

УДК 541.64:536.7

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ТИМОЛА НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЕГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ СМЕСИ С ЧАСТИЧНО КРИСТАЛЛИЧЕСКИМ ПОЛИМЕРОМ: ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И КИНЕТИКА ПРОЦЕССА

© 2022 г. А. В. Баско^{а,*}, Т. Н. Лебедева^а, М. Ю. Юров^а, К. В. Почивалов^а

^а Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук
153045 Иваново, ул. Академическая, 1, Россия

*e-mail: avb@isc-ras.ru

Поступила в редакцию 31.07.2021 г.

После доработки 06.09.2021 г.

Принята к публикации 30.09.2021 г.

Изучена кинетика высвобождения тимола из пленок полиэтиленоксида и полиэтилена низкой плотности толщиной 500 мкм, в которых тимол находится в одном из трех состояний: дисперсия мелких капелек, дисперсия мелких кристаллов в полимерной матрице, раствор в аморфных областях частично кристаллического полимера. Гравиметрическим методом установлено, что длительность полного высвобождения тимола из пленок в этих состояниях составляет 120, 240 и 780 ч соответственно. С помощью растровой электронной микроскопии показано, что при высвобождении тимола пленка полиэтиленоксида превращается из монолитной в пористую, а пленка полиэтилена — наоборот, из пористой в монолитную. Причины такого поведения обсуждаются на основе диаграмм состояния смесей полиэтиленоксид–тимол (впервые построена в данной работе оптическим методом) и полиэтилен низкой плотности–тимол. Полученные результаты демонстрируют роль физического состояния активного компонента при его контролируемом высвобождении из матрицы частично кристаллического полимера.

DOI: 10.31857/S2308112022010011

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время растет интерес исследователей к созданию функциональных материалов, в которых аморфный или частично кристаллический полимер выполняет роль матрицы-носителя активного (обычно низкомолекулярного) компонента. К таким материалам относятся антимикробные упаковочные пленки [1–7], а также системы доставки и пролонгированного высвобождения иммобилизованных в них лекарственных средств [8]: полимерные мицеллы [9–12], аморфные твердые дисперсии [13–15], пористые микросферы [16–18], волокна, содержащие активный компонент [19–23].

В значительной части исследований в качестве носителя активного компонента используются аморфные полимеры, такие как поливинилпирролидон [8, 24, 25] и полиметилметакрилат [8, 26]. Однако в последнее время все больше внимания уделяется биоразлагаемым частично кристаллическим полимерам [27], в частности полилактиду [8, 20, 21, 28], поли-ε-капролактону [8, 23, 29, 30], поли-3-гидроксибутирату [22, 31] и полиэтиленоксиду [8, 32–38].

Известно, что кинетика высвобождения активного компонента из подобного рода материалов зависит как от “внешних” (температура, природа и рН среды и т.д.), так и от “внутренних” (природа и физическое состояние компонентов смеси) факторов. При этом считается, что наилучшими с точки зрения высвобождения активного компонента эксплуатационными свойствами обладают композиции, в которых низкомолекулярный компонент не закристаллизован.

Влияние “внешних” факторов на кинетику высвобождения лекарственных средств из микросфер, пленок и волокон изучалось в работах [39, 40]. Влияние геометрических размеров образцов было исследовано в работах [22, 30].

Чтобы оценить влияние “внутренних” факторов, необходимо располагать диаграммами состояния бинарных смесей, которые дают информацию о состоянии компонентов смесей различного состава при разной температуре. Однако в научной периодике опубликовано незначительное количество работ, в которых для учета влияния физического состояния активного компонента на кинетику его высвобождения из смеси с

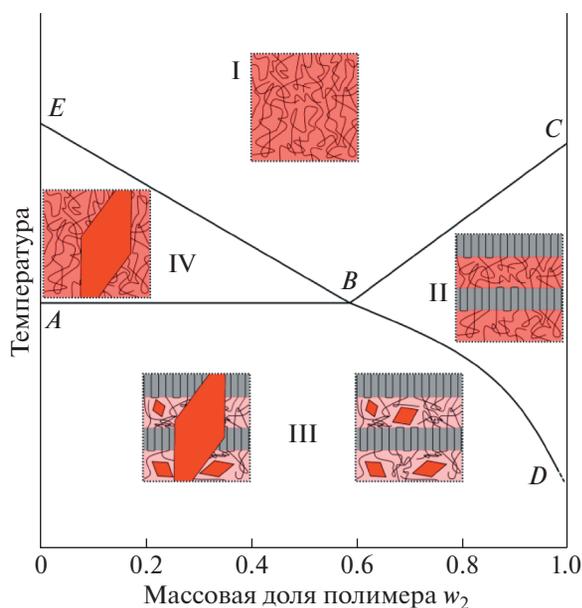


Рис. 1. Схематическое изображение диаграммы состояния смеси частично кристаллического полимера с низкомолекулярным кристаллическим веществом. На поле диаграммы изображены структуры, возникающие при охлаждении гомогенных смесей в различных областях температурно-концентрационного поля. Красные ромбы – кристаллы низкомолекулярного вещества; черные линии – макромолекулы полимера; серые области – ламеллярные кристаллиты полимера; окрашенные области – раствор низкомолекулярного вещества в расплаве полимера (выше линии *ABC*) или в аморфных областях полимера (ниже линии *ABC*). Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

частично кристаллическим полимером были построены диаграммы состояния.

В частности, в работе [36] методом оптической микроскопии в режиме нагревания были построены диаграммы состояния смесей ПЭО различной молекулярной массы (от 3.35×10^3 до 2×10^4) с фенофибратом и флурбипрофеном. Эти диаграммы трактовались как полный аналог диаграмм плавкости низкомолекулярных веществ с эвтектической точкой. В рамках такой трактовки предполагается, что под линиями ликвидуса жидкая смесь сосуществует с кристаллами компонента, которого в смеси больше, чем в эвтектике, а под линией солидуса сосуществуют кристаллы обоих компонентов. Иными словами, по мнению авторов, при комнатной температуре (ниже линии солидуса) смесь любого состава следует рассматривать как систему, в которой оба компонента находятся в кристаллическом состоянии и не взаимодействуют друг с другом.

В работах [33–35] была предпринята попытка учета взаимодействия компонентов в системе ПЭО–парацетамол. Так, в работе [35] с использо-

ванием параметра взаимодействия Флори–Хаггинса, рассчитанного из температур, принадлежащих линии ликвидуса низкомолекулярного компонента, была определена равновесная растворимость парацетамола в гипотетическом аморфном образце ПЭО при комнатной температуре, составившая 11.7 мас. %. Пересчет с учетом того, что при комнатной температуре степень кристалличности ПЭО ~80%, в предположении, что кристаллиты ПЭО действуют как инертный наполнитель, никак не участвуя в процессе растворения низкомолекулярного вещества, привел к растворимости, равной 2.3 мас. %.

Изучение термического поведения (фазового равновесия) в указанной смеси компонентов было выполнено в работах [33, 34]. В работе [33] методами оптической микроскопии, ДСК, а также по данным реологических и динамомеханических экспериментов была получена диаграмма состояния смеси ПЭО с парацетамолом. Эта диаграмма содержит три линии, отражающие зависимости температуры растворения парацетамола в расплаве полимера, температуры плавления и температуры стеклования полимера от концентрации лекарственного вещества. Не имея возможности построить температурную зависимость степени набухания частично кристаллического ПЭО в парацетамоле, авторы приняли, что при комнатной температуре растворимость лекарственного соединения в полимере составляет ~10 мас. %. Однако в более поздней работе [34] на основе данных по кристаллизации ПЭО в смесях различного состава она была снижена до ~1 мас. %.

Несоответствие полученных в различных работах величин, соответствующих переходу дисперсий от одного состояния к другому, является следствием того, что в цитируемых работах не исследовано набухание частично кристаллического полимера в низкомолекулярном компоненте при разной температуре. Если бы данный процесс был изучен, то на диаграмме состояния появилась бы еще одна пограничная линия, отражающая температурную зависимость степени набухания частично кристаллического полимера. Появление такой линии позволило бы однозначно определить физическое состояние низкомолекулярного компонента в его смеси с частично кристаллическим полимером любого состава при любой температуре. Разработанный нами ранее подход позволяет построить эту пограничную линию, и на всех полученных нами диаграммах состояния такая линия присутствует [41–47].

На рис. 1 приведена схема содержащей указанную линию диаграммы состояния смеси частично кристаллического полимера с низкомолекулярным кристаллическим веществом, температура плавления которого сопоставима с температурой плавления полимера. Подробное обсуждение

диаграмм состояния подобного типа и методики их построения можно найти в работах [45–47]. Здесь лишь отметим, что пограничная линия *BD* действительно позволяет отделить область II, в которой существуют растворы низкомолекулярного вещества в частично кристаллическом полимере (молекулярные дисперсии низкомолекулярного вещества в аморфных областях частично кристаллического полимера) от области III, в которой такие растворы сосуществуют с кристаллами низкомолекулярного вещества. Из схематического изображения структур видно, что переход в результате охлаждения находящихся правее точки *B* гомогенных смесей из области I в область II сопровождается возникновением ламелярных кристаллитов полимера по всему объему образца, а при последующем переходе в область III низкомолекулярное вещество кристаллизуется в ограниченных ламелярными кристаллитами объемах и, следовательно, размер возникающих кристаллов низкомолекулярного вещества не превышает линейные размеры (толщину) аморфных областей. В случае охлаждения смесей, находящихся левее точки *B*, часть низкомолекулярного вещества выкристаллизовывается из жидкости (раствора низкомолекулярного вещества в расплаве полимера) в условиях, не ограничивающих рост кристаллитов (область IV), размер которых достигает десятков и сотен микрометров, а при переходе в область III реализуется описанный выше сценарий кристаллизации.

Из анализа данных, приведенных на рис. 1 следует, что дополненная пограничной линией *BD* диаграмма состояния позволяет однозначно оценить, в каком состоянии находится низкомолекулярный компонент в смеси с частично кристаллическим полимером в той или иной температурно-концентрационной области и соответственно получить образцы с требуемым физическим состоянием компонентов смеси.

Цель настоящей работы – оценить влияние физического состояния низкомолекулярного вещества (моделирующего лекарственное соединение) в смеси с частично кристаллическим полимером на кинетику его высвобождения из смеси. Для достижения данной цели в качестве объектов исследования были выбраны смеси тимола с ПЭО и полиэтиленом низкой плотности. Хотя тимол не очень широко используется в медицинской практике [49, 50] (кроме как в пчеловодстве как противопаразитарное средство [51]), выбор его в качестве модельного лекарственного средства представляется нам перспективным по следующим причинам.

Во-первых, тимол обладает низкой растворимостью в воде, умеренной полярностью и не слишком высокой молекулярной массой, а значит, он подобен большинству биологически ак-

тивных веществ, проблема контролируемого высвобождения которых из различных носителей весьма актуальна.

Во-вторых, из-за значительной разницы между T_m и T_{cr} ($\sim 70^\circ\text{C}$) [41] из смеси фиксированного состава можно получить образцы, в которых диспергированный в полимерной матрице тимол будет находиться в аморфном (жидком) или кристаллическом состоянии. Это позволит оценить влияние агрегатного состояния тимола на кинетику его высвобождения из образца.

Выбор же ПЭО в качестве носителя обусловлен тем, что наряду с поли- ϵ -капролактоном и полилактидом он является одним из самых распространенных частично кристаллических полимеров, применяемых в биомедицине, а также тем, что, согласно результатам предварительных экспериментов, тимол имеет достаточно высокое сродство по отношению к ПЭО.

Второй исследуемый полимер – ПЭНП, по данным [41], напротив, обладает низким сродством к тимолу. Поскольку, как следует из этой работы, растворимость тимола в ПЭНП при комнатной температуре не превышает 0.5 мас. %, можно ожидать, что в образце, полученном из смеси, содержащей большее количество тимола, тимол будет находиться в отдельной фазе, диспергированной в полимерной матрице в виде мелких капель [44].

В рамках данной работы изучено термическое поведение смеси ПЭО с тимолом и изучена кинетика высвобождения тимола при комнатной температуре из образцов, полученных из смесей тимола с ПЭО и ПЭНП фиксированного состава.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объекты исследования

В работе использовали ПЭО со средневязкостной молекулярной массой $M_v = 2 \times 10^5$, плотностью 1.200 ± 0.001 г/см³ температурой плавления $T_m = 66.1 \pm 0.5^\circ\text{C}$ и степенью кристалличности $\alpha = 76.8\%$, приобретенный через каталог “Sigma-Aldrich”, ПЭНП марки 15803-020 (Общество с ограниченной ответственностью “Томскнефтехим”, Россия) со среднечисленной молекулярной массой 2.6×10^4 , дисперсностью 4.38, плотностью 0.915 ± 0.003 г/см³, $T_m = 111.6 \pm 0.4^\circ\text{C}$ и степенью кристалличности 42.1%, а также тимол (2-изопропил-5-метилфенол) (99%) фирмы “Acros Organics” с температурой плавления $T_m = 49.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Данные о молекулярной массе были взяты от производителя, плотность оценивали пикнометрически, температуру плавления ПЭО определяли методом ДСК по максимуму эндотермического пика при скорости нагревания 5 град/мин на приборе “Mettler-Toledo DSC823e/400”, а степень

кристалличности рассчитывали из данных ДСК по уравнению

$$\alpha = \Delta H_m / \Delta H_m^{100\%},$$

где ΔH_m – теплота плавления, $\Delta H_m^{100\%} = 214$ Дж/г [52] – теплота плавления гипотетического образца со степенью кристалличности 100%.

Характеристики ПЭНП были определены в работе [43].

Изучение термического поведения смесей ПЭО с тимолом

Термическое поведение смесей ПЭО с тимолом изучали с помощью детально описанного ранее [53] оптического метода, позволяющего построить диаграмму состояния, дополненную пограничной линией, отражающей зависимость степени набухания ПЭО в тимоле. Метод заключается в визуальном наблюдении за состоянием бинарной системы (монокристаллический пруток ПЭО, тимол) помещенной в стеклянную запаянную ампулу при ступенчатом повышении температуры. Он основан на различии коэффициентов преломления компонентов и позволяет с точностью $\pm 0.5^\circ\text{C}$ определять температуру, при которой состояние исходной системы претерпевает качественное изменение при ее нагревании.

Получение пленок из смесей тимола с ПЭО и ПЭНП

Методика получения пленочных образцов для изучения кинетики высвобождения из них тимола заключается в следующем. Гомогенные смеси тимола с ПЭО и тимола с ПЭНП одинакового состава приготавливали в герметично закрытых бюксах, размещенных в термощкафу при 100 и 150°C соответственно, в течение 3 ч. Образцы в виде пленок получали путем прессования смесей между стекол с фиксированным зазором при указанных выше температурах. После прессования образцы вместе со стеклами охлаждали на воздухе до комнатной температуры и извлекали. Часть отпрессованных из смеси ПЭНП с тимолом образцов охлаждали в морозильной камере до -40°C и выдерживали при этой температуре в течение 4 ч с целью перевода выделившегося в полимерной матрице в виде мелких капель тимола из аморфного (жидкого) в кристаллическое состояние.

Изучение кинетики высвобождения тимола из пленок

Кинетику высвобождения тимола из пленок изучали гравиметрическим методом. Метод заключается во взвешивании через определенные промежутки времени пленочных образцов, размещенных на бумажной подложке в вытяжном шкафу при комнатной температуре. Эксперимен-

ты заканчивали в момент, когда масса образца становилась постоянной. Массовую долю высвободившегося тимола рассчитывали по соотношению

$$Q = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_k},$$

в котором m_0 , m_t и m_k – масса образца до эксперимента, в текущий и конечный момент времени соответственно.

Достоверность найденных значений длительности полного высвобождения тимола оценивали следующим образом. Образцы после экспериментов погружали в большой объем изопропанола (модуль ванны 1 : 100) и выдерживали в нем 24 ч с целью экстракции оставшегося в образце тимола. После освобождения образцов от изопропанола путем термостатирования при 40°C в течение 4 ч определяли их массу. Отсутствие уменьшения массы образца, не подвергнувшегося обработке в изопропаноле, являлось критерием корректности определения длительности процесса высвобождения тимола из образца.

Исследование структуры образцов

Морфологию поверхности скола пленок исследовали с помощью растрового электронного микроскопа “Quattro S” (“Thermo Fischer Scientific”) при ускоряющем напряжении в 1 кВ. Сколы образцов, освобожденных от тимола в процессе кинетических экспериментов, получали в среде жидкого азота. Поверхность скола анализировали без предварительного напыления на него проводящего слоя

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Термическое поведение смесей ПЭО с тимолом

Применительно к обсуждаемой системе оптический метод позволяет зафиксировать четыре события, отражающие качественное изменение ее состояния при нагревании от 5°C. В области составов, обогащенных полимером, при нагревании последовательно фиксируются два события: 1) исчезновение кристаллов тимола в результате растворения в ПЭО и 2) превращение опалесцирующего монокристаллического образца ПЭО в оптически прозрачную смесь компонентов. В области составов, обогащенных тимолом, также фиксируются два события: 3) появление в результате растворения тимола в ПЭО прозрачной жидкой фазы, которая сосуществует с кристаллами тимола, и 4) превращение этой двухфазной системы в однофазную оптически прозрачную жидкость вследствие растворения кристаллов тимола в жидкости. На приведенной на рис. 2 диаграмме состояния пограничные линии *BD*, *BC*, *AB* и *EB* построены по зафиксированным для смесей раз-

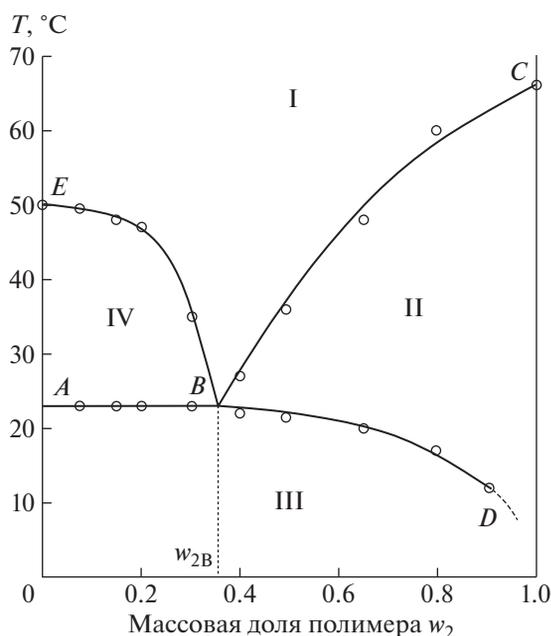


Рис. 2. Диаграмма состояния смеси ПЭО с тимолом. Пояснения в тексте.

личного состава значениям температуры, отвечающим событиям 1, 2, 3 и 4 соответственно. Диаграмма состояния смеси ПЭО с тимолом подобна детально обсужденным в работах [45–47] диаграммам состояния смесей полиолефинов с 1,2,4,5-тетрахлорбензолом и камфорой. В связи с этим в настоящей работе обсудим только наиболее принципиальные особенности ее топологии.

На рис. 2 видно, что указанная диаграмма действительно содержит обсужденную во введении дополнительную пограничную линию BD , соответствующую температурной зависимости степени набухания ПЭО в тимоле. В присутствии этой линии диаграмма состояния имеет следующий термодинамический смысл. Линия ABC отражает зависимость температуры плавления последних не связанных между собой проходными цепями кристаллитов ПЭО от количества содержащегося в исходной системе тимола. Линия EBD – зависимость температуры растворения кристаллов тимола в расплаве ПЭО, содержащем тимол (на участке EB), и в аморфных областях ПЭО (на участке BD) от состава исходной смеси. Данные линии ограничивают на диаграмме состояния четыре области: равновесную область однофазных гомогенных молекулярных смесей тимола и расплава ПЭО – область I; неравновесную область растворов тимола в частично кристаллическом ПЭО (область набухших образцов ПЭО – метастабильных гелей с узлами сетки межмолекулярных связей в виде кристаллитов ПЭО) – область II; неравновесную область, в которой сосуществуют кристаллы тимола и указанные выше гели – об-

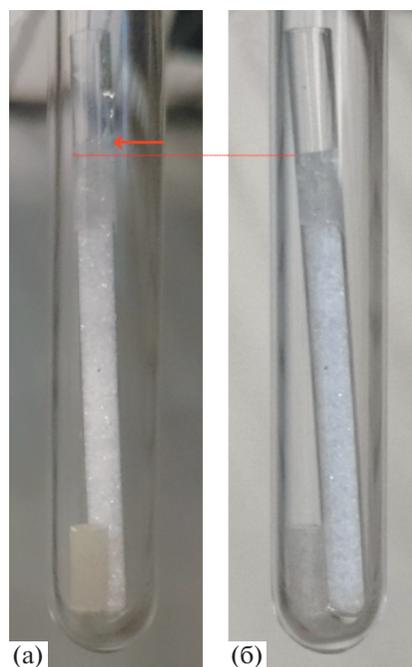


Рис. 3. Фотографии смеси ПЭО с тимолом, приготовленной в отсутствии прямого контакта между компонентами. а – сразу после приготовления, б – после выдержки при 23°C в течение 3.5 месяца. Содержание полимера в смеси 20 мас. %.

ласть III; равновесную область, в которой сосуществуют две фазы: кристаллы тимола и его раствор в расплаве ПЭО – область IV.

Здесь важно с феноменологической точки зрения обратить внимание на следующий аспект. В работах [45, 47, 54] было показано, что растворение легко сублимирующихся кристаллических веществ в твердых полиолефинах (под линией ABD) реализуется по парофазному механизму. Поскольку давление насыщенных паров тимола (3.9 Па при 25°C [55]) более, чем в 1000 раз меньше давления насыщенных паров камфоры (4400 Па при 100°C [55]) при температурах, близких к температурам, соответствующим линии AB (в области III), был сделан вывод о том, что только парофазный механизм не способен обеспечить исчерпывающее растворение тимола в частично кристаллическом ПЭО за время оптического эксперимента, которое не превышало 5 суток.

Для подтверждения справедливости этого вывода были выполнены специальные эксперименты со смесями, содержащими 20 мас. % ПЭО, при температуре, соответствующей линии AB . Эксперименты проводили в отсутствие прямого контакта кристаллов тимола с образцом ПЭО, размещая тимол в дополнительной микропробирке, помещенной в общую запаиваемую ампулу, и при прямом контакте. Результаты экспериментов иллюстрируют фотографии на рис. 3 и 4 соответственно. На рис. 3 видно, что выдержка при 23°C

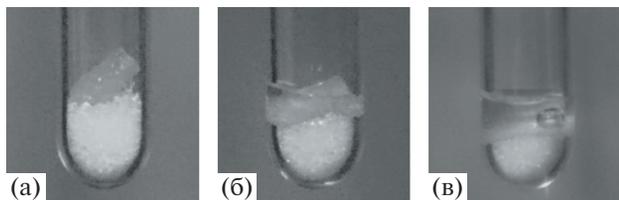


Рис. 4. Фотографии смеси ПЭО с тимолом, содержащей 20 мас. % ПЭО, полученные сразу после приготовления (а) и после выдержки при 23°C в течение 24 (б) и 48 ч (в).

смеси, в которой отсутствует прямой контакт между компонентами, даже в течение 3.5 месяцев не приводит к значительному уменьшению количества тимола в микропробирке. При этом сколь-нибудь значительного изменения размеров образца ПЭО и интенсивности его опалесценции не наблюдается. Напротив, при непосредственном контакте ПЭО с тимолом уже через 24 ч образец полимера полностью аморфизуется по краям (рис. 4б), оставаясь опалесцирующим в центре, а через 48 ч теряет форму и превращается в оптически прозрачную жидкость, что соответствует описанному выше событию 3. Последующее нагревание смеси до температуры, находящейся на линии *EB* (рис. 2), приводит к растворению оставшихся кристаллов тимола в жидкости и образованию гомогенной молекулярной смеси компонентов (событие 4). Анализ этих данных позволил заключить, что в обсуждаемой смеси при контакте компонентов реализуется преимущественно прямое растворение кристаллов низкомолекулярного вещества в частично кристаллическом полимере.

Природу такого механизма растворения тимола в частично кристаллическом полимере можно понять, если учесть, что на поверхности образца частично кристаллического полимера, как и в его объеме, чередуются области с различным порядком в расположении звеньев (аморфные и кристаллические области). Аморфные области, в которых подвижность макромолекул достаточно высока, по отношению к приведенному с ними в контакт кристаллическому веществу действуют по сути как обычная низкомолекулярная жидкость, как бы “смывая” с поверхности кристалла отдельные молекулы.

Изложенное позволяет объяснить, почему при соответствующей линии *AB* температуре сначала на поверхности образца возникает тонкий прозрачный слой, а затем он увеличивается в размере за счет перемещения границы к центру образца.

Растворение тимола в граничном слое сопровождается повышением давления набухания, вызывающим постепенную аморфизацию полимера (уменьшение степени кристалличности) в резуль-

тате роста напряжений в соединяющих кристаллиты проходных цепях [56, 57]. При достижении некоторой критической концентрации тимола в данном слое полимер в нем полностью аморфизуется, а сам слой превращается в раствор тимола в расплаве полимера, т.е. с точки зрения агрегатного состояния – в жидкость. Критическая концентрация тимола, как следует из диаграммы состояния (рис. 2), равна $(1 - w_{2B})$. Дальнейшее растворение кристаллов тимола происходит уже в этой жидкости. Причем скорость растворения тимола в жидкости при данной температуре не превышает скорость его диффузии к еще не аморфизованному центру образца, что поддерживает концентрацию в растущем прозрачном слое постоянной и, следовательно, равной $(1 - w_{2B})$. В итоге при этой температуре образуется двухфазная система, состоящая из раствора в расплаве полимера фиксированного состава и кристаллов тимола, дальнейшее нагревание которой, как было указано выше, приводит к получению гомогенной молекулярной смеси компонентов.

Анализ диаграммы состояния ПЭО с тимолом позволил заключить следующее.

Если учесть, что над линией *EBD* существуют только растворы тимола в полимере, то становится очевидным, что при любом соотношении компонентов полимер является растворителем, а тимол – растворяемым веществом.

Поскольку в области III происходит односторонняя диффузия молекул тимола в объем ПЭО (явление осмоса), правомерно утверждать, что в данной области устанавливается осмотическое равновесие. Следовательно, отражающая такое равновесие линия *BD* не является фазовой линией.

Линия *ABC* также не является фазовой, так как на участке *AB* отделяет неравновесную область III от равновесной области IV, а на участке *BC* – неравновесную область II от равновесной области I.

Пограничные линии *BC* и *BD* ограничивают на диаграмме состояния область существования растворов низкомолекулярного компонента в частично кристаллическом полимере – метастабильных гелей (набухших частично кристаллических полимеров), узлами сетки которых служат кристаллиты.

Из построенной в условиях, близких к равновесным, диаграммы состояния следует, что при комнатной температуре такие гели существуют в области составов $0.5 < w_2 < 1$. Это означает, что в указанной области составов при комнатной температуре низкомолекулярный компонент (тимол) находится в полимерной матрице в растворенном состоянии.

Из анализа опубликованной нами в работе [41] диаграммы состояния смеси ПЭО с тимолом

следует, что образец, в котором тимол будет находиться в другом физическом состоянии (в виде отдельной жидкой фазы, диспергированной в виде мелких капель в полимерной матрице, практически не содержащей растворенный тимол), можно получить в результате охлаждения от гомогенного состояния до комнатной температуры смесей ПЭНП с тимолом.

Учитывая, что для кристаллизации тимола требуется переохлаждение его расплава на $\sim 70^\circ\text{C}$ (приблизительно до -20°C) [41], очевидно, что из гомогенной смеси ПЭНП с тимолом, охлажденной до -40°C , можно получить образец, в котором тимол будет находиться в еще одном физическом состоянии: в виде дисперсии мелких кристаллов в полимерной матрице.

С учетом изложенного для изучения кинетики высвобождения тимола нами были получены по описанной в экспериментальной части методике три образца пленок: один из смесей ПЭО с тимолом и два из смесей ПЭНП с тимолом, содержащих 20 мас. % тимола.

Кинетика высвобождения тимола из полимерных пленок

Результаты выполненных при комнатной температуре на воздухе экспериментов по высвобождению тимола из пленок ПЭНП, в которых тимол находится в различном физическом состоянии приведены на рис. 5. Видно, что быстрее всего тимол высвобождается из пленочного образца, в котором жидкий тимол диспергирован в виде мелких капель в объеме полимерной матрицы, практически не содержащей (менее 0.5 мас. %) растворенного тимола (кривая 1). Перевод тимола в кристаллическое состояние за счет охлаждения такого образца до -40°C приводит, как и следовало ожидать, к увеличению длительности полного высвобождения тимола из пленки (кривая 2).

Длительность процесса высвобождения кристаллов тимола из пленок увеличивается, очевидно, еще по одной причине. Известно [44], что при охлаждении гомогенных смесей исследуемого состава в полимерной матрице образуются в результате микрофазового распада геля (в области III на рис. 2) как закрытые, так и открытые (проходные) соединенные друг с другом поры. Если тимол в этих порах находится в жидком состоянии, то из закрытых пор он высвобождается в окружающую среду за счет диффузии через стенки полимерной матрицы и последующего испарения с поверхности образца, а из открытых пор — за счет капиллярного течения по ним и последующего испарения с занимаемой ими площади на поверхности пленки.

Подтверждением справедливости такого сценария высвобождения жидкого тимола из пленок служит существование на их поверхности тонко-

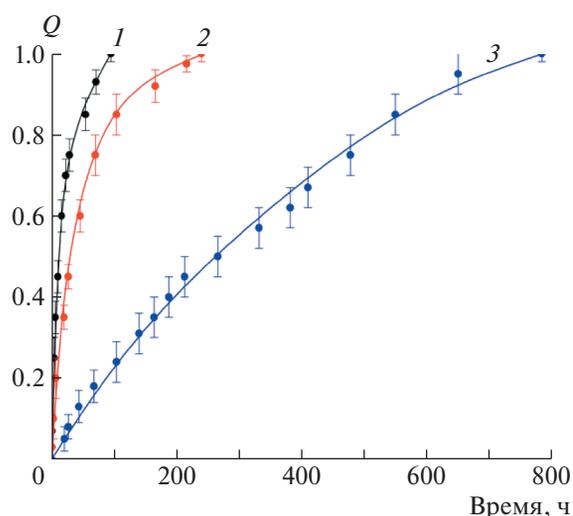


Рис. 5. Зависимость от времени массовой доли тимола, высвободившегося из образцов, полученных из смесей ПЭНП с тимолом (1, 2) и ПЭО с тимолом (3). Содержание полимера в смеси 80 мас. %. Пояснения в тексте.

го слоя жидкости в начальном периоде процесса. Следовательно, лимитирующей стадией процесса высвобождения тимола в этом периоде является не диффузия, а испарение вышедшей на поверхность низкомолекулярной жидкости.

Когда тимол в пористом образце находится в кристаллическом состоянии, его высвобождение реализуется только за счет сублимации из открытых пор и диффузии через стенки полимерной матрицы с последующим испарением с поверхности образца. Понятно, что отсутствие в такой ситуации возможности капиллярного течения приводит к увеличению длительности процесса высвобождения тимола.

Самым длительным (~ 780 ч) является процесс высвобождения растворенного в аморфных областях полимера тимола из образца, полученного из смеси ПЭО с тимолом (кривая 3). Это связано, как следует из диаграмм состояния смесей ПЭО с тимолом (рис. 2) и ПЭНП с тимолом [41], с более высоким термодинамическим сродством компонентов в первой системе. Действительно, чем больше термодинамическое сродство, тем сильнее межмолекулярные (нековалентные [58]) взаимодействия между компонентами, и, следовательно, меньше движущая сила процесса высвобождения низкомолекулярного компонента (разность химических потенциалов тимола в парах над поверхностью образца и в полимерной матрице). Другими причинами увеличения длительности процесса высвобождения тимола из его смеси с ПЭО являются отсутствие возможности выделения тимола из собственной фазы путем испарения (сублимации) или за счет капил-

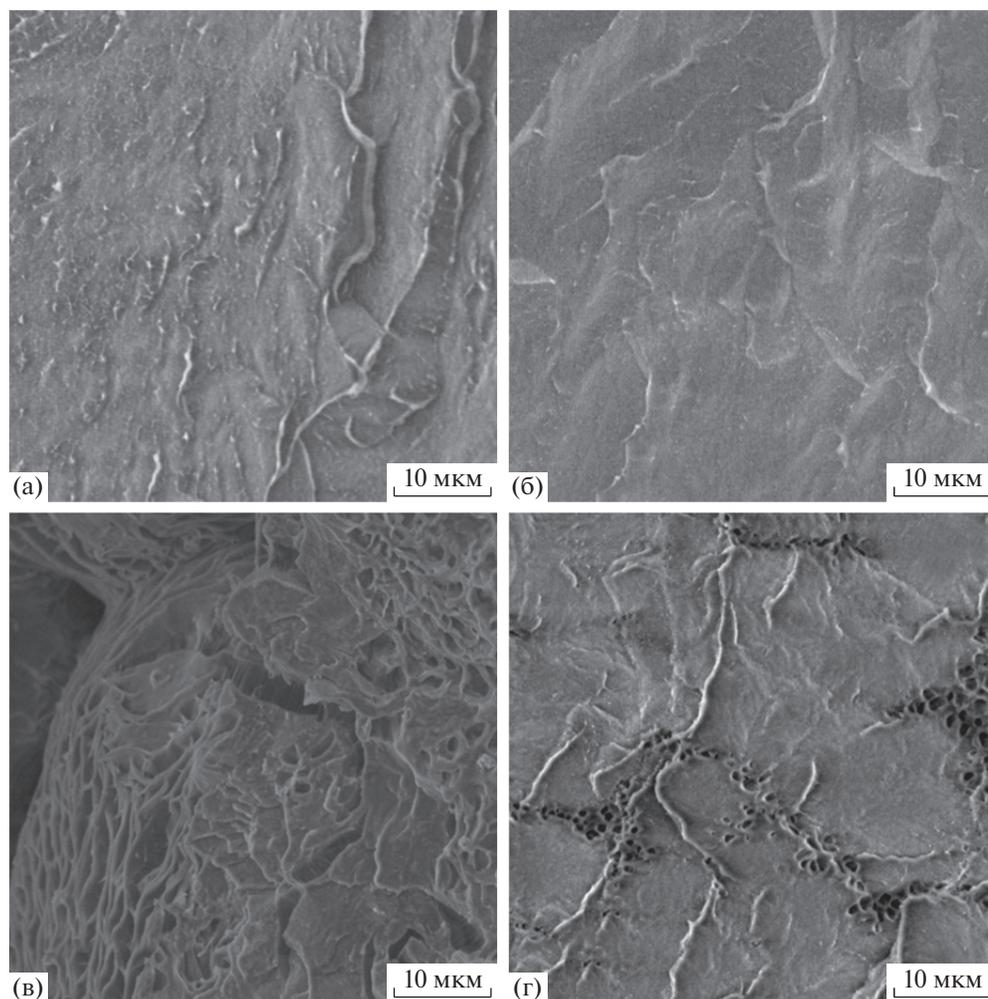


Рис. 6. Электронно-микроскопические снимки поверхности скола освобожденных от тимолола на воздухе пленок, полученных из смеси ПЭНП с тимололом, охлажденной до комнатной температуры (а); из смеси ПЭНП с тимололом, охлажденной для кристаллизации тимолола до -40°C (б); смеси ПЭО с тимололом, охлажденной до комнатной температуры (в). г – снимок охлажденной до комнатной температуры смеси ПЭНП с тимололом, из которой тимолол удаляли путем экстракции изопропанолом в течение 24 ч и последующей сушки. Массовая доля полимера в исходных смесях 80%.

лярного течения и большее, чем в ПЭНП, количество кристаллитов в ПЭО, представляющих собой, как известно [22], непроницаемые препятствия для диффузии тимолола.

Структура пленок

На рис. 6 представлены электронно-микроскопические изображения структуры скола пленок, полученных из содержащих 80 мас. % полимера смесей тимолола с ПЭНП (рис. 6а, 6б) и тимолола с ПЭО (рис. 6в), после полного высвобождения из них тимолола. Видно, что освобожденные от тимолола пленки из ПЭНП характеризуются монолитной структурой (рис. 6а, 6б), тогда как до удаления тимолола они представляли собой дисперсии мелких кристаллов или капель тимолола в полимерной матрице (т.е. содержали за-

полненные тимололом поры) [44]. Освобожденная же от тимолола пленка из ПЭО, напротив, содержит хорошо заметные поры (рис. 6в), которые, судя по диаграмме (рис. 2, область II), отсутствовали в образце до удаления из него тимолола.

На наш взгляд, такую необычную ситуацию можно объяснить следующим образом. Постепенное высвобождение тимолола из диспергированных в аморфных областях ПЭНП мелких капель или кристаллов сопровождается схлопыванием пор в результате заполнения освобождающегося объема проходными цепями, петлями и свободными концами макромолекул, стремящихся изменить свою конформацию для повышения энтропии и понижения напряженности. Из-за более высокой, чем у ПЭНП, степени кристалличности ПЭО в смеси с тимололом (~ 40 и

~75% соответственно) набор возможных конформаций находящихся в аморфных областях ПЭО проходных цепей, петель и свободных концов существенно меньше. Следовательно, изменения конформаций макромолекул, необходимые для схлопывания возникающих в процессе высвобождения тимола пустот, в ПЭО оказываются невозможными без разрушения кристаллитов, ограничивающих конформационный набор.

Более того, высвобождение тимола из пленок ПЭО приводит к увеличению степени кристалличности и к еще большему сокращению набора возможных конформаций фрагментов макромолекул, находящихся в аморфных областях. Именно по этой причине в образцах ПЭО после высвобождения тимола возникают поры. Также следует отметить, что часть пор в образце, полученном из смеси ПЭО с тимолом, может быть результатом усадки, вызываемой особенностями кристаллизации ПЭО.

Изложенные выше представления об изменении структуры смеси ПЭНП–тимол в процессе высвобождения тимола подтверждаются результатами экспериментов по быстрому удалению тимола из образца путем его экстрагирования в изопропанол. Сразу после экстракции тимола образец содержит поры (рис. 6г). Однако после выдержки образца при комнатной температуре в течение времени, равного времени полного высвобождения тимола из образца в кинетическом эксперименте (~120 ч), образец также монолитизируется.

Таким образом, высвобождение тимола во всех случаях реализуется по диффузионному механизму, который может быть ускорен релаксационными процессами, приводящими к схлопыванию пор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе впервые получена полная диаграмма состояния смеси ПЭО с тимолом. Диаграмма содержит дополнительную пограничную линию *BD*, отражающую зависимость степени набухания ПЭО в тимоле от температуры. Эта линия расположена ниже температуры плавления тимола и вместе с линией *BC* ограничивает область существования метастабильных гелей, узлами сетки которых являются кристаллиты, — область растворов тимола в аморфных областях частично кристаллического полимера. Анализ топологии этой и построенной ранее [41] диаграммы состояния ПЭНП с тимолом позволил определить условия, обеспечивающие получение из указанных смесей пленочных образцов, отличающихся тем, что низкомолекулярный компонент в них находится в трех различных физических состояниях: либо в виде дисперсии капель или кристаллов ти-

мола в частично кристаллической полимерной матрице, либо в растворенном состоянии в аморфных областях частично кристаллического полимера. С учетом этих условий первые два образца были получены из смесей ПЭНП с тимолом, а третий — из смеси ПЭО с тимолом.

В результате изучения гравиметрическим методом кинетики высвобождения тимола из находящихся при комнатной температуре в вытяжном шкафу образцов установлено, что длительность данного процесса увеличивается при изменении физического состояния тимола в пленках от жидкого (~120 ч) к кристаллическому (~240 ч) и к растворенному (~780 ч). Сформулированы представления о причинах разной длительности высвобождения тимола из различных образцов пленок. С помощью электронной микроскопии изучены структуры пленочных образцов после высвобождения из них в условиях кинетических экспериментов тимола. Показано, что в случае пленок, полученных из смесей ПЭНП с тимолом, структура пленок трансформируется от структуры, характерной для капиллярно-пористого тела, поры которого заполнены тимолом, а матрицей является ПЭНП, к монолитной, а в случае пленок, приготовленных из смесей ПЭО с тимолом, — от монолитной к пористой.

Полученные результаты проясняют влияние физического состояния лекарственного вещества в полимерной матрице на кинетику его высвобождения из матрицы и могут быть использованы при разработке новых средств доставки и контролируемого высвобождения лекарственных препаратов.

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования “Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований” за возможность использования необходимого оборудования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 19-33-90008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cha D.S., Chinnan M.S.* // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2004. V. 44. № 4. P. 223.
2. *Cran M.J., Rupika L.A.S., Sonneveld K., Miltz J., Bigger S.W.* // J. Food Sci. 2010. V. 75. № 2. P. E126.
3. *Wang L.F., Rhim J.W.* // LWT. 2016. V. 74. P. 338.
4. *Llana-Ruiz-Cabello M., Pichardo S., Bermudez J.M., Baños A., Ariza J.J., Guillamón E., Ausejo S., Cameán A.M.* // Food Addit Contam A. 2018. V. 35. № 4. P. 783.
5. *Arfat Y.A., Ahmed J., Ejaz M., Mullah M.* // Int. J. Biol. Macromol. 2018. V. 107. P. 194.

6. *Suwanamornlert P., Kerddonfag N., Sane A., Chinsirikul W., Zhou W., Chonhenchob V.* // Food Packag. Shelf Life. 2020. V. 25. P. 100515.
7. *Qin Y., Li W., Liu D., Yuan M., Li L.* // Prog. Org. Coat. 2017. V. 103. P. 76.
8. *Englert C., Brendel J.C., Majdanski T.C., Yildirim T., Schubert S., Gottschaldt M., Windhab N. Schubert U.S.* // Prog. Polym. Sci. 2018. V. 87. P. 107.
9. *Aliabadi H.M., Lavasanifar A.* // Expert Opin. Drug Deliv. 2006. V. 3. № 1. P. 139.
10. *Kim J.O., Nukolova N.V., Oberoi H.S., Kabanov A.V., Bronich T.K.* // Polymer Science A. 2009. V. 51. № 6. P. 708.
11. *Zhou Q., Zhang L., Yang T., Wu H.* // Int. J. Nanomedicine. 2018. V. 13. P. 2921.
12. *Ghezzi M., Pescina S., Padula C., Santi P., Del Favero E., Cantù L., Nicoli S.* // J. Control. Release. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.031>
13. *Rumondor A.C., Ivanisevic I., Bates S., Alonzo D.E., Taylor L.S.* // Pharm. Res. 2009. V. 26. № 11. P. 2523.
14. *Wilson V., Lou X., Osterling D.J., Stolarik D.F., Jenkins G., Gao W., Zhang G.G.Z., Taylor L.S.* // J. Control. Release. 2018. V. 292. P. 172.
15. *Baghel S., Cathcart H., O'Reilly N.J.* // J. Pharm. Sci. 2016. V. 105. № 9. P. 2527.
16. *Cai Y., Chen Y., Hong X., Liu Z., Yuan W.* // Int. J. Nanomedicine. 2013. V. 8. P. 1111.
17. *Dastidar D.G., Saha S., Chowdhury M.* // Int. J. Pharm. 2018. V. 548. № 1. P. 34.
18. *Go D.P., Harvie D.J., Tirtaatmadja N., Gras S.L., O'Connor A.J.* // Part. Part. Syst. Charact. 2014. V. 31. № 6. P. 685.
19. *Kenawy E.R., Bowlin G.L., Mansfield K., Layman J., Simpson D.G., Sanders E.H., Wnek, G.E.* // J. Control. Release. 2002. V. 81. № 1–2. P. 57.
20. *Honarbaksh S., Pourdeyhimi B.* // J. Mater. Sci. 2011. V. 46. № 9. P. 2874.
21. *Zeng J., Yang L., Liang Q., Zhang X., Guan H., Xu X., Chen X., Jing X.* // J. Control. Release. 2005. V. 105. № 1–2. P. 43.
22. *Jordanskii A.L., Ol'khov A.A., Karpova S.G., Kucherenko E.L., Kosenko R.Y., Rogovina S.Z., Chalykh A.E., Berlin A.A.* // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 3. P. 343.
23. *Zamani M., Morshed M., Varshosaz J., Jannesari M.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2010. V. 75. № 2. P. 179.
24. *Karavas E., Ktistis G., Xenakis A., Georarakis E.* // Drug Dev. Ind. Pharm. 2005. V. 31. № 6. P. 473.
25. *Jelić D., Liavitskaya T., Vyazovkin S.* // Thermochim. Acta. 2019. V. 676. P. 172.
26. *Bettencourt A., Almeida A.J.* // J. Microencapsul. 2012. V. 29. № 4. P. 353.
27. *Van Duong T., Van den Mooter G.* // Expert Opin. Drug Del. 2016. V. 13. № 11. P. 1583.
28. *Romero-Cano M.S., Vincent B.* // J. Control. Release. 2002. V. 82. № 1. P. 127.
29. *Shpigel T., Cohen Taguri G., Lewitus D.Y.* // J. Appl. Polym. Sci. 2019. V. 136. № 6. P. 47227.
30. *Niyom Y., Phakkeeree T., Flood A., Crespy D.* // J. Colloid Interface Sci. 2019. V. 550. P. 139.
31. *Sosa-Hernández J.E., Villalba-Rodríguez A.M., Romero-Castillo K.D., Zavala-Yoe R., Bilal M., Ramirez-Mendoza R.A., Parra-Saldivar R., Iqbal H.M.* // Polym. Eng. Sci. 2020. V. 60. № 8. P. 1760.
32. *Shi N.Q., Lei Y.S., Song L.M., Yao J., Zhang X.B., Wang X.L.* // Powder Technol. 2013. V. 247. P. 211.
33. *Yang M., Wang P., Suwardie H., Gogos C.* // Int. J. Pharm. 2011. V. 403. № 1–2. P. 83.
34. *Yang M., Gogos C.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2013. V. 85. № 3. P. 889.
35. *Yang M., Wang P., Gogos C.* // Drug Del. Ind. Pharm. 2013. V. 39 № 1. P. 102.
36. *Vippagunta S.R., Wang Z., Hornung S., Krill S.L.* // J. Pharm. Sci. 2007. V. 96. № 2. P. 294.
37. *Baird J.A., Taylor L.S.* // Pharm. Dev. Technol. 2011. V. 16. № 3. P. 201.
38. *Zhu Q., Taylor L.S., Harris M.T.* // Molec. Pharm. 2010. V. 7. № 4. P. 1291.
39. *Holder S.J., Woodward G., McKenzie B., Sommerdijk N.A.* // RSC Adv. 2014. V. 4. № 50. P. 26354.
40. *Manatunga D.C., de Silva, R.M., de Silva K.N., de Silva N., Bhandari S., Yap Y.K., Costha N.P.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2017. V. 117. P. 29.
41. *Pochivalov K.V., Basko A.V., Lebedeva T.N., Antina L.A., Golovanov R.Y., Artemov V.V., Ezhov A.A., Kudryavtsev Y.V.* // Thermochim. Acta. 2018. V. 659. P. 113.
42. *Ilyasova A.N., Shandryuk G.A., Kudryavtsev Ya.V., Lebedeva T.N., Lutovac M., Pochivalov K.V.* // Polymer Science A. 2016 V. 58. № 6. P. 1017.
43. *Pochivalov K.V., Basko A.V., Shilov A.N., Lebedeva T.N., Ilyasova A.V., Shandryuk G.A., Kudryavtsev Y.V.* // Thermochim. Acta. 2018. V. 669. P. 45.
44. *Pochivalov K.V., Basko A.V., Lebedeva T.N., Ilyasova A.N., Yurov M.Y., Golovanov R.Y., Artemov V.V., Volkov V.V., Ezhov A.A., Volkov A.V., Kudryavtsev Y.V.* // Mat. Today Comm. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102558>
45. *Pochivalov K.V., Basko A.V., Lebedeva T.N., Ilyasova A.N., Golovanov R.Y., Yurov M.Y., Shandryuk G.A., Artemov V.V., Ezhov A.A., Kudryavtsev Y.V.* // J. Phys. Chem. B. 2019. V. 123. P. 10533.
46. *Basko A.V., Pochivalov K.V., Chalykh T.I., Shandryuk G.A., Ezhov A.A., Artemov V.V., Kudryavtsev Y.V.* // Thermochim. Acta. 2020. V. 690. P. 178671.
47. *Pochivalov K.V., Basko A.V., Denisova Y.I., Shandryuk G.A., Ezhov A.A., Artemov V.V., Kudryavtsev Y.V.* // J. Therm. Anal. Calorim. 2019. V. 138. P. 2481.
48. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology. 2 ed. (the "Gold Book"). Compiled by A.D. McNaught, A. Wilkinson. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997.

49. *Miladi H., Zmantar T., Kouidhi B., Al Qurashi Y.M.A., Bakhrouf A., Chaabouni Y., Mahdouani K., Chaieb K.* // *Microb. Pathog.* 2017. V. 112. P. 156.
50. *Islam M.T., Khalipha A.B., Bagchi R., Mondal M., Smrity S.Z., Uddin S.J., Shilpi J.A., Rouf R.* // *IUBMB life.* 2019. V. 71. № 1. P. 9.
51. *Colin T., Lim M.Y., Quarrell S.R., Allen G.R., Barron A.B.* // *Apidologie.* 2019. V. 50. № 2. P. 141.
52. *Sánchez-Soto P., Ginés J., Arias M., Novák C., Ruiz-Conde A.* // *J. Therm. Anal. Calor.* 2002. V. 67. № 1. P. 189.
53. *Pochivalov K.V., Vyalova A.N., Golovanov R.Y., Mizerovskii L.N.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2012. V. 85. P. 153.
54. *Pochivalov K.V., Kudryavtsev Y.V., Basko A.V., Lebedeva T.N., Golovanov R.Y.* // *J. Macromol. Sci. B.* 2015. V. 54. P. 1427.
55. *CRC Handbook of Chemistry and Physics 95 ed / Ed. by W.M. Haynes.* Boca Raton: CRC Press, 2014.
56. *Mizerovskii L.N., Pochivalov K.V., Afanas'eva V.V.* // *Polymer Science A.* 2010. V. 52. № 10. P. 973.
57. *Rozanski A., Safandowska M., Krajenta A.* // *Polym. Test.* 2018. V. 65. P. 189.
58. *Костина Ю.В.* Дис. ... д-ра хим. наук. М.: ИХХС РАН, 2021.