполнители полостей и естественные иммунологические депрессанты [19]. Таким образом, оценка ММ полимера при его выборе представляет собой первоочередную задачу.

В настоящее время разработан ряд методов для определения ММ гиалуронанов [9], среди которых в качестве основных следует выделить хрома-

тографические, вискозиметрические и электрофоретические.

Для реализации хроматографических методов [7, 20–28] необходимы калибровочные стандарты в достаточно широком диапазоне ММ. Кроме того, при анализе гиалуронанов, например методом ГПХ, необходимо помнить о принципиальном отсутствии колонок, характеризующих высокомолекулярные фракции ($M > 10^7$) [8], т.е. значения M_w высокомолекулярного гиалуронана заведомо не могут быть определены точно.

Вискозиметрические методы [8, 22] основаны на использовании уравнений типа Марка–Куна–Хаувинка. Многочисленные работы показывают, что константы этих уравнений (K и α) зависят от ионной силы и pH [29–37] исследуемых растворов. Помимо этого, как и для большинства полисахаридов логарифмическая зависимость характеристической вязкости от ММ не является линейной в широком диапазоне ММ [22, 38–48]. Так, согласно работе [8] для $M_w < 10^6$ значения K и α составляют 0.029 и 0.80 соответственно, а для $M_w > 10^6$ они равны 0.397 и 0.601 [8]. Авторы работы [49] указывают, что из-за выраженного полиэлектролитного эффекта характеристическую вязкость водных растворов гиалуронанов корректно определить невозможно.

Электрофоретические методы для обнаружения гиалуронанов [8, 38] реализуются, например, на 0.5% агарозном геле в присутствии катионного красителя. В данном случае, однако, также необходимы узко-дисперсные калибровочные образцы [8].

Также для определения ММ гиалуронанов можно применять различные абсолютные методы – седиментацию, статическое светорассеяние [35, 50–52], осмометрию [35, 53, 54], сочетание седиментации и диффузии [32, 35, 55–57]. Тем не менее этим методам в приложении к гиалуронанам тоже присущи определенные ограничения. Так, для реализации метода светорассеяния необходим достаточный градиент показателя преломления по концентрации (dn/dc), причем для растворов гиалуронанов это значение, по данным разных авторов, колеблется в довольно широких пределах от 0.140 до 0.183 [32, 53, 56–59]. Расхождения в значениях dn/dc в основном вызваны наличием примесей в гиалуронанах, ошибками в измерении концентрации и ошибочной калибровкой дифференциальных рефрактометров [8]. Таким образом, корректная оценка ММ гиалуронанов требует большой осторожности и хотя бы приблизительной информации о диапазоне ММ, в который попадает характеристика того или иного образца.

Между тем отдельные источники [60] указывают, что ММ влияет на некоторые термохимические свойства гиалуронанов – например, на ха-

рактеристики плавления сорбированной этим полисахаридом воды (льда). Интересно, что единственным эффектом на термограммах ДСК, связанным с собственно гиалуронаном, считается высокотемпературный пик ($>200^\circ\text{C}$), объясняемый термической деструкцией этого полисахарида [61]. Однако влияние на положение и свойства данного пика в известной литературе не проанализировано. Другой сравнительно просто определяемой характеристикой гиалуронанов, непосредственно связанной с их ММ, является динамическая вязкость их водных растворов. Судя по результатам, представленным в работах [62–65], между этими характеристиками существует четкая взаимосвязь. В большинстве работ сравнение проводят по значениям максимальной ньютоновской вязкости $\eta(\gamma \rightarrow 0)$, поскольку концентрированные растворы гиалуронанов демонстрируют неньютоновское поведение. Растворы гиалуронанов с низкой концентрацией могут проявлять ньютоновский тип течения, что должно облегчить сравнение вязкости растворов гиалуронанов с разными ММ.

Цель настоящей работы – установление влияния ММ гиалуронанов на термическое поведение и вязкостные показатели их низкоконцентрированных растворов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве основных объектов исследования использовали гиалуронаны со среднемассовой $M = (11.2, 20.2, 50, 1300, 1520 \text{ и } 1800) \times 10^3$ (по данным производителя “Xi'an Lyphar Biotech Co., Ltd”, Китай). Образцы гиалуронанов представляли собой белые мелкодисперсные порошки с содержанием основного вещества не менее 97.5 мас. %.

Водные растворы гиалуронанов готовили, растворяя навески полисахарида в дистиллированной воде при температуре $23 \pm 2^\circ\text{C}$, постепенно добавляя гиалуронаны в воду и перемешивая систему с помощью смесителя “Vortex 2”. Затем растворы выдерживали при той же температуре не менее 1 ч для избавления от пузырьков воздуха.

Термическое поведение гиалуронанов исследовали методом ДСК на приборе “Netzsch DSK 204 F1” в динамическом режиме при скорости нагревания $w^+ = 10$ град/мин в среде аргона. Измерение динамической вязкости водных растворов гиалуронанов выполняли на ротационном вискозиметре “Brookfield DV2T RV” с рабочим узлом в виде коаксиальных цилиндров, снабженным термостатируемой ячейкой. Эксперимент проводили при скорости сдвига в диапазоне $2\text{--}200 \text{ с}^{-1}$ при постоянной температуре в интервале от 15 до 50°C для растворов с концентрацией от 6.3×10^{-4} до 5.0 мг/мл.

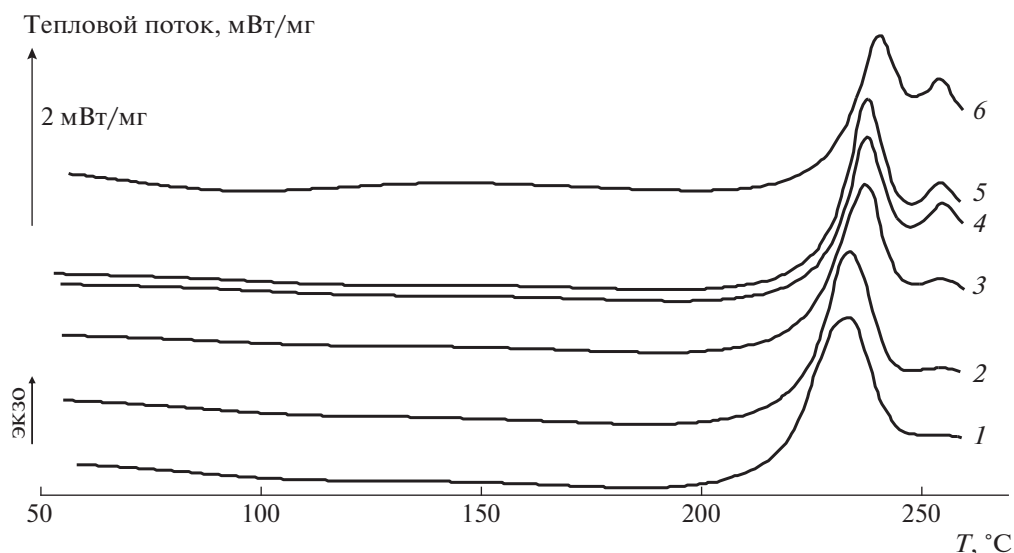


Рис. 1. Термограммы ДСК гиалуронов с $M = 11.2 \times 10^3$ (1), 20.2×10^3 (2), 50×10^3 (3), 1300×10^3 (4), 1520×10^3 (5) и 1800×10^3 (6).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы было проведено исследование термофизических свойств гиалуронов разной ММ методом ДСК. При первом сканировании образцов на термограммах ДСК в области 20–120°C наблюдались широкие эндотермические пики, связанные с испарением следов воды, после чего образцы охлаждались и проводилось повторное сканирование в диапазоне 20–260°C. Термограммы, полученные в результате второго сканирования, представлены на рис. 1. На них видно отсутствие каких-либо выраженных тепловых эффектов вплоть до 200°C. Выше этой температуры для всех образцов зафиксированы экзотермические эффекты, имеющие вид двух пиков. Для низкомолекулярных образцов $(11.2 \text{ и } 20.2) \times 10^3$ более высокотемпературный из этих пиков (250–260°C) выражен слабо, тогда как с повышением ММ гиалуронов его интенсивность заметно возрастает.

В соответствии с работами [61, 66, 67] можно связать обнаруженные экзотермические эффекты с деструкцией гиалуронов. Обращает на себя внимание правильная форма пиков, которая указывает на преобладание единственного химического процесса при деструкции. Положение максимумов указанных пиков T_{max} по оси температуры несколько сдвигается вправо при повышении ММ (рис. 2). Однако этот сдвиг не превышает 6°C, причем для наиболее высокомолекулярных образцов $(1300\text{--}1800) \times 10^3$ значение T_{max} практически постоянно. Таким образом, зависимости T_{max} (ММ) не дают возможность оценивать ММ гиалуронов с достаточной точностью. Тем

не менее отмечено заметное увеличение площади второго экзотермического пика S_2 при повышении ММ (рис. 3), причем эту зависимость можно линеаризовать в полулогарифмических координатах (вставка на рис. 3) и с коэффициентом корреляции 0.99 описать простым уравнением:

$$S_2 = 0.2513 \times \ln M - 0.4742 \quad (1)$$

Согласно этому уравнению, второй экзотермический пик появляется при $M \geq 6.6 \times 10^3$ (около семнадцати повторяющихся фрагментов), что близко к значению персистентной длины, составляющей двадцать дисахаридных последовательностей [68].

Полученное уравнение позволяет в первом приближении определить диапазон ММ образца гиалуронана для дальнейших его исследований другими методами (например, при выборе хроматографической колонки).

Не менее важную информацию о ММ гиалуронов может дать реовискосиметрическое исследование их водных растворов. Первоначальное сравнение вязкостных свойств водных растворов гиалуронов проводилось при их одинаковой концентрации. Отмечено, что для водных растворов гиалуронов со средней $M = (11.2\text{--}1800) \times 10^3$ вязкость изменяется в весьма широком диапазоне, что затрудняет получение сравнительных данных в одной и той же области скорости сдвига. Наиболее приемлемым интервалом концентрации для измерения вязкости следует считать 0.2–5.0 мг/мл, который, согласно работе [69], соответствует вязкости цельной слюны человека (5.0 мг/мл для гиалуронов с $M = 100 \times 10^3$ и

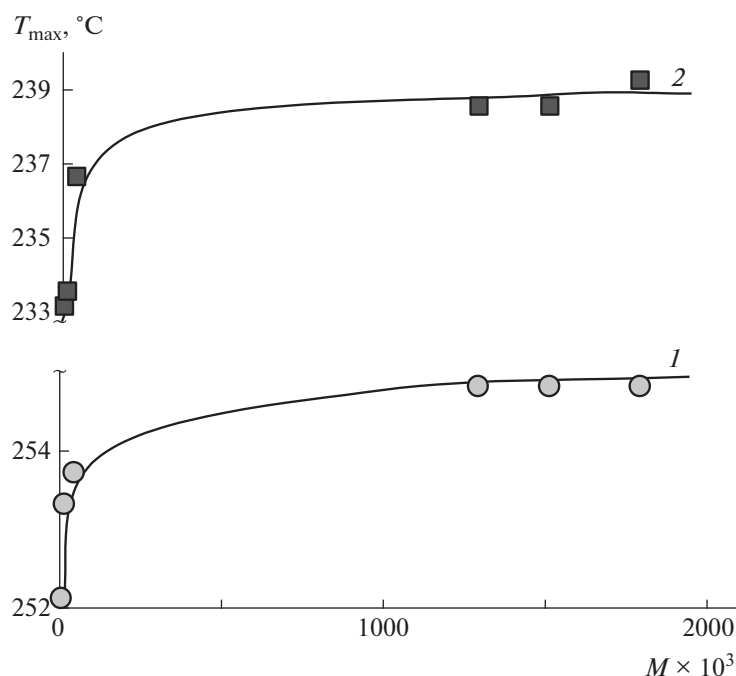


Рис. 2. Зависимость температуры максимума первого (1) и второго (2) экзотермического пиков на термограммах рис. 1 от ММ гиалуронанов.

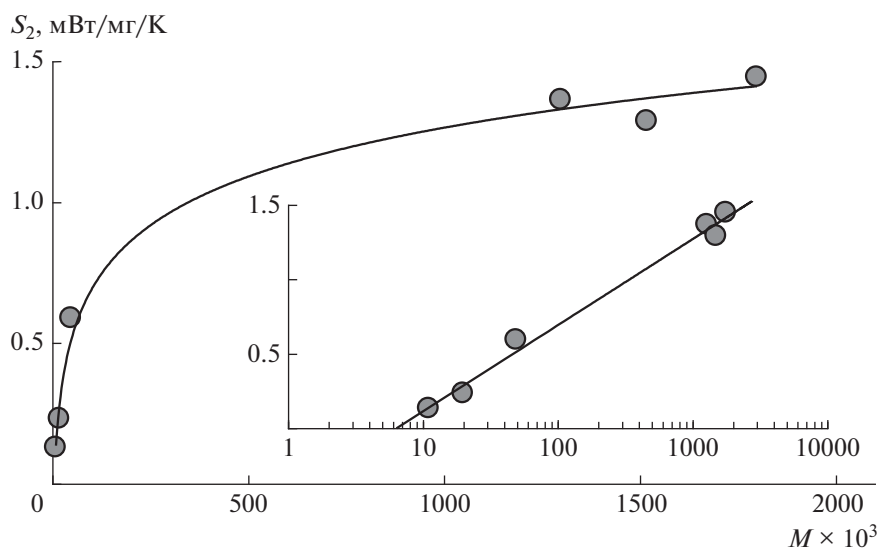


Рис. 3. Зависимость площади второго экзотермического пика на термограммах рис. 1 от ММ гиалуронанов. На вставке представлена полулогарифмическая анаморфоза этой зависимости.

0.2 мг/мл для гиалуронана с $M = 2000 \times 10^3$). В этом диапазоне была выбрана концентрация 5.0 мг/мл, для которой удалось получить кривые течения, представленные на рис. 4.

Все представленные зависимости $\eta(\dot{\gamma})$ можно подразделить на два типа. К первому относятся растворы гиалуронанов с низкой $M = (11.2\text{--}50) \times 10^3$,

проявляющие практически ньютоновское течение в области скорости сдвига $200\text{--}260 \text{ с}^{-1}$. Второй тип — это высокомолекулярные образцы $(1300, 1520 \text{ и } 1800) \times 10^3$, которые демонстрируют псевдопластическое поведение при $1\text{--}16 \text{ с}^{-1}$. Повышение температуры растворов от 15 до 50°C закономерно понижает вязкость, но принципиально не влияет на общий вид кривых течения.

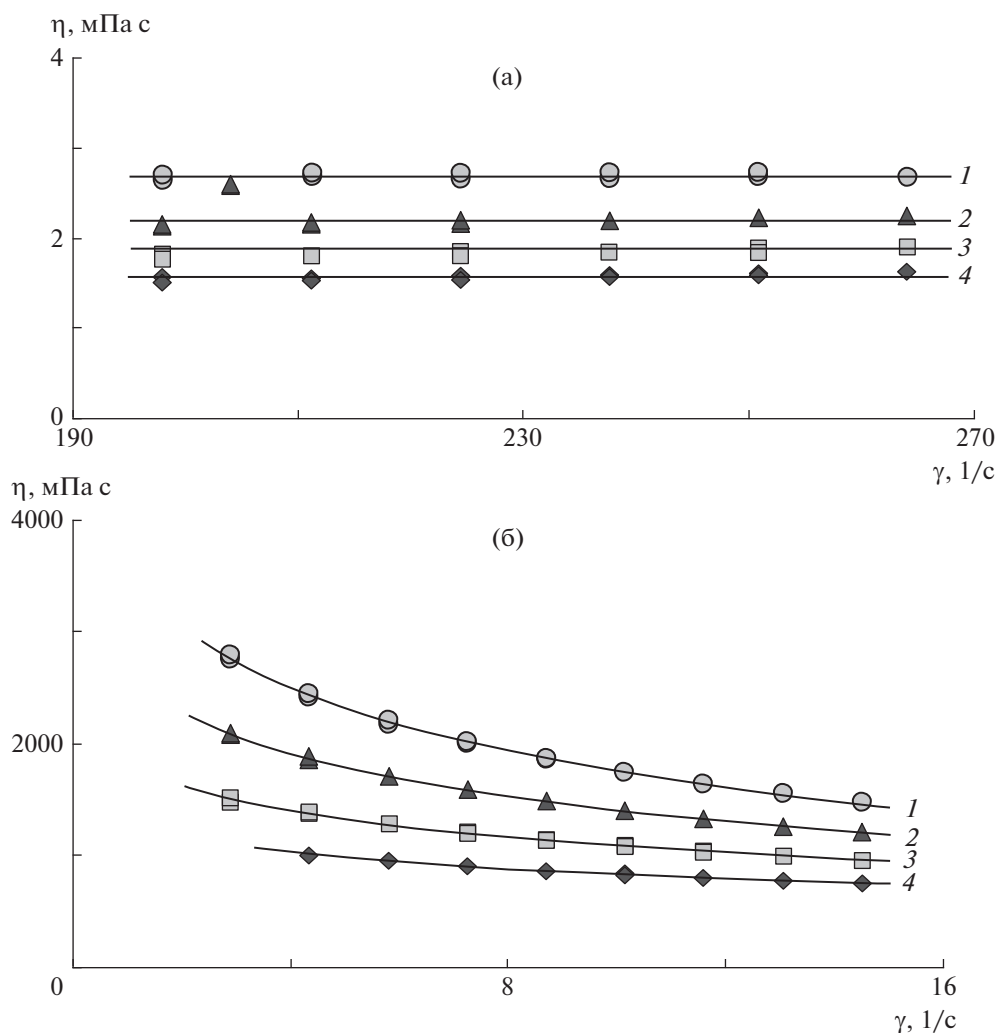


Рис. 4. Типичные кривые течения водных растворов гиалуронанов с концентрацией 5 мг/мл при 15 (1), 25 (2), 37 (3) и 50°C (4) и $M = 11.2 \times 10^3$ (а) и 1800×10^3 (б).

Первый тип растворов можно характеризовать величиной ньютоновской вязкости η_N , тогда как второй тип гиалуронанов демонстрирует вязкостно-скоростные кривые, выходящие практически на плато, показывающее вязкость максимально разрушенной в условиях эксперимента структуры раствора. Таким образом, далее для характеристики растворов с псевдопластическим течением была использована η_{eff} при скорости сдвига 12 с^{-1} . Тем не менее зависимости η_N и η_{eff} от ММ (рис. 5) удастся линеаризовать лишь в логарифмических координатах и только в ограниченной области $M = (50\text{--}1800) \times 10^3$.

Для интерпретации полученных результатов пользовались структурной классификацией водных растворов гиалуронанов, предложенной в работе [63] на основании вискозиметрических данных для растворов с концентрацией 10 мг/мл (1 мас. %). Согласно этой классификации, при

$M < 350 \times 10^3$ макромолекулы гиалуронанов распределены в растворителе на молекулярном уровне, тогда как свыше этого значения образуется сетка зацепления различной степени “завершенности”. При этом свыше 1600×10^3 образуется “динамически завершенная” сетка зацепления. Очевидно, неньютоновское поведение самых высокомолекулярных образцов в настоящем исследовании связано именно с последним обстоятельством. Следует отметить, что значение “критической” ММ гиалуронанов, при переходе через которую свойства растворов принципиально меняются, имеет достаточно широкий разброс от 37.5×10^3 [9] до 1000×10^3 [8], что зависит от метода исследования, концентрации полисахарида в растворе и используемого набора ММ образцов.

Другим подходом к установлению взаимосвязи вязкостных свойств водных растворов гиалуронанов с их ММ является корреляция между ко-

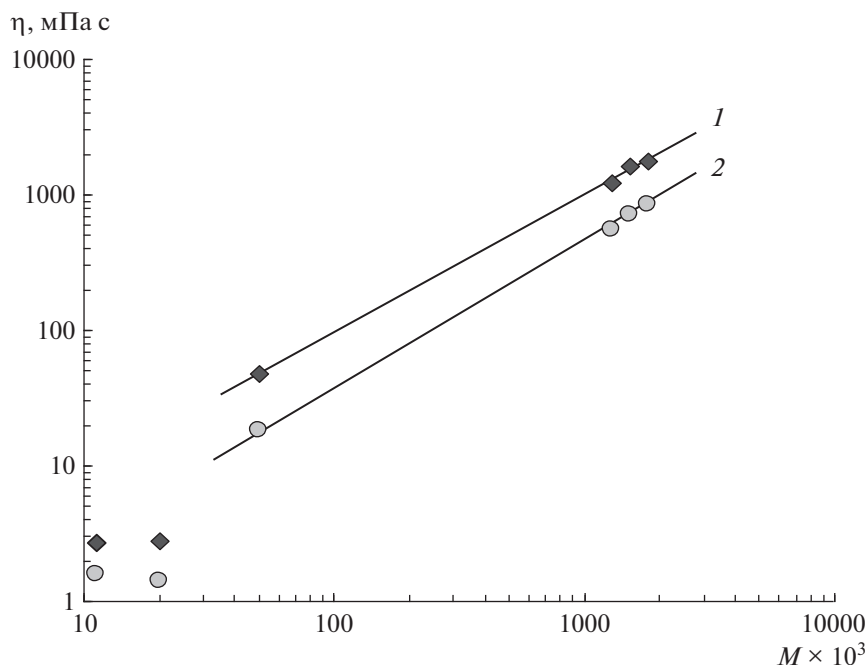


Рис. 5. Зависимость вязкости водных растворов гиалуронанов с концентрацией 5 мг/мл при 15 (1) и 50°C (2) от их молекулярной массы. Использованы значения эффективной вязкости при 12 с^{-1} .

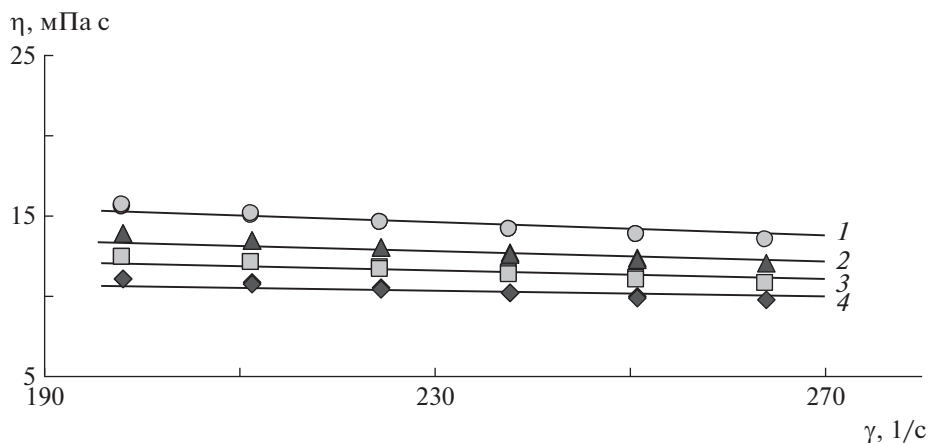


Рис. 6. Типичные кривые течения водных растворов гиалуронанов с $M = 1800 \times 10^3$ и концентрацией 6.25×10^{-4} мг/мл при 15 (1), 25 (2), 37 (3) и 50°C (4).

эффицентом вязкости и произведением концентрации гиалуронанов в растворе на его ММ. Авторы работы [64] установили, что при концентрации 10 мг/мл растворы гиалуронанов с $M = (1100-4300) \times 10^3$ демонстрируют неньютоновское течение псевдопластического типа, причем между максимальной ньютоновской вязкостью и произведением ММ имеет место линейная корреляция. Так, были проведены вискозиметрические эксперименты с более низкими значениями концентрации гиалуронанов и получены кривые течения, демонстрирующие близкое к ньютонов-

скому течение этих растворов (рис. 6). Указанные растворы могут характеризоваться величиной ньютоновской вязкости, зависимости которой от произведения ММ тем не менее также удовлетворительно линейризуются только при $M > 50 \times 10^3$ (рис. 7).

Таким образом, вискозиметрические эксперименты с растворами гиалуронанов не позволили достоверно связать ММ олигомерных образцов с вязкостью их растворов. Для высокомолекулярных гиалуронанов более точные результаты позволяет получать корреляция, представленная на

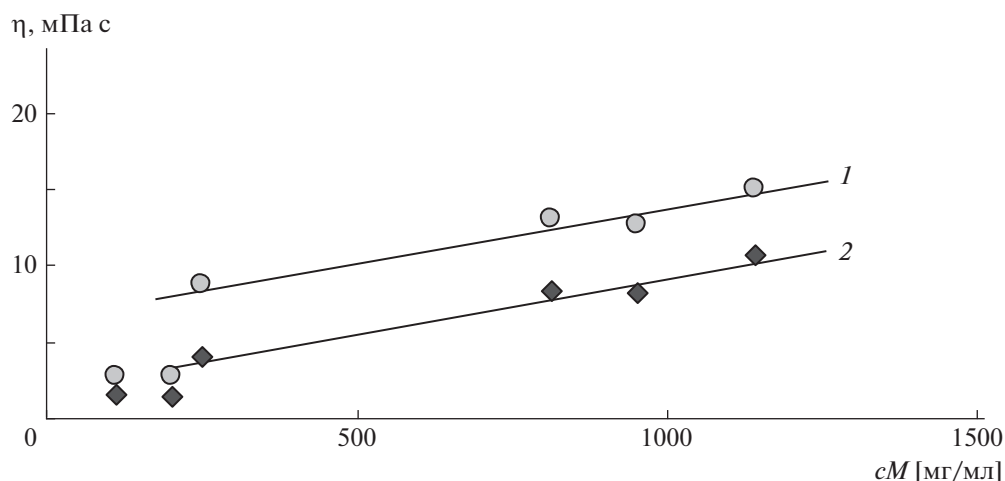


Рис. 7. Зависимость ньютоновской вязкости водных растворов гиалуронанов при 15 (1) и 50°C (2) от произведения концентрации их растворов на ММ.

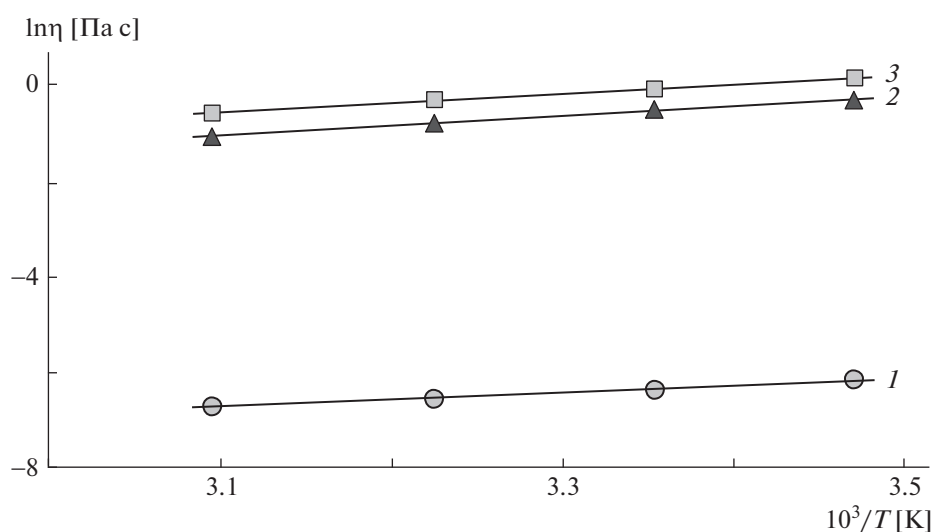


Рис. 8. Температурная зависимость коэффициентов ньютоновской (1) и эффективной (2, 3) вязкости при 12 с^{-1} для водных растворов гиалуронанов с концентрацией 5 мг/мл на их примере с $M = 11.2 \times 10^3$ (1), 1300×10^3 (2) и 1800×10^3 (3).

рис. 5. Согласно полученным результатам, при постоянной температуре 25°C, наиболее удобной для измерений, связь между вязкостью раствора и ММ описывается уравнением

$$\eta(25^\circ\text{C}, 5 \text{ мг/мл}, 12 \text{ с}^{-1}) = 0.7792 \times M - 3.3696 \quad (2)$$

Как и формула (1), это выражение пригодно для предварительной оценки ММ образца гиалуронанов, подразумевая последующее установление этой характеристики более точными методами. Важно, что в области низких ММ гиалуронанов (ниже 50×10^3), это уравнение непригодно. Вероятно, это связано с тем, что в силу резкого различия ММ в случае высокомолекулярных гиалуронанов растворы можно классифицировать как концентрированные или полуразбавленные,

тогда как для олигомерных гиалуронанов они близки к разбавленным. Кроме того, в рассматриваемых системах не исключен полиэлектролитный эффект. Тем не менее эмпирическое уравнение (2) работает в достаточно широком диапазоне $M = (50-1800) \times 10^3$, и для его использования достаточно измерить вязкость водного раствора гиалуронанов (5 мг/мл, 25°C, 12 с^{-1} для неньютоновских систем) на доступном оборудовании.

Полученные экспериментальные результаты дают возможность дополнительно охарактеризовать закономерности вязкого течения водных растворов гиалуронанов в температурном диапазоне 15–50°C, существенном для их хранения и переработки. Температурные зависимости коэффициентов вязкости, как видно на рис. 8, линей-

Таблица 1. Характеристики вязкого течения водных растворов гиалуронанов с концентрацией 6.25×10^{-4} и 5.0 мг/мл

ММ гиалуронана, кДа	A_η , Мпа с		E_η , кДж/моль	
	при концентрации раствора [мг/мл]			
	6.3×10^{-4}	5.0	6.3×10^{-4}	5.0
11.2	нет данных	$41 \pm 2^*$	нет данных	$11.2 \pm 0.6^*$
20.2	нет данных	$158 \pm 8^*$	нет данных	$14.5 \pm 0.7^*$
50	$108.1 \pm 5.4^*$	$221 \pm 11^{**}$	$16.4 \pm 0.8^*$	$22.2 \pm 1.1^{**}$
1300	$4.55 \pm 0.23^*$	$2.3 \pm 0.1^{**}$	$10.0 \pm 0.5^*$	$19.3 \pm 1.0^{**}$
1520	$4.34 \pm 0.22^*$	$1.24 \pm 0.06^{**}$	$9.5 \pm 0.5^*$	$18.2 \pm 0.9^{**}$
1800	$1.22 \pm 0.06^*$	$0.41 \pm 0.02^{**}$	$6.8 \pm 0.3^*$	$15.5 \pm 0.8^{**}$

Примечание. Рассчитано по температурным зависимостям η_{eff} при $^{*}237$ и $^{**}12 \text{ c}^{-1}$.

ны в координатах уравнения Аррениуса—Френкеля—Эйринга [70, 71], что дает возможность оценить температурный коэффициент процесса вязкого течения (табл. 1). Следует отметить, что соответствующие значения довольно низкие и близки к аналогичному показателю для чистой воды [72]. Это означает, что текучесть растворов не сильно улучшается с повышением температуры, что согласуется с представлениями о растворах гиалуронанов как системах с перекрыванием клубков макромолекул. Полученные значения позволяют рассчитывать вязкость водных растворов при различных значениях температуры в диапазоне 15–50°C, причем для гиалуронанов с $M > 50 \times 10^3$ наблюдается тенденция к уменьшению констант уравнения Аррениуса с ростом ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На термограммах ДСК образцов гиалуронанов обнаружены высокотемпературные (245–248°C) экзотермические эффекты, связанные с их термодеструкцией. Вискозиметрические исследования показали, что при низкой концентрации (5.0 мг/мл для $M = (11.2–50) \times 10^3$ и 6.3×10^{-4} мг/мл для $M = (1300–1800) \times 10^3$) течение водных растворов гиалуронанов близко к ньютоновскому поведению. Для гиалуронанов с $M > 6.6 \times 10^3$ площадь высокотемпературного пика на термограммах можно связать с ММ. Установлена также взаимосвязь между вязкостью растворов и ММ гиалуронанов в диапазоне $M = (50–1800) \times 10^3$. Обе полученные зависимости дают возможность оценивать ММ образцов гиалуронанов, причем при более низких $M = (11.2–1800) \times 10^3$ точнее оказы-

вается оценка ММ по термограммам, а при более высоких — по вязкости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meyer K., Palmer J. // J. Biol. Chem. 1934. V. 107. P. 629.
2. Kadaji V.G., Betageri G.V. // Polymers. 2011. V. 3. P. 1972.
3. Ito T., Iida-Tanaka N., Koyama Y. // J. Drug Target. 2008. V. 16. P. 276.
4. Liao Y.-H., Jones S.A., Forbes B., Martin G.P., Brown M.B. // Drug Delivery. 2005. V. 12. P. 327.
5. Laurent T.C. // Acta Otolaryngology (Stockholm). 1987. V. 442. P. 7.
6. Chen Q., Yin Ch., Ma J., Tu J., Shen Y. // Pharmaceutics. 2019. V. 11. Art. 183.
7. Rah M.J. // Optometry. 2011. V. 82. P. 38.
8. Lapcik L. jr., Lapcik L., De Smedt S., Demeester J., Chabreck P. // Chem. Rev. 1998. V. 98. № 8. P. 2663.
9. Cowman M.K. // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 2017. V. 74. P. 1.
10. Aragona P., Di Stefano G., Ferreri F., Spinella R., Stilo A. // British J. Ophthalmology. 2002. V. 86. P. 879.
11. Nepp J., Schauersberger J., Schild G., Jandrasits K., Haslinger-Akramian J., Derbolav A., Wedrich A. // Biomaterials. 2001. V. 22. P. 3305.
12. Saettone M.F., Chetoni P., Torracca M.T., Burgalassi S., Giannaccini B. // Int. J. Pharm. 1989. V. 51. P. 203.
13. Reeffer J., Gaignaux A., Goole J., De Vriese C., Amighi K. // Drug Development Ind. Pharm. 2013. V. 39. № 11. P. 1731.
14. Shimojo A.A.M., da Silva Santos Duarte A., Santos Duarte Lana J.F., Luzo A.C.M., Fernandes A.R., Sanchez-

- Lopez E., Barbosa Souto E., Santana M.H.A.* // *Polymers*. 2019. V. 11. Art. 1568.
15. *Shimojo A.A.M., Pires A.M.B., Lichy R., Rodrigues A.A., Santana M.H.A.* // *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2015. V. 103. № 2. P. 730.
 16. *La Gatta A., Salzillo R., Catalano C., D'Agostino A., Pirozzi A.V.A., De Rosa M., Schiraldi Ch.* // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 6. Art. e0218287.
 17. *Ilyin S.O., Kulichikhin I.V.G., Malkin A.Ya.* // *Rheological Acta*. 2016. V. 55. P. 223.
 18. *Kobayashi T., Chanmee Th., Itano N., Stern R., Asari A.A., Sugahara K.N.* // *Biomolecules*. 2020. V. 10. Art. 1525.
 19. *Stern R., Asari A.A., Sugahara K.N.* // *Eur. J. Cell Biol.* 2006. V. 85. P. 699.
 20. GPC/SEC-MALLS Analysis of Hyaluronic Acid. URL: GPC/SEC-MALLS Analysis of Hyaluronic Acid (Chromatographyonline.com) (01.03.2019).
 21. *Alves de Oliveira S., Campos da Silva B., Riegel-Vidotti I.C., Urbano A., de Sousa Faria-Tischera P.C., Tischer C.A.* // *Int. J. of Biol. Macromol.* 2017. V. 97. P. 642.
 22. *Caspersen M.B., Roubroeks J.P., Qun L., Shan H., Fogh J., RuiDong Zh., Tommeraas K.* // *Carbohydr. Polym.* 2014. V. 107. P. 25.
 23. *Barker S.A., Young N.M.* // *Carbohydr. Research Res.* 1966. V. 2. P. 366.
 24. *How M.J., Long V.J.M.* // *Clin. Chim. Acta*. 1969. V. 23. P. 251.
 25. *Caygill J.C.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 1971. V. 244. P. 421.
 26. *Chabrecék P., Sölte's B., Ka'llay Z., Novak I.* // *Chromatographia*. 1990. V. 30. P. 201.
 27. *Beaty N.B., Mello R.J.J.* // *Chromatographia*. 1987. V. 418. P. 187.
 28. *Ueno N., Sebag J., Hirokawa H., Chakrabarti B.* // *Exp. Eye Res.* 1987. V. 44. P. 863.
 29. *Fouissac E., Milas M., Rinaudo M., Borsali R.* // *Macromolecules*. 1992. V. 25. P. 5613.
 30. *Hayashi K., Tsutsumi K., Norisuye T., Teramaoto A.* // *Polym. J.* 1996. V. 28. P. 922.
 31. *Fouissac E., Milas M., Rinaudo M.* // *Macromolecules*. 1993. V. 26. P. 6945.
 32. *Schurz J., Hemmetsberger H., Sasshöfer F., Tomiska M., Tritthart H.* // *Chemistry*. 1967. V. 348. P. 711.
 33. *Cleland R.L., Wang J.L.* // *Biopolymers*. 1970. V. 9. P. 799.
 34. *Shimada E., Matsumura G.* // *J. Biochem.* 1975. V. 78. P. 513.
 35. *Cleland R.L., Wang J.L.* // *Biopolymers*. 1970. V. 9. P. 799.
 36. *Mracek A., Benesova K., Minarik A., Urban P., Lapcik L.* // *J. Biomed. Mater. Res. A*. V. 83. № 1. P. 184.
 37. *Balazs E.A., Cowman M.K., Briller S.O.* // *Biopolymers*. 1983. V. 22. P. 589.
 38. *Lee H.G., Cowman M.K.* // *Anal. Biochem.* 1994. V. 219. P. 78.
 39. *Bothner H., Waaler T., Wik O.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 1988. V. 10. P. 287.
 40. *Laurent T.C., Ryan M., Pietruszkiewicz A.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 1960. V. 42. P. 476.
 41. *Fouissac E., Milas M., Rinaudo M., Borsali R.* // *Macromolecules*. 1992. V. 25. P. 5613.
 42. *Balazs E.A.* // *The Amino Sugars: The Chemistry and Biology of Compounds Containing Amino Sugars* / Eds. by E.A. Balazs, R.W. Jeanloz. New York: Academic Press, 1965. P. 401. V. 2A.
 43. *Shimada E., Matsumura G.* // *J. Biochem.* 1975. V. 78. P. 513.
 44. *Cleland R.L.* // *Biopolymers*. 1984. V. 23. P. 647.
 45. *Turner R.E., Lin P.Y., Cowman M.K.* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1988. V. 265. P. 484.
 46. *Bothner H., Waaler T., Wik O.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 1988. V. 10. P. 287.
 47. *Mendichi R., Soltés L., Giacometti Schieron A.* // *Bio-macromolecules*. 2003. V. 4. P. 1805.
 48. *Hokputsa S., Jumel K., Alexander C., Harding S.E.* // *Carbohydr. Polym.* 2003. V. 52. P. 111.
 49. *Ribitsch G., Schurz J., Ribitsch V.* // *Coll. Polym. Sci.* 1980. V. 258. P. 1322.
 50. *Ogston A.G., Stainer J.E.* // *Biochem. J.* 1950. V. 46. P. 364.
 51. *Ogston A.G., Stainer J.E.* // *Biochem. J.* 1951. V. 49. P. 585.
 52. *Ogston A.G., Stainer J.E.* // *Biochem. J.* 1952. V. 52. P. 149.
 53. *Blumberg B.S., Oster G.* // *Science*. 1954. V. 120. P. 432.
 54. *Reed C.E., Li X., Reed W.F.* // *Biopolymers*. 1989. V. 28. P. 1981.
 55. *Blumberg B.S., Ogston A.G., Lowther D.A., Rogers H.J.* // *Biochem. J.* 1958. V. 70. P. 1.
 56. *Cleland R.L.* // *Biopolymers*. 1968. V. 6. P. 1519.
 57. *Laurent T.C., Ryan M., Pietruszkiewicz A.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 1960. V. 42. P. 476.
 58. *Müller H.-M., Seebach D.A.* // *Chem. Int. Ed. Engl.* 1993. V. 32. P. 477.
 59. *Ghosh S., Li X., Reed C.E., Reed W.F.* // *Biopolymers*. 1990. V. 30. P. 1101.
 60. *Prusova A., Smejkalova D., Chutil M., Velebny V., Kuce-rik J.* // *Carbohydr. Polym.* 2010. V. 82. P. 498.
 61. *Khachatryan G., Khachatryan K., Grzyb J., Fiedoro-wicz M.* // *Carbohydrase. Polymer*. 2016. V. 151. P. 452.
 62. *Rebenda D., Vrbka M., Cípek P., Toropitsyn E., Necas D., Pravda M., Hartl M.* // *Materials*. 2020. V. 13. Art. 2659.
 63. *Yanaki T., Yamaguchi T.* // *Biopolymers*. 1990. V. 30. № 3–4. P. 415.
 64. *Bother H., Wik O.* // *Acta Oto-Laryngologica (Stock-holm)*. 1987. V. 442. P. 25.

65. *Fouissac E., Milas M., Rinaudo M.* // *Macromolecules*. 1993. V. 26. P. 6945.
66. *Reeff J., Gaignaux A., Goole J., De Vriese C., Amighi K.* // *Drug Development Ind. Pharm.* 2013. V. 39. № 11. P. 1731.
67. *Alves de Oliveira S., Campos da Silva B., Riegel-Vidotti I.C., Urbano A., de Sousa Faria-Tischera P.C., Tischer C.A.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 97. P. 642.
68. *Trimm H.H., Jennings B.R.* // *Biochem. J.* 1983. V. 213. P. 671.
69. *Kim J., Chang J.-Y., Kim Y.-Y., Kim M.-J., Kho H.-S.* // *Archives Oral Biol.* 2018. V. 89. P. 55.
70. *Виноградов Г.В., Малкин А.Я.* Реология полимеров. М.: Химия, 1977.
71. *Malkin A.Y., Isaev A.I.* *Rheology: Concepts, Methods, and Applications*. Toronto: ChemTec, 2017.
72. *Horne R.A., Courant R.A., Johnson D.S., Margosian F.F.* // *J. Phys. Chem.* 1965. V. 69. № 11. P. 3988.

ПРИРОДНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

УДК 541.64:547(458+995)

ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ СМЕСЕЙ КАРБОКСИМЕТИЛХИТОЗАНА С МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗОЙ И КОМПОЗИЦИОННЫЕ ПЛЕНКИ НА ИХ ОСНОВЕ

© 2022 г. А. М. Бочек^{а,*}, Е. А. Терехова^а, Е. Н. Попова^а, В. Е. Смирнова^а,
В. Е. Юдин^а, И. В. Гофман^а, И. В. Абалов^а, В. К. Лаврентьев^а

^а Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31, Россия

*e-mail: abochek@mail.ru

Поступила в редакцию 16.05.2022 г.

После доработки 29.07.2022 г.

Принята к публикации 12.08.2022 г.

Изучены реологические свойства разбавленных и умеренно концентрированных водных растворов смесей метилцеллюлозы с карбоксиметилхитозаном. Методами динамического механического, термомеханического, термогравиметрического и рентгеноструктурного анализа изучена структурная организация, термостойкость и механические характеристики композиционных пленок, определены температуры релаксационных переходов, установлены области составов, в которых полимеры совместимы и образуют смешанные структурные образования.

DOI: 10.31857/S2308112022700183

Природные полимеры остаются востребованными и в будущем будут широко использоваться вследствие возобновляемых источников сырья и их способности к биоразложению, биосовместимости, а также хорошим санитарно-гигиеническим свойствам и прочностным характеристикам изделий на их основе (волокна, пленки, гели и т.п.) [1–6]. Хитин – второй полисахарид по распространению в природе после целлюлозы, и его производные занимают все более заметное место во многих отраслях. Вследствие ограниченного числа растворителей для хитина, удобных с точки зрения технологии регенерации растворителей, обычно из хитина получают хитозан, который растворим в водных растворах минеральных и органических кислот [7–11]. Растворимость хитозана только в кислых водных средах и концентрированных кислотах ограничивает области его применения, особенно в области биомедицины. При значениях pH растворов больше 6.2–6.5 теряется растворимость хитозана. Для придания растворимости хитозану в воде и водных средах проводят химическую модификацию полисахарида: в макромолекулы вводят карбоксиэтильные, гидроксипропиловые, гидроксипропиловые, фосфатные и сульфатные группы, а также получают сополимеры на его основе [12–14]. Одним из наиболее доступных способов получения водорастворимого производного хитозана с точки зрения промышленной технологии перера-

ботки полимеров является получение карбоксиметилхитозана (КМХ) [15–18]. Технология получения КМХ близка к технологии получения широко применяющейся в разных областях водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы [15].

Расширения функциональных свойств изделий на основе полисахаридов можно достичь путем их совмещения с другими природными и синтетическими полимерами в общем растворителе. Свойства водных растворов смесей полисахаридов и полученных из них композиционных пленок (совместимость полимеров, структурная организация, прочностные характеристики) во многом зависят от природы используемого общего растворителя.

На примерах смесей хитозана с метилцеллюлозой (МЦ) наглядно показано влияние природы растворителя и изменение состава растворителя (термодинамического сродства полимера с растворителем, т.е. термодинамического качества) на совместимость полимеров в пленках. В работе [7] изучена совместимость полимеров в композиционных пленках хитозана с МЦ, полученных при смешении растворов хитозана в водных растворах уксусной и янтарной кислот с раствором МЦ в воде. Наблюдаются разные области составов хитозан–МЦ, в которых полимеры совместимы в пленках, полученных при смешении растворов хитозана в водных системах двух кислот с водным раствором МЦ. Отметим, что при смешении

кислого водного раствора хитозана с нейтральным водным раствором МЦ будет изменяться рН системы, а значит, изменяется и термодинамическое сродство смешанного растворителя по отношению к обоим полимерам, что в свою очередь отражается на реологических свойствах растворов смесей полисахаридов и на свойствах полученных композиционных пленок. Аналогичным способом смешивали растворы хитозана (в 1%-ном водном растворе уксусной кислоты) с раствором МЦ в воде [19].

Чтобы избежать изменения рН растворителя, в работе [20] изначально готовили растворы хитозана и МЦ в водном 1%-ном уксуснокислом растворе, после чего их смешивали в необходимых пропорциях. Авторы указанной работы пришли к выводу, что хитозан и МЦ в полученных композиционных пленках несовместимы. Подобным способом готовили растворы и смеси (в 1%-ном водном растворе уксусной кислоты) хитозана с гидроксипропилцеллюлозой [21]. Другие авторы готовили раствор хитозана в 1%-ном растворе уксусной кислоты, после чего добавляли щелочь до определенного значения рН, а раствор МЦ готовили в буферных растворах ацетата натрия с такими же значениями рН и затем смешивали растворы полисахаридов [22]. В работе [23] для получения композиционных пленок смешивали уксуснокислый водный раствор хитозана (1%-ный водный раствор уксусной кислоты) с раствором МЦ в 50%-ном растворе этилового спирта. Ясно, что при смешении растворов хитозана и МЦ, предложенных в работах [22, 23], весьма затруднительно предполагать характер влияния изменений состава растворителя при смешении растворов полисахаридов и термодинамического качества смешанного растворителя на термодинамическое сродство полимеров к растворителю.

При получении гелей для медицинского применения смешивали водные растворы КМХ и альгината натрия [24], а также КМХ и поливинилового спирта [25]. Из водных растворов смесей КМХ с поливиниловым спиртом методом электроформования получены также нетканые материалы, обладающие антибактериальными свойствами [26], а из смесей КМХ с гидроксипропилметилцеллюлозой — микрочастицы с улучшенными мукоадгезивными свойствами [27]. Другие авторы с целью приготовления гелей, пригодных для доставки лекарственных веществ, использовали смеси растворов КМХ в ацетатном буферном растворе с водным раствором альгината натрия [28], а для изготовления композиционных пленок смешивали растворы КМХ и полимолочной кислоты в общем растворителе — смеси воды с ДМСО (1 : 1 по объему) [29].

Представляет интерес исследование реологических свойств растворов смесей КМХ с МЦ и композиционных пленок на их основе, полученных при смешении обоих полисахаридов в одном общем растворителе — воде и сравнение с пленками, полученными при смешении уксуснокислых водных растворов хитозана с водным раствором МЦ [7]. При использовании общего растворителя не будет изменяться термодинамическое сродство растворителя по отношению к полимерам в смесях, и все наблюдаемые эффекты можно отнести только к взаимному влиянию макромолекул двух полисахаридов в растворе и в конденсированном состоянии (в пленках).

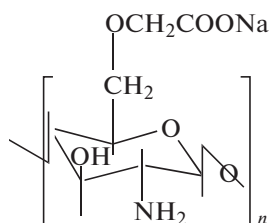
Цель настоящей работы — исследование реологических свойств водных растворов смесей карбоксиметилхитозана с МЦ, а также совместимости полимеров в композиционных пленках, сформированных из растворов, структурной организации и термостойкости полисахаридов в пленках.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектами исследования в настоящей работе являлись промышленный образец МЦ со степенью замещения (СЗ) 1.62 и молекулярной массой $M = 1.5 \times 10^5$, а также КМХ, синтезированный на основе хитозана из панцирей крабов (“Биопрогресс”, Россия) со степенью дезацетилирования (СД) 0.88 и $M = 1.15 \times 10^5$.

Синтез КМХ осуществляли по методикам, близким к условиям реакции, описанным в работах [30, 31]. Навеску хитозана (10 г) перемешивали (суспендировали) в стеклянной колбе (объемом 500 мл) в 100 мл смеси изопропилового спирта с водой (соотношение 8 : 2 по объему) в течение 0.5 ч при комнатной температуре. Затем добавляли в виде трех порций 30%-ного водного раствора требуемое количество NaOH (13.5 г) и выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 1 ч. После этого вводили 15 г монохлоруксусной кислоты в изопропанол (в виде трех порций через 20 мин) при перемешивании и температуре 60°C. Через разные промежутки времени отбирали пробы для анализа. Реакцию карбоксиметилирования останавливали путем добавления в реакционную смесь ледяной уксусной кислоты до рН 7.0 для нейтрализации NaOH реакционной смеси. После этого полученный продукт фильтровали на стеклянном фильтре и промывали дважды 70%-ным этиловым спиртом и один раз 96%-ным этиловым спиртом до нейтральной среды и удаления солей реагентов, а затем сушили при температуре 50°C.

Поскольку синтез КМХ проводили в щелочной среде, полученный продукт содержит в своем составе аминокислотные группы (в основной форме) и карбоксильные группы в виде натриевой соли (I).



Степень замещения и степень дезацетилирования образцов КМХ определяли кондуктометрическим методом по известным методикам [32, 33]. Растворимость образцов КМХ с разной СЗ

при различном pH водных растворов находили фотоколориметрически с помощью фотоколориметра “КФК-2” по методике [30] (рис. 1). Использовали 0.2%-ные водные растворы карбоксиметилхитозана в кюветах толщиной 5.050 мм. В водные растворы карбоксиметилхитозана для изменения pH добавляли 0.5%-ные водные растворы HCl или NaOH. Отсутствие растворимости определяли при оптическом пропускании менее 50% (рис. 1).

Ниже представлена растворимость образцов КМХ с разной СЗ в воде и водных средах.

СЗ \ pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0						6.4–6.5				
0.50					5.6		6.3			
0.70				5.1		6.2				
0.90				5.4		6.2				
1.00			3.6		4.2					

(Темным цветом показана область нерастворимости) Видно, что в зависимости от СЗ изменяется интервал значений pH водных сред, в которых эфир хитозана не растворяется. По мере увеличения СЗ наблюдается сдвиг интервала pH, в котором КМХ не растворяется, в левую сторону. Подобная закономерность показана в работе [30]; ее авторы объясняют наблюдаемый эффект взаимодействием фрагментов макроцепей с высоким содержанием неомыленных амидных групп или образованием амидов в процессе сушки при высокой температуре.

Для дальнейших исследований использовали образец КМХ с СЗ = 0.7, СД = 0.65 и $M = 6.0 \times 10^4$. В процессе синтеза эфира хитозана происходит существенная деструкция макромолекул (молекулярная масса исходного хитозана 1.15×10^5). Молекулярную массу КМХ определяли вискозиметрически с использованием уравнения Марка–Куна–Хаувинка $[\eta] = 7.92 \times 10^{-5} \times M^{1.00}$ [16]. Отметим, что в процессе синтеза КМХ реакция замещения протекает в основном по гидроксильным группам и частично по аминогруппам (величина СД уменьшилась от 0.88 до 0.65) [15]. В связи с этим синтезированный образец более коррект-

но называть N,O-карбоксиметилхитозан или Na-КМХ.

Предварительно готовили 3%-ные водные растворы КМХ и МЦ, фильтровали их под давле-

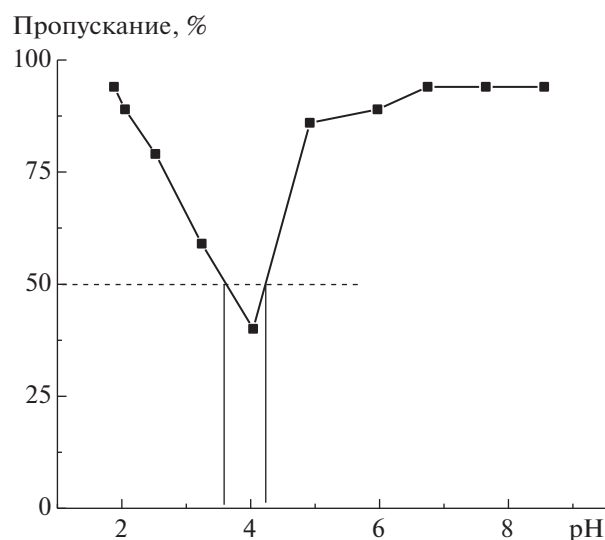


Рис. 1. Зависимости пропускания 0.2%-ных водных растворов КМХ (СЗ = 1.0) от pH систем.

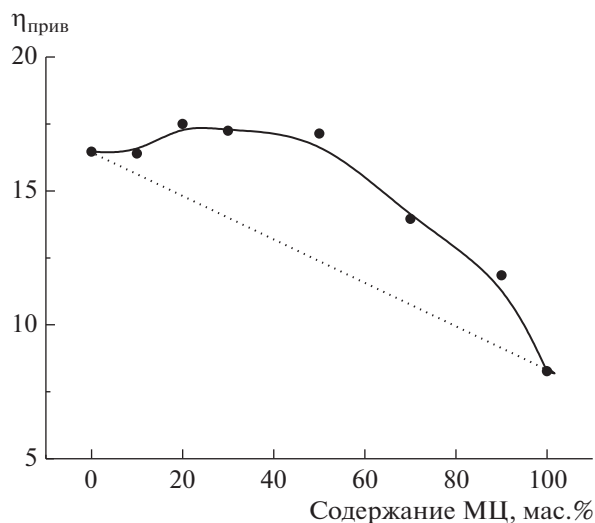


Рис. 2. Зависимость приведенной вязкости 0.2%-ных водных растворов смесей КМХ с МЦ при 20°C от состава. Штриховые линии — расчетные аддитивные значения.

нием через несколько слоев ткани (бязи), после чего смешивали при механическом перемешивании в требуемых пропорциях. Из исходных концентрированных растворов полисахаридов также получали разбавленные (0.2 мас. %) растворы для проведения вискозиметрических исследований. Вязкость разбавленных растворов смесей полимеров измеряли используя капиллярный вискозиметр. Реологические свойства концентрированных растворов исследовали с помощью ротационного вискозиметра “Реотест 2.1” с рабочим узлом цилиндр–цилиндр в диапазоне напряжений сдвига 3–600 Па при повышении температуры от 20 до 40°C.

Пленки из водных растворов смесей полимеров получали при 20°C путем нанесения растворов через лабораторную фильеру с регулируемым зазором на стеклянные пластины. Испарение растворителя при комнатной температуре происходило в течение двух суток.

Температуру релаксационных переходов определяли методом динамического механического анализа (ДМА) на установке DMA 242C фирмы “Netzsch” в диапазоне температур 25–300°C при частоте 1 Гц и при скорости нагревания 5 град/мин.

Ввиду принципиальной важности данных о характеристиках термостимулируемых переходов в исследуемых материалах для нахождения степени совместимости компонентов композиций, температуры стеклования T_g полимеров в пленках определяли также термомеханическим методом с помощью вертикального dilatометра “ТМА 402 F1 Hyperion” (“Netzsch Gerätebau GmbH”, Германия) в режиме ползучести пленочных образцов

под действием стабилизированного растягивающего усилия 0.2 МПа в условиях их нагревания с постоянной скоростью 5 град/мин. В процессе испытания регистрировали величину деформации образца и фиксировали значение T_g по изменению наклона зависимости деформации от температуры (резкий рост податливости полимера). Размеры образца: длина рабочей части 5 мм, ширина 2 мм.

Термостойкость пленок исследовали методом ТГА на установке TG 209 F1 фирмы “Netzsch” в температурном диапазоне 30–600°C при скорости нагревания 10 град/мин в инертной среде (аргон). Образцы помещали в открытый керамический тигель (Al_2O_3). Масса образцов составляла 2–3 мг.

Механические характеристики композиционных пленок при комнатной температуре получали в режиме одноосного растяжения с помощью универсальной установки для механических испытаний “AG-100kNX Plus” (“Shimadzu”, Япония). Растяжение образцов — полос с размерами рабочей части 20×2 мм проводили со скоростью 10 мм/мин. В процессе испытаний определяли следующие характеристики пленок: модуль упругости (Юнга) E , предел пластичности σ_n , (в тех случаях, когда его удавалось достичь в процессе растяжения образца), прочность σ_p и предельную деформацию до разрушения ϵ_p .

Структурную организацию композиционных пленок исследовали рентгеновским методом на установке “Дрон-2.0”. Использовали излучение CuK_α , монохроматизацию осуществляли Ni-фильтром. Образцы готовили в виде пакета пленок; толщина пакета составляла 1–2 мм. Съемку проводили в режиме “на просвет”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для характеристики взаимного влияния (взаимодействия) макромолекул МЦ и КМХ изучали изменение приведенной вязкости 0.2%-ных водных растворов смесей полимеров, полученных при смешении разбавленных растворов (рис. 2). Для сравнения были рассчитаны аддитивные величины приведенной вязкости:

$$\eta_{\text{прив.расч.}} = \eta_{\text{прив.1}}(C_1/C) + \eta_{\text{прив.2}}(C_2/C), \quad (1)$$

где $\eta_{\text{прив.1}}$ и $\eta_{\text{прив.2}}$ — значения приведенной вязкости разбавленных растворов КМХ и МЦ, C_1/C и C_2/C — массовые доли полимеров в растворах смесей.

По отклонению вязкости разбавленных растворов смесей полимеров от расчетных аддитивных значений можно судить о возможном взаимодействии макромолекул разного химического строения в растворе [7, 34–37].

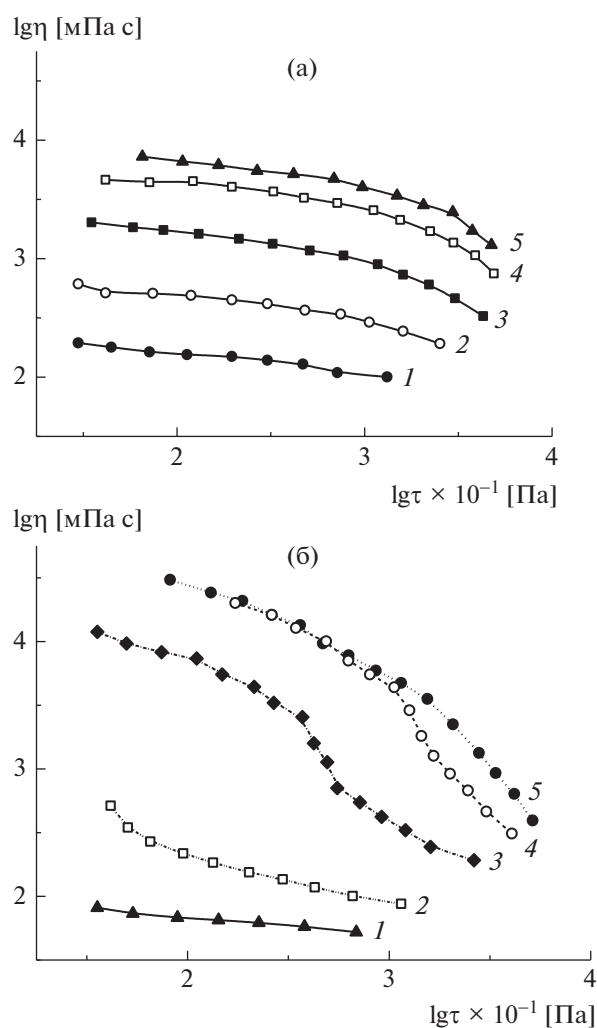


Рис. 3. Кривые течения 3%-ных водных растворов КМХ (1), смесей КМХ с МЦ (2–4) и МЦ (5) при 20 (а) и 40°C (б). Содержание МЦ 25 (2), 50 (3) и 75 мас. % (4).

Вязкость разбавленного водного раствора КМХ существенно больше вязкости раствора МЦ. Это обусловлено тем, что карбоксиметилхитозан представляет собой полиэлектролит (полиамфолит) и в растворе не подавлен эффект полиэлектролитного набухания (несмотря на то, что молекулярная масса МЦ ($M_{\eta} = 1.5 \times 10^5$) больше молекулярной массы КМХ ($M_{\eta} = 6.0 \times 10^4$). В разбавленных растворах смесей имеет место положительное отклонение вязкости от аддитивных величин. Положительное отклонение вязкости смесей разбавленных растворов от аддитивных значений может указывать на преобладание в растворе межмолекулярных взаимодействий между разнородными макромолекулами, приводящих к образованию смешанных структур, имеющих гидродинамический объем больше аддитивных значений гидродинамических объемов макромолекул МЦ и КМХ. Подобная закономер-

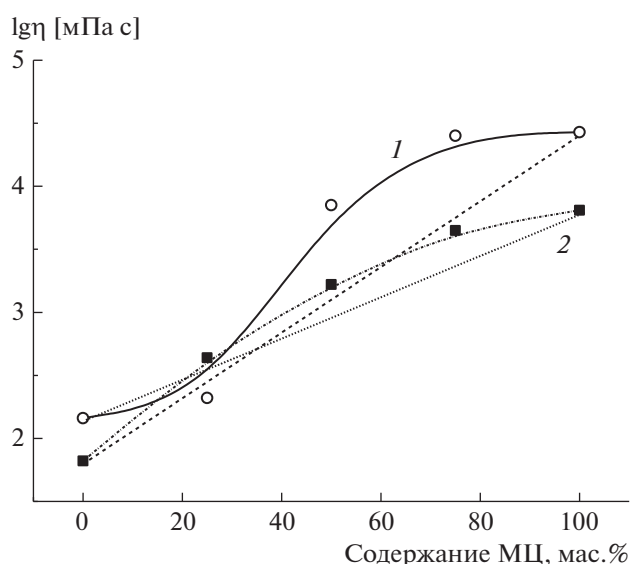


Рис. 4. Зависимости вязкости ($\lg \eta$ 2.0) 3%-ных растворов смесей КМХ с МЦ при 20 (1) и 40°C (2) от состава. Штриховые линии — расчетные аддитивные значения.

ность наблюдалась для смесей МЦ с хитозаном [7], а также карбоксиметилцеллюлозы с поли-N-винилформамидом [36], МЦ [38], полиэтиленоксидом [37] и поливиниловым спиртом [39].

С целью исследования межмолекулярных взаимодействий в умеренно концентрированных растворах были изучены реологические свойства 3%-ных (мас.) растворов смесей полимеров (рис. 3). Кривые течения МЦ и ее смесей с КМХ представляют собой неполные кривые течения неньютоновских жидкостей. Ветвь структурной вязкости в растворе МЦ наблюдается при $\lg \tau > 3.0$. При температуре выше 35–37°C происходит образование физического термообратимого геля [34]. В водном растворе КМХ при нагревании гелеобразование не происходило, и ветвь структурной вязкости выражена в меньшей степени.

При температуре выше температуры гелеобразования в растворе МЦ и смесей с содержанием МЦ 50 и 75% изменяется форма кривых течения. В концентрированных растворах смесей также наблюдается положительное отклонение вязкости от расчетных аддитивных величин, свидетельствующее об упрочнении структуры растворов (рис. 4). Значения аддитивных величин вязкости рассчитывали по выражению

$$\lg \eta_{\text{расч.}} = \sum W_i \lg \eta_i, \quad (2)$$

где W_i — массовая доля компонента в растворе, $\lg \eta_i$ — логарифм вязкости раствора каждого из полимеров.

Вязкость умеренно концентрированного раствора КМХ существенно меньше вязкости рас-

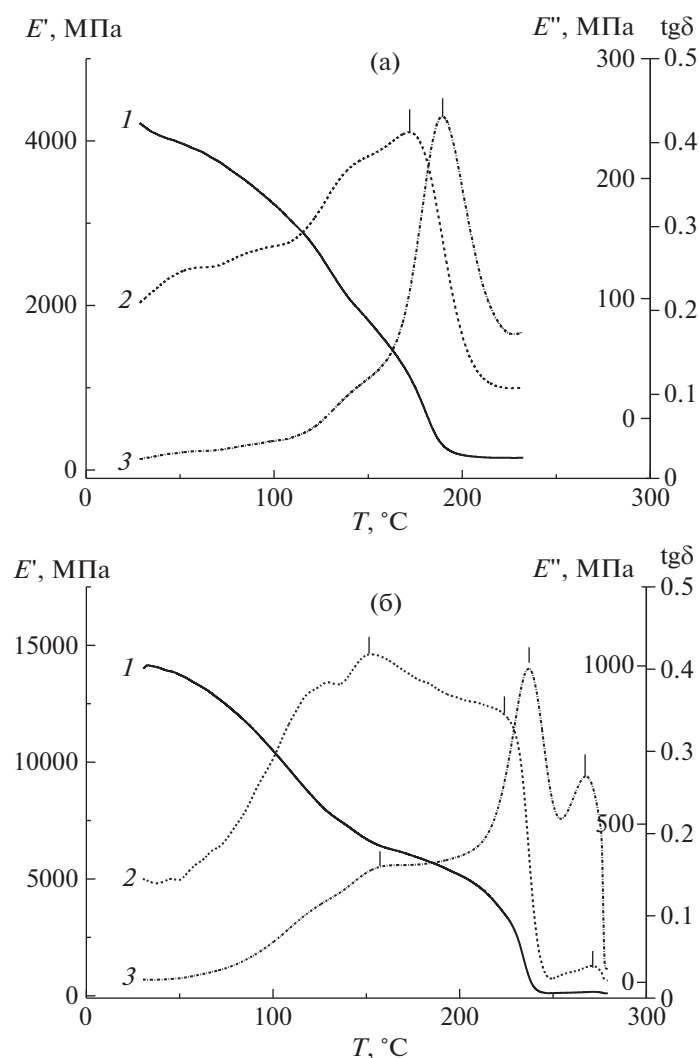


Рис. 5. Температурные зависимости модуля упругости E' (1), модуля потерь E'' (2) и тангенса угла механических потерь $\text{tg}\delta$ (3) для пленок МЦ (а) и КМХ (б).

твора МЦ (рис. 3 и 4). Такая разница в величинах вязкости концентрированных растворов КМХ и МЦ объясняется различиями в термодинамическом средстве растворителя (воды) к рассматриваемым полисахаридам: вода является более хорошим растворителем в отношении КМХ, чем в отношении МЦ.

Кроме того, молекулярная масса КМХ значительно меньше молекулярной массы эфира целлюлозы. На вязкость концентрированных растворов смесей полимеров влияют многие факторы. В смешанных растворах полимеров могут образовываться новые системы водородных связей и сетки зацеплений между разноименными макромолекулами, отличающихся от тех, которые формируются в растворах МЦ и КМХ. Также добавление к раствору КМХ раствора МЦ может вызвать изменение термодинамического качества (средства) растворителя по отношению к

эфиру хитозана. Подобная закономерность будет наблюдаться и при добавлении раствора КМХ к раствору МЦ. Можно полагать, что положительное отклонение вязкости от аддитивных значений связано с упрочнением структуры растворов смесей вследствие образования более прочной системы водородных связей и сетки зацеплений между разноименными макромолекулами. Отметим, что положительное отклонение вязкости концентрированных водных растворов смесей наблюдали для систем карбоксиметилцеллюлозы с поливиниловым спиртом [39], МЦ [38], поливинилформамидом [36] и повиярголом [40].

Для установления области составов, в которых КМХ совместим с МЦ, из 3%-ных растворов были сформованы пленки и с помощью методов ДМА и ТМА были изучены температурные переходы в пленках и их термостабильность. На рис. 5 представлены температурные зависимости моду-

Таблица 1. Температуры переходов в композиционных пленках КМХ с МЦ, определенные методами ДМА и ТМА

Содержание МЦ, мас. %	Температура переходов в пленках, °С		
	по E''	по $\text{tg}\delta$	ТМА
0 (КМХ)	152, 227, 270	159, 237, 267	—
25	159, 182, 226	236	257
50	136, 176, 218	144, 187, 230	244
75	137, 195	200	227
100	172	190	203

ля упругости E' , модуля потерь E'' и тангенса угла механических потерь $\text{tg}\delta$ для пленок МЦ и КМХ. Температуры переходов находили двумя способами — по изменению модуля потерь E'' и тангенса угла механических потерь $\text{tg}\delta$. Температуры переходов, определенные методом ТМА, были установлены в соответствии с методикой [41] и полученные результаты сведены в табл. 1.

Температура стеклования T_g для МЦ составляет 172°С (по изменению E'') и 190°С (по изменению $\text{tg}\delta$), и эти величины близки к значениям температуры стеклования эфира целлюлозы, опубликованным ранее [7, 34, 35]. Температура перехода для МЦ, полученная методом ТМА, несколько больше, чем определенная по изменению $\text{tg}\delta$, что также хорошо согласуется с литературными данными [41].

В отношении КМХ несколько другая картина. На кривых ДМА установлены два температурных перехода при 221 и 270°С (по изменению E''), а также при 237 и 267°С (по изменению $\text{tg}\delta$). Отметим, что в ряде работ при использовании метода ДСК было отмечено, что температуру стеклования T_g для КМХ не удается установить [16, 42]. Было высказано предположение, что величина T_g для КМХ больше 220°С (как для целлюлозы, некоторых ее производных, хитина и хитозана) [16, 42, 43]. Отметим, что в области температур 100–120°С наблюдается температурный переход, обусловленный испарением остаточного растворителя (воды) (хорошо виден на зависимости модуля потерь E'' и менее выражен на зависимости $\text{tg}\delta$). Также имеется температурный переход в области 150–160°С. Указанный переход хорошо изучен на примере пленок хитозана в солевой и основной формах. Он связан с повышением молекулярной подвижности хитозана в солевой форме при удалении адсорбированной воды, дегидратации макромолекул и удалении остатков уксусной кислоты [44]. Полагаем, что свой вклад в отмеченный температурный переход могут вно-

сить и карбоксиметильные заместители в макромолекулах КМХ.

Температурный переход при 227 и 237°С (по изменению E'' и $\text{tg}\delta$ соответственно) относится к температуре стеклования КМХ, а второй более высокий, как будет показано ниже при обсуждении данных ТГА, — к разложению полисахарида [16]. В связи с этим второй переход мы учитывать не будем.

Анализ данных табл. 1 и рис. 6 показывает, что в смесях имеется одна температура стеклования (по данным ДМА и ТМА), которая постепенно изменяется в сторону увеличения от температуры стеклования для МЦ до значения T_g для КМХ, что свидетельствует о совместимости полимеров

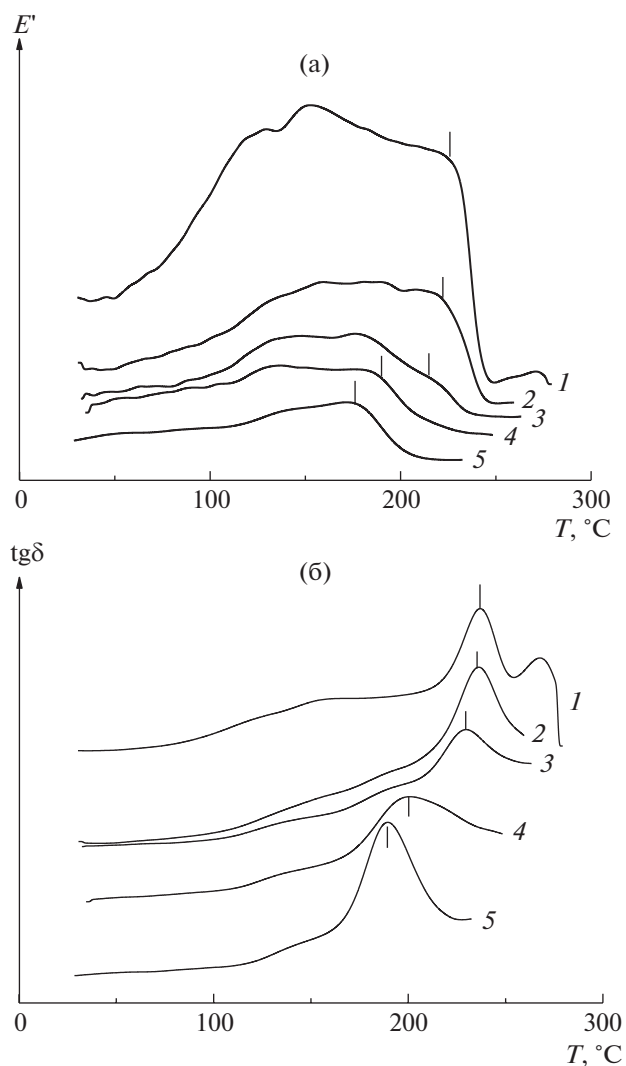


Рис. 6. Температурные зависимости модуля потерь E'' (а) и тангенса угла механических потерь $\text{tg}\delta$ (б) для пленок КМХ (1) смесей КМХ–МЦ (2–4) и МЦ (5). Содержание МЦ 25 (2), 50 (3) и 75 мас. % (4).

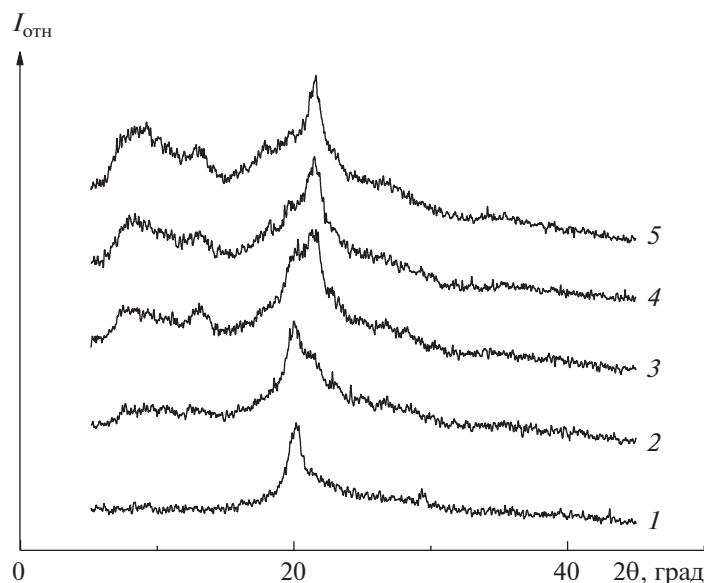


Рис. 7. Рентгенодифрактограммы пленок КМХ (1), смесей КМХ с МЦ (2–4) и МЦ (5). Содержание МЦ 25 (2), 50 (3) и 75 мас. % (4).

во всем исследованном диапазоне соотношений их концентраций.

Структурная организация композиционных пленок изучена методом РСА (рис. 7). Для пленки хитозана, полученной из раствора в уксусной кислоте, обычно регистрируются рефлексы при углах $2\theta = 8.3^\circ$, 11.6° , 18.1° и 22.9° , указывающие на присутствие высокоупорядоченных областей (кристаллических доменов) [20]. В случае КМХ по мере увеличения степени замещения происходит аморфизация эфира хитозана и наблюдается только один рефлекс при угле $2\theta = 20.4^\circ$ [45, 46]. При более высокой степени замещения может исчезнуть и рефлекс при угле $2\theta = 20.4^\circ$ [47], т.е. получится полностью аморфный образец.

Рефлексы при углах $2\theta = 8.0^\circ$ и 21.5° на дифрактограмме МЦ относятся к плоскостям [110] и [020] (рис. 7, кривая 5) и свидетельствуют о том, что гелеобразование в водных растворах МЦ сопровождается выделением в новую фазу и локальной кристаллизацией (упорядочением) участков макроцепей МЦ, содержащих преимущественно тризамещенные звенья, что согласуется с данными других работ [34, 41]. По мере увеличения доли МЦ происходит снижение интенсивности рефлекса КМХ при угле $2\theta = 20.4^\circ$ и появление рефлексов, характерных для МЦ (рис. 7, кривые 2–4). И наоборот, по мере роста доли КМХ в смесях снижается упорядоченность МЦ (аморфизация), на что указывает уменьшение интенсивности рефлекса при угле $2\theta = 8.0^\circ$. В случае совместимости и образования новых смешанных упорядоченных структур на рентгенодифрактограммах смесей должны появляться

новые рефлексы, характеризующие параметры кристаллической ячейки этих структур. Если в смешанных структурах полимеры в аморфной форме, то такие структуры не проявятся на дифрактограммах в виде рефлексов. На дифрактограммах смесей значительно возрастает интенсивность аморфного гало, что свидетельствует о существенном увеличении доли вещества в аморфном состоянии. Это можно объяснить тем, что в области составов, в которых МЦ совместима с КМХ, наряду с кристаллитами преобладающего по составу полисахарида образуются смешанные аморфные структуры, состоящие из макромолекул обоих полимеров. Подобная картина наблюдалась для смесей МЦ с хитозаном [7], поли-N-метил-N-винилацетамидом [34] и поли-N-винилформамидом [41].

В процессе эксплуатации композиционных пленок и волокон важную роль имеет термостабильность и термостойкость материала, которая часто ограничивает температурные условия использования изделий. На рис. 8 представлены кривые ТГА и дифференциальные кривые ТГА для изученных пленок, а в табл. 2 приведены полученные результаты. Величина остаточной массы у пленки КМХ (43.74%) намного больше, чем у МЦ (12.64%). По мере увеличения в композиционных пленках доли МЦ уменьшается остаточная масса пленок, что вполне объяснимо. За температуру начала разложения $T_{\text{разл}}$ принимали температуру, при которой наблюдается потеря 5% массы пленок.

Величина $T_{\text{разл}}$ у МЦ больше, чем у КМХ. На основании производных кривых термогравимет-

рического анализа определена температура максимальной скорости разложения $T_{\text{макс}}$ полимерных пленок (рис. 7б). Значение $T_{\text{макс}}$ у КМХ составило 276°C , и оно хорошо согласуется с литературными данными [16, 48]. Величина $T_{\text{макс}}$ также больше у МЦ – 359°C (табл. 2). Величины $T_{\text{разл}}$ и $T_{\text{макс}}$ у КМХ меньше, чем у МЦ и они обусловлены наличием у эфира хитозана большего числа функциональных групп (гидроксильные, amino- и амидные группы, карбоксиметильные), каждая из которых по-разному ведет себя при нагревании. Известно, что в процессе термообработки пленок и волокон хитозана при температуре выше 120°C происходит потеря растворимости полисахарида вследствие протекания ряда процессов: физического процесса уплотнения структуры и кристаллизации, отщепления ацетатного противоиона (разложение соли хитозана) и его амидирования (с уменьшением количества аминогрупп) [49]. Температура плавления МЦ находится в области $270\text{--}305^{\circ}\text{C}$ [40, 48], а интенсивное разложение эфира целлюлозы протекает при температурах выше 300°C [7, 16].

При введении МЦ в матрицу КМХ наблюдается два пика температуры максимального разложения $T_{\text{макс}}$. Первый пик относится к температуре максимальной скорости разложения эфира хитозана, и эта температура незначительно снижается от 276 до 259°C при увеличении количества МЦ в композиционных пленках. Температура $T_{\text{макс}}$, относящаяся к МЦ, уменьшается от 359 до 296°C при увеличении содержания в пленках КМХ. Такое изменение (смещение) значения $T_{\text{макс}}$ при варьировании количества МЦ (или состава композиционных пленок) может быть связано с влиянием продуктов разложения менее термостойкого КМХ на термохимические реакции разложения метилцеллюлозы.

На рис. 9 показаны диаграммы растяжения исследованных пленок, а в табл. 3 представлены их механические характеристики. Результаты механических испытаний свидетельствуют о последовательном снижении величины предельной деформации ϵ_p и соответственно прочности σ_p пленок по мере увеличения в них содержания КМХ. Удовлетворительными деформационно-прочностными свойствами характеризуются композици-

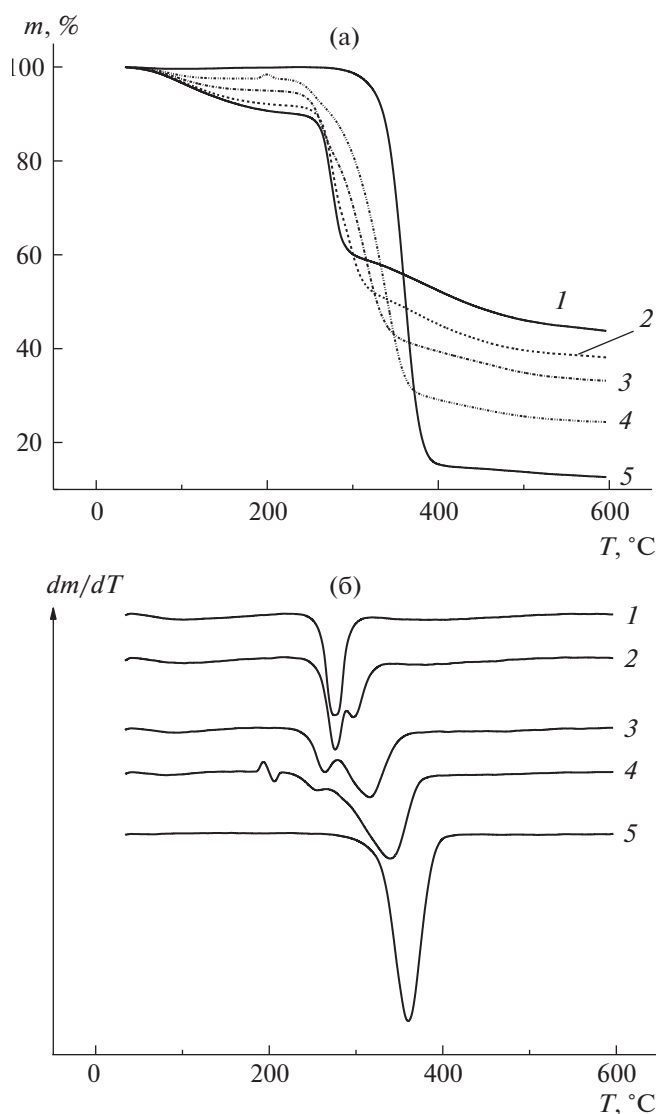


Рис. 8. Кривые ТГА (а) и ДТГА (б) пленок КМХ (1), смесей КМХ с МЦ (2–4) и МЦ (5). Содержание МЦ 25 (2), 50 (3) и 75 мас. % (4).

Таблица 2. Остаточная масса, температуры потери 5 и 10% массы пленок, а также температура максимальной скорости деструкции $T_{\text{макс}}$ по данным ТГА

Содержание МЦ, мас. %	Остаточная масса, % (при 600°C)	Температура потери 5% массы τ_5 , $^{\circ}\text{C}$	Температура потери 10% массы τ_{10} , $^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{макс}}$, $^{\circ}\text{C}$
0 (пленка КМХ)	43.74	265	270	276
25	38.08	266	275	276, 296
50	33.14	258	267	263, 316
75	24.36	261	283	259, 340
100	12.64	324	336	359

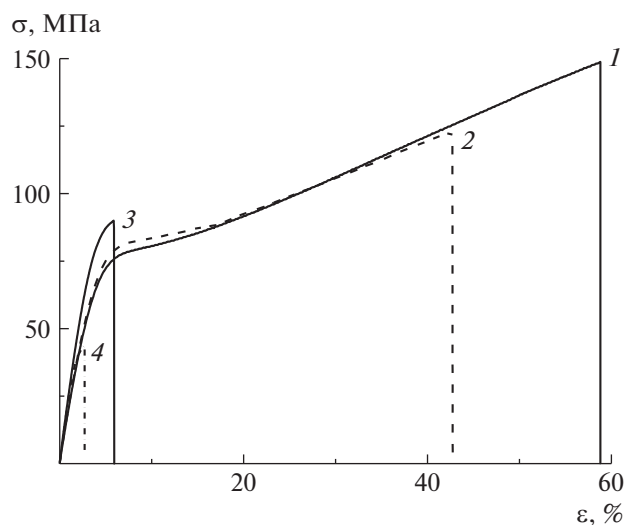


Рис. 9. Деформационные кривые пленок МЦ (1) и смесей КМХ с МЦ (2–4). Содержание МЦ 75 (2), 50 (3) и 25 мас. % (4).

онные пленки, содержащие до 50% КМХ. При дальнейшем повышении содержания этого компонента в смеси пленки начинают разрушаться при деформациях существенно ниже той, при которой реализуется предел пластичности – в области хрупкого разрушения материала (рис. 9). С ростом содержания в пленках КМХ происходит последовательное увеличение модуля упругости. Данный эффект вполне предсказуем: проведенные нами ранее исследования показали, что жесткость пленок хитозана и его производных существенно превосходит эту характеристику пленок МЦ. Наблюдаемое снижение деформационно-прочностных свойств композиционных пленок при росте содержания КМХ в смеси может быть связано с действием ряда факторов. Прежде всего это значительная разница молекулярно-массовых характеристик МЦ и КМХ. Используемая МЦ имела молекулярную массу $M = 1.5 \times 10^5$, тогда как молекулярная масса КМХ после реакции синтеза эфира хитозана в два раза меньше ($M = 6.0 \times 10^4$). Можно полагать, что для

получения пленок КМХ с удовлетворительными механическими характеристиками необходимо подбирать условия синтеза эфира хитозана, при которых будет в меньшей степени протекать деградация полисахарида. Кроме того, как показали наши предварительные исследования, предельная деформация пленок КМХ последовательно снижается по мере роста степени замещения полимера, так что при увеличении этого показателя до 0.7 (величина, характеризующая КМХ, использованный в работе) ϵ_p пленок этого полисахарида падает до уровня менее 4%.

Таким образом, в результате исследования свойств водных растворов смесей МЦ с КМХ установлено, что в разбавленных растворах смесей наблюдаются положительные отклонения вязкости растворов от аддитивных величин, которые могут указывать на преобладание в растворе межмолекулярных взаимодействий между разноименными макромолекулами, приводящих к образованию смешанных структур, которые имеют гидродинамический объем больше аддитивных величин гидродинамических объемов макромолекул отдельных компонентов. В концентрированных растворах смесей полисахаридов положительное отклонение вязкости растворов смесей от расчетных аддитивных значений при варьировании состава свидетельствует о перестройке структуры растворов в сторону ее упрочнения вследствие изменения системы водородных связей и зацеплений между макроцепями, обусловленных межмолекулярными взаимодействиями между разноименными макромолекулами.

Результаты изучения температурных переходов в пленках методами ДМА и ТМА показали, что МЦ совместима с КМХ во всем изученном интервале соотношений. С помощью метода рентгеноструктурного анализа установлено, что введение эфира хитозана в матрицу МЦ приводит к замедлению кристаллизации эфира целлюлозы. В области составов, в которых МЦ совместима с КМХ, наряду с кристаллитами преобладающего по составу полисахарида образуются смешанные

Таблица 3. Механические характеристики пленочных материалов КМХ–МЦ

Содержание МЦ, мас. %	E , ГПа	σ_n , МПа	σ_p , МПа	ϵ_p , %
0 (пленка КМХ)	5.16 ± 0.44	—	21 ± 3	1.1 ± 0.2
25	4.95 ± 0.46	—	43 ± 5	2.7 ± 0.5
50	4.45 ± 0.23	—	85 ± 5	6.1 ± 0.4
75	4.05 ± 0.13	82 ± 2	122 ± 4	42 ± 2
100	3.85 ± 0.21	75 ± 3	149 ± 7	58 ± 5

аморфные структурные образования, состоящие из макромолекул обоих полимеров.

Методом термогравиметрического анализа изучена термостойкость композиционных пленок. Введение метилцеллюлозы в матрицу карбоксиметилхитозана сопровождается повышением термостойкости композиционных пленок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prasher P., Sharma M., Mehta M., Satija S., Aljabali A.A., Tambuwala M.M., Anand K., Sharma N., Dureja H., Jha N.K., Gupta G., Gulati M., Singh S.K., Chellappan D.K., Paudel K.R., Hansbro P.M., Dua K. // *Colloid Interface Sci. Communications*. 2021. V. 42. P. 100418.
2. Bogdanova O.I., Chvalun S.N. // *Polymer Science A*. 2016. V. 58. № 5. P. 629.
3. Liu J., Willfor S., Xu C. // *Bioactive Carbohydr. Dietary Fibers*. 2015. V. 5. № 1. P. 31.
4. Seabra A.B., Bernardes J.S., Fávoro W.J., Paula A.J., Durán N. // *Carbohydr. Polymers*. 2018. V. 181. P. 514.
5. Tchobanian A., Oosterwyck H.V., Fardim P. // *Carbohydr. Polymers*. 2019. V. 205. P. 601.
6. Dai L., Cheng T., Duan C., Zhao W., Zhang W., Zou X., Aspler J., Ni Y. // *Carbohydr. Polymers*. 2019. V. 203. P. 71.
7. Bochek A.M., Zabivalova N.M., Popova E.N., Lebedeva M.F., Lavrent'ev V.K., Yudin V.E. // *Polymer Science A*. 2021. V. 63. № 1. P. 63.
8. Torres-Giner S., Ocio M.J., Lagaron J.M. // *Eng. Life Sci.* 2008. V. 8. № 3. P. 303.
9. De Vrieze S., Westbroek P., Van Camp T., Van Langenhove L. // *J. Material Sci.* 2007. V. 42. P. 8029.
10. Chen P.-I., Hwang Y.-H., Kuo T.-Y., Liu F.-H., Lai J.-Y., Hsieh H.-J. I. // *J. Medical Biol. Eng.* 2007. V. 27. № 1. P. 23.
11. Romanazzi G., Gabler F.M., Margosan D., Mackey B.E., Smilanick J.L. // *Phytopathology*. 2009. V. 99. № 9. P. 1028.
12. Knidri H.E., Belaabed R., Addaou A., Laajeb A., Lahsini A. // *Int. J. Biol. Macromolecules*. 2018. V. 120. P. 1181.
13. Alves N.M., Mano J.F. // *Int. J. Biol. Macromolecules*. 2008. V. 43. P. 401.
14. Mittal H., Ray S.S., Kaith B.S., Bhatia J.K., Sharma J., Alhassan S.M. // *European Polymer J.* 2018. V. 109. P. 402.
15. Bochek A.M., Shevchuk I.L. // *Fibre Chem.* 2018. V. 50. № 3. P. 193.
16. Mourya V.K., Inamdar N.N., Tiwari A. // *Adv. Mat. Lett.* 2010. V. 1. No 1. P. 11.
17. Upadhyaya L., Singh J., Agarwal V., Tewari R.P. // *Carbohydr. Polymers*. 2013. V. 91. P. 452.
18. Narayanan D., Jayakumar R., Chennazhi K.P. // *WIREs Nanomed Nanobiotechnol.* 2014. V. 6. P. 574.
19. Pinotti A., Garcia M.A., Martino M.N., Zaritzky N.E. // *Food Hydrocolloids*. 2007. V. 21. № 1. P. 66.
20. Yin J., Luo K., Chen X., Khutoryanskiy V.V. // *Carbohydr. Polymers*. 2006. V. 63. № 2. P. 238.
21. Luo K., Yin J., Khutoryanskaya O.V., Khutoryanskiy V.V. // *Macromol. Biosci.* 2008. V. 8. № 2. P. 184.
22. Vargas M., Albors A., Chiralt A., Gonzalez-Martinez C. // *LWT – Food Scie. Technol.* 2011. V. 44. P. 2290.
23. Sangsuwan J., Rattanapanone N., Rachtanapun P. // *J. App. Polym. Sci.* 2008. V. 109. P. 3540.
24. Dolatabadi-Farahani T., Vasheghani-Farahani E., Mirzadeh H. // *Iran. Polym. J.* 2006. V. 15. № 5. P. 405.
25. Farag R.K., Mohamed R.R. // *Molecules*. 2013. V. 18. P. 190.
26. Ibrahim H.M., Dacrory A., Klinger A., El-Masry A.M.A. // *JTATM*. 2015. V. 9. № 2. P. 1.
27. Gujarathi N.A., Rane B.R., Patel J.K. // *Int. J. Pharmaceut. Res. (IJPSR)*. 2012. V. 3. № 11. P. 4314.
28. Abreu F.O.M.S., Bianchini C., Kist T.B.L., Forte M.M.C. // *Polym. Int.* 2009. V. 58. P. 1267.
29. Zhu G.-Q., Wang F.-G., Xu K.-J., Gao Q.-C., Liu Y.-Y. // *Asian J. Chem.* 2014. V. 26. № 1. P. 33.
30. Chen X.-G., Park H.-J. // *Carbohydr. Polymers*. 2003. V. 53. № 4. P. 355.
31. Patel N.K., Sinha V.K. // *Int. J. Polymeric Materials*. 2009. V. 58. № 11. P. 548.
32. de Abreu F.R., Campana-Filho S.P. // *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. 2005. V. 15. № 2. P. 79.
33. Vaghani S.S., Patel M.M., Satish C.S., Patel K.M., Jivani N.P. // *Bull. Mater. Sci.* 2012. V. 35. № 7. P. 1133.
34. Bochek A.M., Zabivalova N.M., Gavrilova I.I., Gofman I.V., Abalov I.V., Popova E.N., Yudin V.E., Lavrent'ev V.K., Panarin E.F. // *Polymer Science A*. 2014. V. 56. № 2. P. 158.
35. Bochek A.M., Zabivalova N.M., Gofman I.V., Lebedeva M.F., Popova E.N., Lavrent'ev V.K. // *Polymer Science A*. 2015. V. 57. № 4. P. 430.
36. Bochek A.M., Shevchuk I.L., Gavrilova I.I., Nesterova N.A., Panarin E.F., Yudin V.E., Lebedeva M.F., Popova E.N., Kalyuzhnaya L.M., Volchek B.Z. // *Rus. J. Appl. Chem.* 2012. V. 85. № 9. P. 1413.
37. Bochek A.M., Shevchuk I.L., Lebedeva M.F., Lavrent'ev V.K. // *Rus. J. Appl. Chem.* 2019. V. 92. № 5. P. 707.
38. Bochek A.M., Shevchuk I.L., Kalyuzhnaya L.M. // *Rus. J. Appl. Chem.* 2008. V. 81. № 4. P. 691.
39. Bochek A.M., Shevchuk I.L., Kalyuzhnaya L.M. // *Rus. J. Appl. Chem.* 2010. V. 83. № 4. P. 712.
40. Kutsenko L.I., Santuryan Yu.G., Gofman I.V., Abalov I.V., Kalyuzhnaya L.M., Bochek A.M., Panarin E.F. // *Rus. J. Appl. Chem.* 2010. V. 83. № 1. P. 102.
41. Bochek A.M., Nishiyama Sh., Zabivalova N.M., Gavrilova I.I., Nesterova N.A., Panarin E.F., Poltoratskii G.M., Gofman I.V., Yudin V.E., Smirnova V.E., Abalov I.V., Lavrent'ev V.K., Vlasova E.N., Volchek B.Z. // *Polymer Science A*. 2011. V. 53. № 5. P. 409.

42. Kittur F.S., Prashanth K.V.H., Sankar U.K., Tharathan R.N. // Carbohydr. Polym. 2002. V. 49. P. 185.
43. Wongpanit P., Tabata Y., Rujiravanit R. // Macromolec. Biosci. 2007. V. 7. P. 1258.
44. Dresvyanina E.N., Dobrovol'skaya I.P., Smirnova V.E., Popova E.N., Vlasova E.N., Yudin V.E. // Polymer Science, A. 2018. V. 60. № 2. P. 179.
45. Peniche C.H., Acosta C.N., Aranaz C.I., Garcia L., Bada N., Heras C.A., Peniche C.C. // Revista Cubana Quimica. 2019. Numero Especial. P. 37.
46. Bukzem A.L., Signini R., dos Santos D.M., Liao L.M., Ascheri D.P.R. // Int. J. Biol. Macromolecules. 2016. V. 85. P. 615.
47. Katugampola P., Winstead C., Adeleke A. // Int. J. Pharmaceut. Sci. Invention. 2014. V. 3. № 5. P. 42.
48. Bochek A.M., Popova E.N., Lavrent'ev V.K., Volchek B.Z., Vlasova E.N., Zubrov I.V. // Polymer Science B. 2021. V. 63. № 6. P. 915.
49. Zotkin M.A., Vikhoreva G.A., Kechek'yan A.S. // Polymer Science B. 2004. V. 46. № 1–2. P. 39.

ТЕОРИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ

УДК 541.64:539.199

МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ ПРОТОНИРОВАННЫХ ПОЛИЭТИЛЕНОКСИДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ДРЕЙФОВОЙ ТРУБКОЙ

© 2022 г. С. А. Дубровский^{a,*}, Н. К. Балабаев^b^a Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук
119991 Москва, ул. Косыгина, 4, Россия^b Институт математических проблем биологии — филиал Института прикладной математики им. М.В. Келдыша
Российской академии наук 142290 Пущино, Московская область, Россия

*e-mail: sd@chph.ras.ru

Поступила в редакцию 18.05.2022 г.

После доработки 17.06.2022 г.

Принята к публикации 30.06.2022 г.

Методом молекулярной динамики промоделирован дрейф однократно протонированных полиэтиленоксидов в гелии под действием электростатического поля. Полимерные цепи являются длинными, от 40 до 160 мономерных звеньев. Напряженность поля находится в диапазоне от $\sim 10^5$ до $\sim 10^7$ В/м, давление газа изменяется от ~ 0.5 до ~ 6 атм. Подвижность ионов получена из рассчитанной скорости дрейфа. Приведенная подвижность примерно постоянна во всех полях, кроме самых сильных, и не зависит от давления газа. Увеличение длины полимерной цепи приводит к ожидаемому снижению подвижности. Сечение столкновения рассчитано в простейшем приближении с использованием найденной в моделировании температуры иона в качестве эффективной температуры, характеризующей энергию столкновений иона с газом. Границы применимости этого приближения определены с помощью площади поперечного сечения иона, полученной из коэффициента сопротивления. В отличие от размера иона сечение столкновения уменьшается с ростом температуры иона, что согласуется с экспериментальными результатами для ряда однозарядных олигомеров. Обсуждаются причины данного эффекта. Охарактеризовано влияние случайной диффузии ионов на моделируемую скорость дрейфа и подвижность.

DOI: 10.31857/S2308112022700110

ВВЕДЕНИЕ

Эксперимент с дрейфовой трубкой представляет собой классический метод спектрометрии ионной подвижности (СИП), который позволяет разделять и характеризовать ионизированные молекулы в газовой фазе на основе их подвижности. СИП обычно используется для обнаружения взрывчатых веществ, запрещенных наркотиков и токсичных соединений [1–3], а также применяется в пищевой и фармацевтической промышленности [4, 5]. Наряду с малыми молекулами объектами исследования в СИП являются большие молекулы, в том числе биомолекулы [6] и синтетические полимеры [7]. Эксперименты с дрейфовой трубкой включают введение ионов в трубку, заполненную буферным газом (например, He), где ионы дрейфуют вдоль оси трубки под действием постоянного электрического поля. Для экспериментов необходимо получение газообразных ионов из анализируемого вещества. Для ионизации больших полимерных молекул без повреждения используют методы мягкой ионизации,

такие как матричная лазерная десорбция/ионизация [8, 9] и ионизация электрораспылением [10]. Результатами экспериментов являются скорость дрейфа и подвижность ионов.

Когда поле достаточно слабое, измеренная подвижность может быть точно преобразована в сечение столкновения, которое отражает размер и форму иона. Сечение столкновения содержит информацию о структуре иона, представляющую значительный интерес. Эту информацию можно извлечь, сравнивая экспериментальное сечение столкновения с теоретическими значениями, рассчитанными для возможных геометрий иона [11, 12]. Чтобы вычислить сечение столкновения, необходимо сгенерировать набор возможных геометрий иона. Возможные конформации иона могут быть созданы либо квантовыми, либо классическими методами. Однако такой априорный набор конформаций иона может быть недостаточно репрезентативным. В него могут не входить некоторые конформации, реализующиеся при дрейфе и оказывающие существенное влияние на сече-

ние столкновения. Данная проблема может быть устранена путем прямого моделирования индуцированного полем дрейфа иона в газе. Прямое моделирование дрейфа ионов в газе с расчетами сечений столкновений выполнено R. Lai с со-трудниками [13]. Однако это было сделано только для малых ионов.

В настоящей работе проведено прямое моделирование дрейфа ионов в газе для больших полимерных ионов. Рассмотрены длинные однократно протонированные цепи полиэтиленоксида. Условия дрейфа (напряженность поля и давление газа) меняются в широких пределах. Цель работы — охарактеризовать поведение ионов в экспериментах с дрейфовой трубкой, вычислить их сечения столкновения и найти условия дрейфа, при которых полученные данные о подвижности и сечении столкновения являются точными.

ТЕОРИЯ

Здесь мы приводим результаты теории подвижности ионов, необходимые для интерпретации данных моделирования. Кроме того, здесь описывается подход к оценке эффективного сечения столкновения по моделируемому коэффициенту сопротивления.

В эксперименте с дрейфовой трубкой ион движется в буферном газе вдоль направления электрического поля и достигает постоянной скорости дрейфа v_d . Подвижность иона K определяется как отношение скорости дрейфа v_d к напряженности поля E — v_d/E . Независимо от наличия электрического поля ион участвует в диффузии. Коэффициент диффузии D и подвижность иона с зарядом q связаны соотношением Эйнштейна [14, 15]

$$D = K \frac{k_B T}{q}, \quad (1)$$

где k_B — постоянная Больцмана, T — абсолютная температура.

Диффузия иона в буферном газе может привести к ошибкам в измерении скорости дрейфа. В экспериментах влияние диффузии минимизируется за счет усреднения скоростей дрейфа большого числа ионов. Однако оно может быть важным при молекулярно-динамическом моделировании. В частности, влияние диффузии является значительным при моделировании дрейфа ионов при малых напряженностях поля, когда скорость дрейфа мала и время дрейфа недостаточно велико. Погрешность, связанную с диффузией, можно оценить, сравнив диффузионное смещение иона со смещением, индуцированным полем. Диффузионное смещение иона вдоль направления поля за время t равно

$$x_{diff} = (2Dt)^{1/2} \quad (2)$$

Смещение, вызванное полем, равно

$$x_{drift} = v_d t \quad (3)$$

Отсюда следует, что диффузия играет незначительную роль при

$$v_d^2 t \gg 2D \quad (4)$$

Результаты СИП часто интерпретируют в рамках двухтемпературной кинетической теории переноса ионов в газах [16, 17], которая удовлетворительно описывает влияние напряженности поля на подвижность в не слишком сильном поле [18].

Согласно этой теории, подвижность зависит от T_{eff} — эффективной температуры, характеризующей среднюю энергию столкновения иона с молекулой газа. Во втором приближении этой теории для ионов массы m и молекул газа массы M подвижность равна

$$K = \frac{3}{16} \left(\frac{2\pi}{\mu k_B T_{eff}} \right)^{1/2} \frac{ze(1 + \alpha(T_{eff}))}{N\Omega(T_{eff})} \quad (5)$$

Здесь $\mu = mM/(m + M)$ — приведенная масса, ze — заряд иона, e — элементарный заряд, N — числовая плотность газа, Ω — сечение столкновения. Эффективная температура определяется как

$$T_{eff} = T + \frac{M v_d^2}{3k_B} (1 + \beta(T_{eff})), \quad (6)$$

где T — температура газа. В случае стационарного дрейфа многоатомных ионов в атомарном газе эффективная температура T_{eff} должна быть равна T_{ion} , температуре иона, связанной с внутренними колебаниями и внутренними вращениями [15]. В пределе слабого поля T_{eff} равно температуре газа T , и формула (5) совпадает с уравнением Мейсона—Шампа [15], которое обычно используется для определения сечения столкновения Ω по подвижности, измеренной при малых напряженностях поля.

Члены $\alpha(T_{eff})$ и $\beta(T_{eff})$ в уравнениях (5) и (6) — небольшие поправки. В пределе слабого поля они равны нулю. При более высоких напряженностях поля α и β зависят от отношения m/M массы иона к массе молекулы газа, а также от потенциала взаимодействия ион—газ [11]. Когда $m \gg M$, т.е. для макромoleкулярных ионов, β пренебрежимо мало, но α может быть значительным. При очень высоких E значение α достигает 0.1 для потенциала твердой оболочки и ~0.07–0.08 для реалистичных потенциалов отталкивания.

Результаты экспериментов с дрейфовой трубкой также можно интерпретировать с помощью коэффициента сопротивления c_D , который вызывает силу сопротивления F_D , действующую на объект, движущийся в разреженном газе, с пло-

шадью поперечного сечения объекта A [19, 20]. Для частицы, движущейся со скоростью v в газе, состоящем из молекул массы M , сила сопротивления равна [21]

$$F_D = c_D \frac{ANMv^2}{2} \quad (7)$$

(N — число молекул газа в единице объема). Для дрейфующего иона сила сопротивления F_D уравновешивается силой zeE , действующей со стороны электрического поля. Равенство $F_D = zeE$ определяет c_D как функцию площади поперечного сечения иона, заряда иона, напряженности поля, скорости дрейфа и параметров газа,

$$c_D = \frac{2zeE}{ANMv_d^2}. \quad (8)$$

Коэффициенты сопротивления рассчитаны для ряда различных объектов, движущихся в разреженном газе. Коэффициент сопротивления сферы задается уравнением

$$c_D = \frac{2 \exp(-s^2)}{\sqrt{\pi}s} \left(1 + \frac{1}{2s^2}\right) + 2 \left(1 + \frac{1}{s^2} - \frac{1}{4s^4}\right) \operatorname{erf}(s) \quad (9)$$

Здесь s — отношение скорости сферы к тепловой скорости молекул газа $(2k_B T/M)^{1/2}$ (см., например, работу [22]). Этот результат относится к свободномолекулярному режиму, в котором длина свободного пробега газа намного больше размера сферы. Предполагается также, что отражение молекул газа от поверхности шара зеркальное, т.е. параллельная поверхности шара компонента импульса сохраняется, а компонента, перпендикулярная поверхности, меняет знак.

Численное решение системы уравнений (8) и (9) позволяет найти площадь поперечного сечения иона A по данным СИП. Полученную таким образом площадь сечения можно рассматривать как эффективное сечение столкновения в случае ионов, масса которых много больше массы молекул газа ($m \gg M$) [20]. Площадь поперечного сечения A совпадает с сечением столкновения Ω , рассчитанным по уравнению Мейсона—Шампа в пределе слабого поля, и адекватно представляет сечение столкновения при высоких напряженностях поля.

МЕТОДИКА И ОБЪЕКТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Эксперименты с дрейфовой трубкой моделируются с использованием предложенного нами ранее метода молекулярной динамики [20]. Все атомы иона и молекулы газа учитываются в явном виде, а температура газа поддерживается постоянной с помощью столкновительного термостата, описанного в работе [23, 24]. Макромолекулярный ион помещается в центр расчетной ячей-

ки в форме прямоугольного параллелепипеда (рис. 1). Молекулы газа случайным образом размещаются в свободном объеме ячейки. Используются периодические граничные условия. Дрейф иона в газе вызывается приложением к нему однородного электростатического поля. Ячейка моделирования смещается на каждом шаге моделирования в соответствии со смещением иона так, чтобы центр ячейки совпадал с центром масс иона. Молекулы газа, не попавшие в смещенную ячейку моделирования, заменяются их изображениями. Каждый следующий шаг траектории рассчитывается в системе отсчета, связанной со смещенной ячейкой.

Метод, используемый для поддержания температуры газа, несколько изменен. В ячейке моделирования область вблизи дрейфующего иона освобождается от регулирования температуры. В этой области молекулы газа не взаимодействуют с виртуальными частицами термостата и могут свободно сталкиваться с атомами иона. Вне данной области столкновения молекул газа с частицами термостата (с частотой 10 пс^{-1}) эффективно поддерживают постоянство температуры газа. Область, свободная от регулирования температуры, включает молекулы газа в пределах $15 \text{ \AA}$ от любого атома иона. Указанное расстояние выбрано таким образом, чтобы все молекулы газа, взаимодействующие с атомами иона, попадали в зону, свободную от регулирования температуры. При взаимодействии молекул Не с макроионом действуют только силы Ван-дер-Ваальса. Они становятся пренебрежимо малыми на расстоянии $10.5 \text{ \AA}$. Выбор большего расстояния ($15 \text{ \AA}$) дополнительно гарантирует от крайне редкой ситуации возврата к иону еще нетермализованной молекулы Не вследствие столкновения с другой молекулой Не. Меньшие и большие расстояния, такие как 11 и $20 \text{ \AA}$, были взяты в тестовых расчетах, но существенных различий в результатах моделирования не наблюдалось.

Объектами моделирования являются однократно протонированные цепи ПЭО, т.е. ионы-аддукты, образованные из протона и цепей ПЭО за счет заряд-дипольных взаимодействий. Протон H^+ образует комплекс с цепью ПЭО за счет электростатических взаимодействий в основном с атомами кислорода цепи. Поскольку цепь гибкая, протон одновременно взаимодействует с несколькими (в среднем тремя) атомами кислорода цепи. Так как атомы кислорода цепи конкурируют друг с другом, протон может перемещаться по цепи, переходя с одного места на другое. Из-за такого движения начальное положение протона на цепи не влияет на результаты моделирования. Большую часть времени протон находится у атома кислорода концевой гидроксильной группы цепи. Это связано с тем, что парциальный заряд у

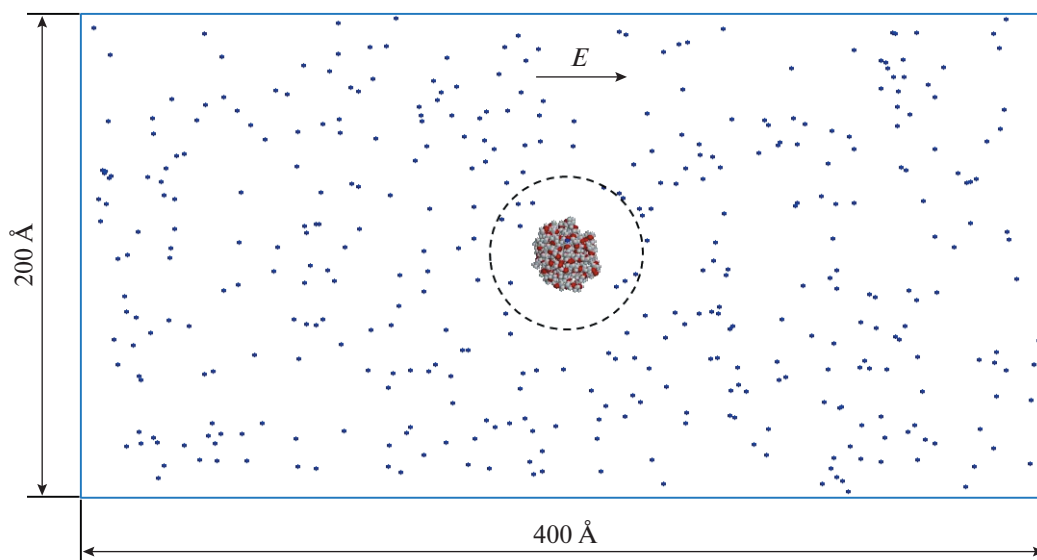


Рис. 1. XY-проекция ячейки моделирования, содержащей один ион PEO160-H^+ и 396 молекул гелия, при $E = 1.47 \times 10^7$ В/м и времени дрейфа 50 нс. Молекулы газа в области, ограниченной штриховой линией, не взаимодействуют с виртуальными частицами термостата. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

данного атома кислорода ($-0.5233e$) выше по абсолютной величине, чем у других атомов кислорода цепи ($-0.2266e$). Отметим, что гидроксильная группа находится только на одном конце цепи, а на другом конце цепи — метильная группа. Далее моделируемые комплексы обозначаются как ионы $\text{ПЭО}N_m\text{-H}^+$, где N_m — число мономерных звеньев в цепи ПЭО (от 40 до 160). Газ, в котором дрейфует ион, — гелий.

Для валентных связей цепи ПЭО используется потенциал Морзе. Он был выбран потому, что он позволяет моделировать разрыв связей и фрагментацию полимерной цепи. Разрыв связей C-O или C-N в цепи ПЭО может произойти при моделировании дрейфа иона в сильных полях. В частности, такие события часто происходят для ПЭО40-H^+ при напряженности поля 5.4×10^7 В/м и давлении газа 769 мм рт. ст., когда ион достигает высокой скорости и нагревается до температуры порядка 1200 К и выше. Другие взаимодействия в системе описываются полноатомным силовым полем PCFF [25]. Парциальные заряды атомов цепи берутся из инкрементов связей, заданных в силовом поле PCFF. Электростатические силы вычисляются без введения радиуса обрезания. Параметры потенциала Морзе и некоторых невалентных взаимодействий, а также парциальные заряды атомов приведены в нашей работе [26].

Ячейка моделирования содержит один ион $\text{ПЭО}N_m\text{-H}^+$ и 396 молекул гелия. Она имеет фиксированный размер, поэтому плотность газа в ней постоянна. Самая длинная сторона ячейки имеет длину 400 Å. Длина двух других сторон выбрана

так, чтобы при температуре, поддерживаемой термостатом (300 К), давление газа составляло около 384, 769, 1538 или 4613 мм рт. ст. Она составляет 282.84, 200.00, 141.42 и 81.65 Å соответственно. Для макроионов с разной длиной цепи используются ячейки одинакового размера. Минимальный размер ячейки всегда намного (как минимум в 3 раза) больше размера макроиона. Объемная доля полимера в ячейке моделирования низкая и лежит в диапазоне от $\sim 10^{-3}$ до $\sim 5 \times 10^{-3}$ в зависимости от длины полимерной цепи. Первоначально полимерная цепь моделируемого иона находится в равновесном состоянии, соответствующем температуре 300 К. Это состояние является глобулярным. Центр масс цепи расположен в центре ячейки моделирования.

Напряженность электрического поля, поддерживаемая постоянной во время моделирования, находится в диапазоне от 1.6×10^5 до 4×10^7 В/м. При каждом значении напряженности поля моделирование проводится для 16 независимых реализаций начальных данных системы и взаимодействия со столкновительным термостатом. Полученные результаты усредняются. Во всех расчетах шаг интегрирования по времени составляет 0.5 фс.

В ходе моделирования регистрируется ряд характеристик иона. К ним относятся положение и скорость центра масс, температура, а также радиус инерции и расстояние между концами цепи ПЭО. Температура иона T_{ion} вычисляется из скоростей v_i атомов иона и скорости его центра масс V_{cm} как

$$T_{ion} = \left\langle \sum_{i=1}^{N_{ion}} m_i (v_i - V_{cm})^2 \right\rangle / (3N_{ion}k_B), \quad (10)$$

где m_i — масса атома i , N_{ion} — общее число атомов в ионе, k_B — постоянная Больцмана, усреднение, указанное угловыми скобками, производится по интервалу траектории 10 пс.

Моделирование проводится в течение 22–86 нс. Более продолжительное моделирование выполняется для более низких давлений газа и более длинных цепей ПЭО иона ПЭОН_{*m*}–Н⁺. Ион достигает дрейфовой скорости, сравнимой с его стационарной скоростью дрейфа, за 8–60 нс. Затем статистика для скорости дрейфа и других характеристик иона собирается и усредняется 14–50 нс. Несколько большее время (10–76 нс) требуется для достижения температуры иона, сравнимой с его стационарной температурой. В связи с этим статистические данные по температуре иона собираются и усредняются 5–25 нс.

Теоретически для больших почти сферических ионов время релаксации t_{rel} , необходимое для достижения стационарной скорости дрейфа, должно возрастать как $m^{1/3}$ с ростом массы иона m [11]. При этом оно должно быть обратно пропорционально давлению газа. Время релаксации t_{rel} оценивали путем подгонки зависимости скорости дрейфа от времени t к функции $f(t) = a(1 - \exp(-bt))$. Для иона ПЭО100–Н⁺ при давлении газа 384, 769 и 4613 мм рт. ст. t_{rel} составляет 36, 16 и 3.1 нс соответственно. Отсюда следует, что t_{rel} меняется с давлением газа P как $t_{rel} \sim P^l$, где $l = -0.97 \pm 0.07$, что согласуется с теорией. Для ионов с разной длиной цепи ПЭО при $P = 769$ мм рт. ст. величина t_{rel} растет с m несколько слабее, чем предсказывает теория, как m^k , где $k = 0.19 \pm 0.03$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подвижность ионов ПЭОН_{*m*}–Н⁺

Для облегчения сравнения подвижности ионов при различных давлениях газа результаты моделирования представлены здесь в терминах приведенной подвижности, определяемой как $K_0 = K(N/N_0)$, где N_0 — числовая плотность газа при стандартной температуре и давлении (2.687×10^{25} м⁻³). Согласно кинетической теории подвижности [15], при низких давлениях газа, когда преобладают бинарные столкновения, приведенная подвижность не должна зависеть от концентрации газа N . Она определяется отношением E/N напряженности поля E к N , а не значениями E и N по отдельности. Это справедливо до тех пор, пока напряженность поля не очень велика и дипольная ориентация иона незначительна [11].

Приведенная подвижность K_0 иона ПЭО100–Н⁺ при четырех различных давлениях газа от 384 до 4613 мм рт. ст. показана на рис. 2а. Как и предсказывает теория, приведенные подвижности для различных давлений газа практически совпадают во всем исследованном диапазоне E/N . При умеренных E/N (от 10 до 430 Тд; 1 Тд = 10^{-21} В м²) среднее значение K_0 примерно постоянно, $(6.32 \pm 0.04) \times 10^{-5}$ м²/(В с). Отклонения K_0 от среднего значения небольшие, их среднее и максимальное значения составляют 3 и 8% соответственно. При более высоком E/N приведенная подвижность уменьшается с увеличением E/N . Это характерно для многих ионов [11].

Отклонения K_0 от среднего значения увеличиваются с уменьшением E/N . Как показывают данные для давления газа 1538 мм рт. ст., они становятся довольно большими при E/N менее 10 Тд. Наблюдаемые отклонения, по-видимому, связаны с ошибкой, вызванной диффузией ионов, которая увеличивается с уменьшением E/N из-за понижения скорости дрейфа. Чтобы проверить данное предположение, мы оценили диффузионное и вызванное полем смещение иона, используя уравнения (2) и (3) и коэффициенты диффузии, рассчитанные на основе найденных в моделировании подвижностей. Сравнение смещений показывает, что, например, для иона ПЭО100–Н⁺ при давлении газа 769 мм рт. ст. относительная ошибка, обусловленная диффузией, увеличивается с 4.5 до 24.9% при уменьшении E/N от 141 до 26 Тд. Полученный результат подтверждает идею о том, что неопределенность в моделируемой подвижности связана со случайной диффузией иона. Рассчитанные ошибки диффузии значительно превышают приведенные выше неопределенности в подвижности. Однако данное различие не меняет сделанного вывода. Это связано с тем, что ошибки диффузии определяются для одного моделирования, а ошибки подвижности соответствуют усреднению результатов 16 некоррелированных моделирований. Усреднение результатов многих некоррелированных моделирований значительно снижает ошибку подвижности.

На рис. 2а видно, что результаты моделирования, полученные при давлении газа 4613 мм рт. ст., близки к результатам, полученным при значительно более низком давлении газа (384 мм рт. ст.). Отсюда следует, что многократные столкновения иона с молекулами газа не оказывают существенного влияния на моделируемую скорость дрейфа при давлении 4613 мм рт. ст. Таким образом, можно заключить, что кинетическая теория подвижности может быть использована для описания моделируемого дрейфа ионов ПЭОН_{*m*}–Н⁺ в гелии при давлении газа до 4613 мм рт. ст.

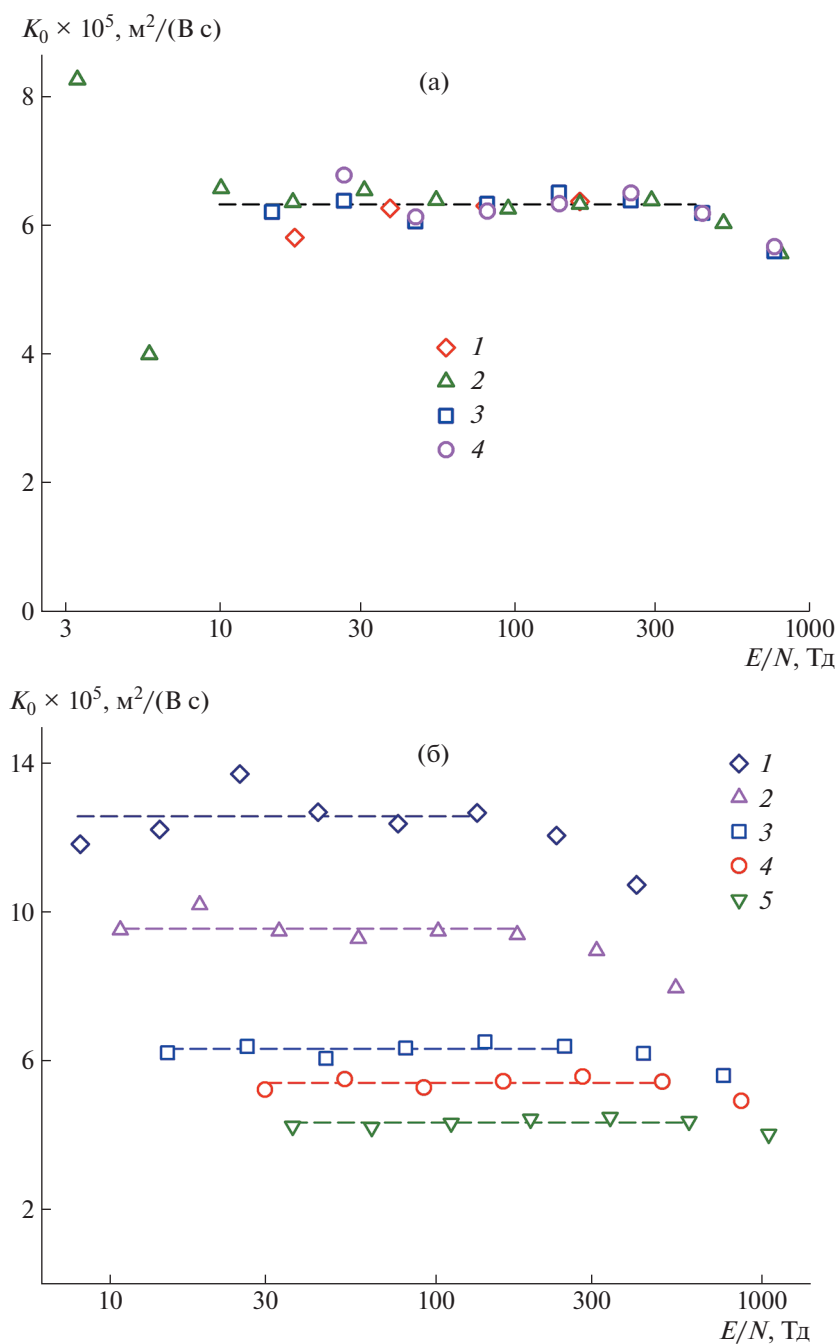


Рис. 2. Зависимости приведенной подвижности в гелии от нормированной напряженности поля для ПЭО100–Н⁺ при давлении газа 4613 (1), 1538 (2), 769 (3) и 384 мм рт.ст. (4) (а), а также для ПЭО40–Н⁺ (1), ПЭО60–Н⁺ (2), ПЭО100–Н⁺ (3), ПЭО120–Н⁺ (4) и ПЭО160–Н⁺ (5) при 769 мм рт. ст. (б). Температура газа 300 К. Штриховыми линиями показаны средние значения K_0 в областях E/N , где K_0 приблизительно постоянна.

Приведенные подвижности ионов $\text{ПЭО}N_m\text{--H}^+$ с различной длиной полимерной цепи показаны на рис. 2б. Представленные здесь зависимости $K_0(E/N)$ идентичны по виду. В определенном диапазоне E/N приведенная подвижность каждого иона постоянна. Среднее значение K_0 в данном

диапазоне показано штриховой линией. При более высоких E/N величина K_0 уменьшается с ростом E/N . Увеличение длины цепи ПЭО приводит к уменьшению подвижности. В основном это обусловлено увеличением размера иона и его сечения столкновения. Поскольку все исследуемые

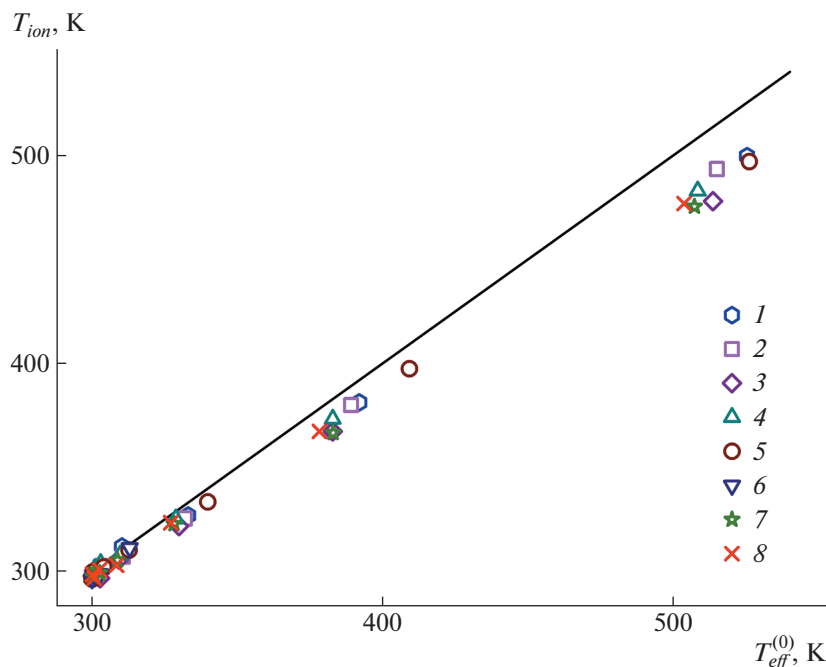


Рис. 3. Зависимость температуры иона T_{ion} от эффективной температуры $T_{eff}^{(0)}$, рассчитанной по формуле (6) при $\beta = 0$, для ПЭО40– H^+ (1), ПЭО60– H^+ (2), ПЭО100– H^+ (3–6), ПЭО120– H^+ (7) и ПЭО160– H^+ (8), дрейфующих в гелии. Давление газа 769 (1, 2, 4, 7, 8), 384 (3), 1538 (5) и 4613 мм рт. ст. (6). Температура газа 300 К. Сплошной линией показано равенство $T_{ion} = T_{eff}^{(0)}$.

ионы массивны ($m \gg M$), зависимость K_0 от приведенной массы незначительна. Разброс значений K_0 при средних напряженностях поля увеличивается с уменьшением длины цепи ПЭО. Причина в том, что коэффициент диффузии иона возрастает с увеличением его подвижности. Чем больше коэффициент диффузии, тем больше диффузионное смещение и, следовательно, ошибка в скорости дрейфа, связанная с диффузией.

Температура ионов ПЭОН_m– H^+

При стационарном дрейфе ионы термализуются, т.е. их внутренние, вращательные и поступательные моды находятся в равновесии при одной температуре [11, 15]. В слабых полях, в которых скорости дрейфа малы по сравнению с тепловыми скоростями молекул газа, температура иона совпадает с температурой газа. В более сильных полях, когда скорости дрейфа умеренны, все внутренние и внешние степени свободы ионов еще находятся в равновесии, но последнее характеризуется эффективной температурой, определяемой уравнением (6), где поправочный член β равен нулю. Данная температура (обозначаемая ниже как $T_{eff}^{(0)}$) выше, чем температура газа T . В еще более сильных полях поправочный член β может быть значительным, и его следует учиты-

вать при расчете эффективной температуры T_{eff} по уравнению (6).

Корреляция между температурой иона T_{ion} , рассчитанной по уравнению (10), и эффективной температурой $T_{eff}^{(0)}$ показана на рис. 3. Точки данных для разных давлений газа и разных значений длины цепей ПЭО перекрываются, следовательно корреляция является общей для всех исследованных ионов и давлений газа. Это согласуется с тем, что T_{ion} равна эффективной температуре, которая не зависит от давления газа и параметров иона. При малых напряженностях поля, когда $T_{eff}^{(0)}$ ненамного превышает температуру газа ($T_{eff}^{(0)} - T < 13$ К), T_{ion} совпадает с $T_{eff}^{(0)}$ с точностью до 2.4 К (0.8%). С увеличением E повышаются как T_{ion} , так и $T_{eff}^{(0)}$, но T_{ion} растет медленнее и отклоняется от $T_{eff}^{(0)}$ в меньшую сторону. При максимальных исследованных напряженностях поля, когда среднее значение $T_{eff}^{(0)}$ составляет около 514 К, разница между T_{ion} и $T_{eff}^{(0)}$ составляет около 28 К (5.6%).

Отклонение T_{ion} от $T_{eff}^{(0)}$ можно объяснить тем, что поправочный член β увеличивается по абсолютной величине с ростом напряженности поля,

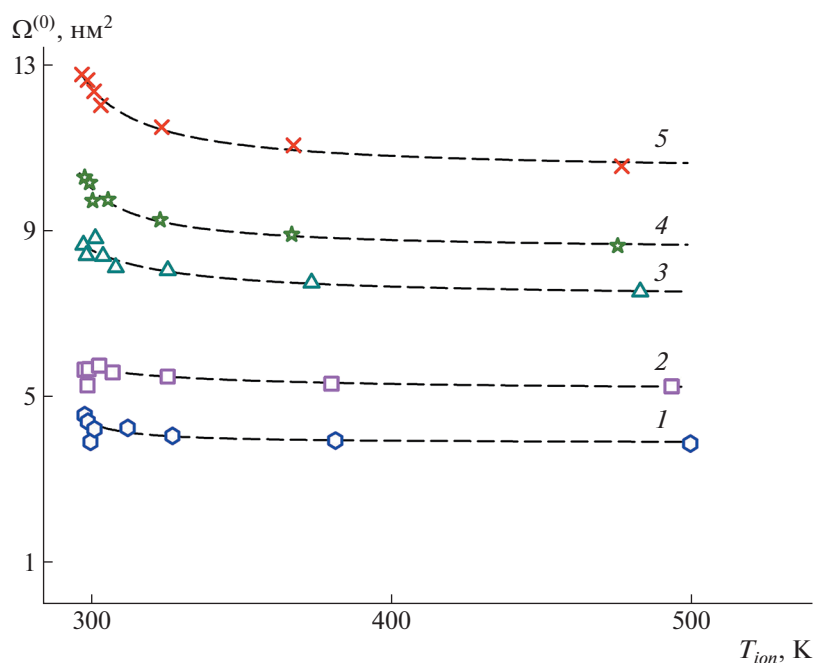


Рис. 4. Сечение столкновения $\Omega^{(0)}$, рассчитанное по формуле (5) при $\alpha = 0$, в зависимости от температуры иона T_{ion} для ПЭО40–Н⁺ (1), ПЭО60–Н⁺ (2), ПЭО100–Н⁺ (3), ПЭО120–Н⁺ (4) и ПЭО160–Н⁺ (5). Давление газа 769 мм рт. ст. Штриховые линии — описание данных методом наименьших квадратов.

в результате чего T_{eff} становится меньше, чем $T_{eff}^{(0)}$. Такое объяснение предполагает, что поправочный член β составляет около -0.13 при самых высоких изученных напряженностях поля. Однако теория предсказывает [11], что для массивных ионов ($m \gg M$) величина β пренебрежимо мала. Следовательно, наблюдаемое поведение T_{ion} не совсем соответствует ожидаемому.

Сечение столкновения ионов $\text{ПЭО}N_m\text{--H}^+$

Сечение столкновения может быть извлечено из найденной в моделировании подвижности с помощью уравнения (5), в котором T_{eff} заменена на T_{ion} , заданную уравнением (10), и поправочный член α полагается равным нулю. Рассчитанное таким образом сечение столкновения (обозначаемое ниже как $\Omega^{(0)}$) можно рассматривать как начальное приближение, правильное при малых напряженностях поля. Значения $\Omega^{(0)}$ для ионов $\text{ПЭО}N_m\text{--H}^+$ с различной длиной полимерной цепи показаны на рис. 4. Представленные здесь результаты относятся к давлению газа 769 мм рт. ст. Для каждого из ионов $\Omega^{(0)}$ имеет максимум при самой низкой температуре иона и уменьшается с повышением T_{ion} . Такое поведение можно понять, если принять во внимание, что T_{ion} равна эффективной температуре T_{eff} , характеризующей энергию столкновения иона с молекулой

газа. Когда энергия столкновения мала по сравнению с глубиной потенциала взаимодействия иона с газом, дальнотействующие силы притяжения вносят значительный вклад в сечение столкновения. По мере увеличения T_{eff} , т.е. энергии столкновения, влияние сил притяжения уменьшается, и процесс столкновения все больше определяется отталкивающей частью потенциала взаимодействия. При этом рассеяние происходит все ближе и ближе к центру атома, и сечение столкновения становится меньше [11, 27]. Отметим, что наблюдаемое поведение сечения столкновения не связано с уменьшением размера иона при повышении T_{ion} . Как будет показано ниже, размер иона увеличивается с температурой иона. Результаты, представленные на рис. 4, согласуются с экспериментально наблюдаемым влиянием температуры газа на сечение столкновения [28, 29], которое, по существу, эквивалентно влиянию поля [15].

Сечение столкновения $\Omega^{(0)}$ увеличивается с ростом длины полимерной цепи иона (рис. 4). Зависимость $\Omega^{(0)}$ от числа звеньев N_m в цепи ПЭО хорошо подчиняется степенному закону. Показатель степени здесь составляет 0.76 ± 0.02 и 0.736 ± 0.002 при 300 и 350 К соответственно. Полученные значения показателя степени несколько выше $2/3$, показателя степени, ожидаемого для больших почти сферических ионов одной и той

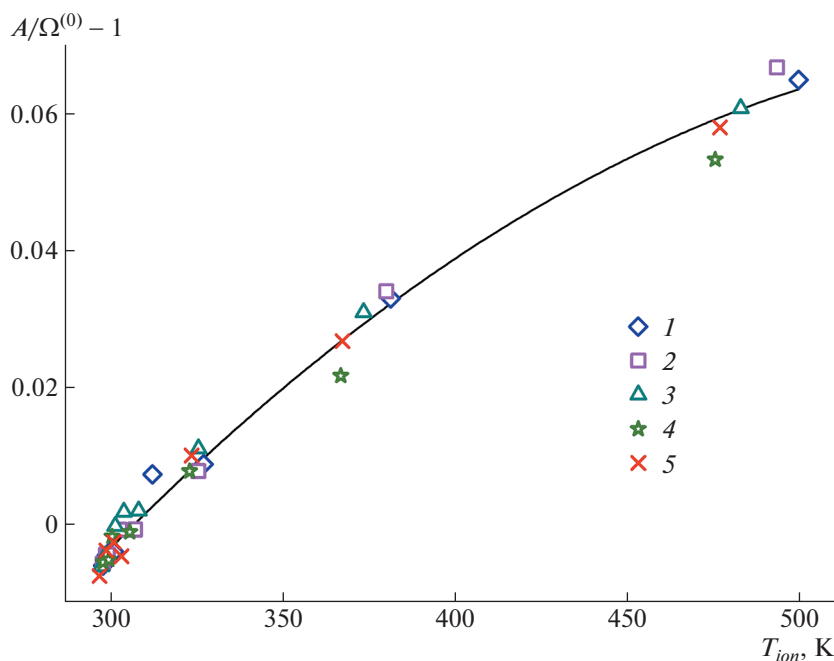


Рис. 5. Относительное отклонение сечения столкновения $\Omega^{(0)}$ от площади поперечного сечения A в зависимости от температуры иона T_{ion} для ПЭО40–Н⁺ (1), ПЭО60–Н⁺ (2), ПЭО100–Н⁺ (3), ПЭО120–Н⁺ (4) и ПЭО160–Н⁺ (5). Давление газа 769 мм рт. ст. Сплошная линия — описание данных методом наименьших квадратов.

же плотности. Возможными причинами такого несоответствия являются отклонения формы иона от сферической при малой длине цепей ПЭО и зависимость плотности иона от N_m .

Когда T_{ion} намного выше температуры газа, $\Omega^{(0)}$ может быть неточным, поскольку поправочный член α не мал. Отклонение $\Omega^{(0)}$ от точного сечения столкновения Ω можно оценить, используя площадь поперечного сечения иона A , рассчитанную с помощью уравнений (8) и (9) из найденного в моделировании коэффициента сопротивления. Как отмечено в разделе Теория, площадь поперечного сечения A адекватно характеризует Ω .

Относительное отклонение $\Omega^{(0)}$ от A , которое по сути является оценкой поправочного коэффициента α , приведено на рис. 5. Точки данных для цепей ПЭО разной длины перекрываются, следовательно отклонение практически одинаково для всех исследованных ионов. Это свидетельствует о том, что оно в основном определяется эффективной температурой, т.е. энергией столкновения. Когда T_{ion} близка к температуре газа, отклонение $\Omega^{(0)}$ от A мало. С повышением температуры иона отклонение увеличивается и достигает примерно 6.4% при T_{ion} , равной 500 К. Отклонение $\Omega^{(0)}$ от A не превышает 2% при температуре иона ниже 350 К. Таким образом, $\Omega^{(0)}$ является достаточно точной оценкой сечения столкновения Ω , когда T_{ion} превышает температуру газа не более чем на

50 К. Данное условие можно выразить через скорость дрейфа как $v_d \leq 560$ м/с. Последнее получается из уравнения (6), в котором $\beta = 0$, в предположении, что $T_{eff}^{(0)} \approx T_{ion}$.

Размер и конформация ионов ПЭОН_m–Н⁺

В отличие от сечения столкновения размер моделируемых ионов увеличивается с ростом их температуры. Отсюда следует, что зависимость сечения столкновения от температуры иона (рис. 4) не связана с изменением размера иона. Изменение размера иона является небольшим (рис. 6). При повышении температуры иона от 300 до 475 К радиус инерции иона R_g увеличивается на 7.1–9.5%, а среднеквадратический радиус инерции R_g^2 — на 15–20%. Степень расширения выше для ионов с более короткой полимерной цепью.

Зависимость R_g^2 от числа звеньев в цепи ПЭО N_m хорошо согласуется со степенным законом. Показатель степени в нем составляет 0.702 ± 0.005 и 0.671 ± 0.006 при 300 и 475 К соответственно. При $T_{ion} = 475$ К показатель степени в пределах погрешности совпадает с показателем 2/3, ожидаемым для сферических ионов одинаковой плотности. При $T_{ion} = 300$ К он несколько превышает 2/3. Приведенные результаты указывают на

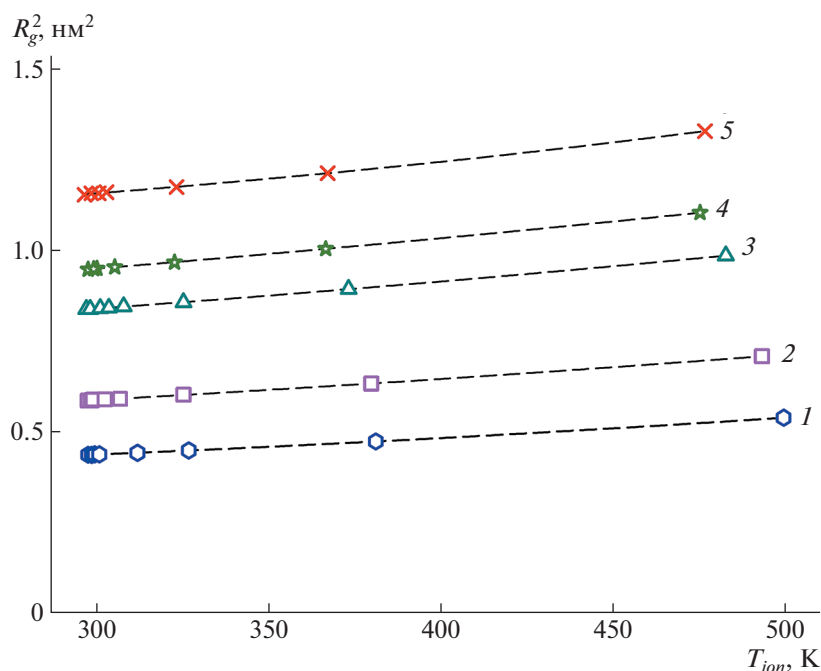


Рис. 6. Зависимость среднеквадратичного радиуса инерции цепи ПЭО от температуры иона T_{ion} для ПЭО40– H^+ (1), ПЭО60– H^+ (2), ПЭО100– H^+ (3), ПЭО120– H^+ (4) и ПЭО160– H^+ (5). Штриховые линии — описание данных методом наименьших квадратов.

то, что полимерная цепь иона $ПЭО N_m-H^+$ находится в глобулярном состоянии в условиях дрейфа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе моделируется поведение длинных однократно протонированных полиэтиленоксидов при дрейфе в гелии под действием электрического поля. Напряженность поля и давление газа изменяются в широких пределах. Как и ожидалось, получаемая в моделировании приведенная подвижность иона не зависит от давления газа и уменьшается с увеличением длины полимерной цепи. В качестве эффективной температуры, характеризующей энергию столкновений ион–газ, используется рассчитываемая в моделировании температура иона, отражающая его внутреннюю энергию. Это позволяет использовать первое приближение двухтемпературной кинетической теории (уравнение (5), где $\alpha = 0$) для расчета сечения столкновения ионов. Границы применимости данного приближения определяются сравнением сечения столкновения с площадью поперечного сечения иона, полученной из коэффициента сопротивления. Из сравнения следует, что ошибка в сечении столкновения не превышает 2% при скорости дрейфа не выше ~560 м/с. Когда скорость дрейфа мала, случайная диффузия ионов может внести ошибку в моделируемую скорость дрейфа и подвижность. При выбранных

условиях моделирования (когда минимальная скорость дрейфа равна ~25 м/с) средняя ошибка составляет около 3%. Ошибку можно уменьшить, увеличив время моделирования и повысив скорость дрейфа (т.е. увеличив напряженность поля). Время моделирования можно сократить, повысив давление газа и тем самым уменьшив время релаксации, необходимое для достижения стационарной скорости дрейфа. Наши расчеты показывают, что давление газа может быть увеличено до 4613 мм рт. ст. без явных изменений скорости моделируемого дрейфа.

В целом результаты настоящей работы демонстрируют возможность прямого моделирования дрейфа больших полимерных ионов. Они также характеризуют условия дрейфа, при которых рассчитываемая подвижность и поперечное сечение столкновения являются точными. Полученные результаты могут быть полезны для структурной интерпретации данных СИП для макромолекулярных ионов.

Расчеты проводили на суперкомпьютерах Института прикладной математики им. Келдыша РАН и Объединенного суперкомпьютерного центра РАН.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской Федерации при поддержке государственного бюджета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ehlert S., Walte A., Zimmermann R. *Anal. Chem.* 2013. V. 85. P. 11047.
2. Puton J., Namieśnik J. *Trends Anal. Chem.* 2016. V. 85. P. 10.
3. Armenta S., Esteve-Turrillasa F.A., Alcalàb M. *Anal. Methods*. 2020. V. 12. P. 1163 (x).
4. Hernández-Mesa M., Ropartz D., García-Campaña A.M., Rogniaux H., Dervilly-Pinel G., Le Bizec B. *Molecules*. 2019. V. 24. P. 2706.
5. O'Donnell R.M., Sun X., Harrington P. *Trends Anal. Chem.* 2008. V. 27. P. 44.
6. Lanucara F., Holman S.W., Gray C.J., Evers C.E. *Nature Chem.* 2014. V. 6. P. 281.
7. Duez Q., Hoyas S., Josse T., Cornil J., Gerbaux P., De Winter J. *Mass Spectrom. Rev.* 2021. e21745.
8. Karas M., Bachmann D., Bahr U., Hillenkamp F. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*. 1987. V. 78. P. 53.
9. Hillenkamp F., Peter-Katalinic J. *MALDI MS: A Practical Guide to Instrumentation, Methods and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
10. Fenn B., Mann M., Meng C.K., Wong S.F., Whitehouse C.M. *Science*. 1989. V. 246. P. 64.
11. Shvartsburg A.A. *Differential Ion Mobility Spectrometry*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 2009.
12. Prell J.S. *Compr. Anal. Chem.* 2019. V. 83. P. 1.
13. Lai R., Dodds E.D., Li H. *J. Chem. Phys.* 2018. V. 148. P. 064109.
14. McDaniel E.W., Mason E.A. *The Mobility and Diffusion of Ions in Gases*. Wiley, New York, 1973.
15. Mason E.A., McDaniel E.W. *Transport Properties of Ions in Gases*. Wiley, New York, 1988.
16. Viehland L.A., Mason E.A. *Ann. Phys.* 1978. V. 110. P. 287.
17. Viehland L.A., Mason E.A. *Ann. Phys.* 1975. V. 91. P. 499.
18. Larriba-Andaluz C., Prell J.S. *Int. Rev. Phys. Chem.* 2020. V. 39. P. 569.
19. Chen Y.-L., Collings B.A., Douglas D.J. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 1997. V. 8. P. 681.
20. Dubrovskii S.A., Balabaev N.K. *Polym. Sci., Ser. A*. 2021. V. 63. P. 891.
21. Kogan M.N. *Rarefied Gas Dynamics*. Springer Science+Business Media, New York, 1969.
22. Ashley H. *J. Aeronaut. Sci.* 1949. V. 16. P. 95.
23. Lemak A.S., Balabaev N.K. *Mol. Simul.* 1995. V. 15. P. 223.
24. Lemak A.S., Balabaev N.K. *J. Comput. Chem.* 1996. V. 17. P. 1685.
25. Hill J.R., Sauer J. *J. Phys. Chem.* 1995. V. 99. P. 9536.
26. Dubrovskii S.A., Balabaev N.K. *Polym. Sci., Ser. A*. 2018. V. 60. P. 404.
27. Johnsen R., Tosh R., Viehland L.A. *J. Chem. Phys.* 1990. V. 92. P. 7264.
28. Gidden J., Wyttenbach T., Jackson A.T., Scrivens J.H., Bowers M.T. *J. Am. Chem. Soc.* 2000. V. 122. P. 4692.
29. Bleiholder C., Johnson N.R., Contreras S., Wyttenbach T., Bowers M.T. *Anal. Chem.* 2015. V. 87. P. 7196.