

УДК 541.64:539.2

## АДГЕЗИОННЫЕ ГИДРОГЕЛИ: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ<sup>1</sup> (Обзор)

© 2004 г. М. М. Фельдштейн

Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиеva  
Российской академии наук  
119991 Москва, Ленинский пр., 29

В обзоре рассмотрены строение и физико-химические свойства смесей высокомолекулярного поливинилпирролидона (ПВП) с олигомерным ПЭГ, которые использованы в качестве модельных гидрофильных адгезивов, чувствительных к давлению. ПВП неограниченно растворяется в низкомолекулярном ПЭГ, но не смешивается с высокомолекулярным. В основе совместимости ПВП с низкомолекулярным ПЭГ лежит образование водородных связей между карбонильными группами мономерных звеньев ПВП и гидроксильными группами на концах коротких цепей ПЭГ. Адгезионные свойства систем ПВП–ПЭГ являются следствием водородного связывания звеньев ПВП и концевых групп ПЭГ в интерполимерном комплексе. Адгезия в смесях ПВП–ПЭГ проявляется в узком диапазоне концентраций ПЭГ, в то время как исходные полимеры и их сухие смеси адгезией не обладают. Это делает системы ПВП–ПЭГ удобной моделью для изучения молекулярных структур, ответственных за чувствительную к давлению адгезию. С этой целью в обзоре сопоставлены структура и свойства адгезионных и неадгезионных смесей. Показано, что фактором, определяющим адгезионную способность смесей ПВП–ПЭГ на молекулярном уровне, является наличие специфического баланса между высокой энергией когезии и большим свободным объемом. При этом свободный объем обусловлен существенной длиной и гибкостью цепей ПЭГ. Предложены простые способы экспериментальной оценки величины этого баланса, а также когезионной прочности и свободного объема в отдельности посредством измерения разрывного усилия и максимальной степени удлинения материала при его одноосном растяжении. Продемонстрирована взаимосвязь между адгезией, высокоэластическими и диффузионными свойствами материалов на молекулярном уровне. Понимание молекулярной природы чувствительной к давлению адгезии позволило разработать метод получения новых гидрофильных адгезивов с заранее заданными функциональными свойствами. Вкратце рассмотрены некоторые фундаментальные проблемы, связанные с применением разработанных гидрофильных адгезивов в медицине и косметике в качестве диффузионных матриц трансдермальных терапевтических систем и аппликационных лекарственных форм.

Создание новых полимерных композиционных материалов с заданными функциональными свойствами является одной из важных проблем современной химии полимеров. Хорошо известно, что смешение полимеров позволяет создавать материалы, характеристики которых, как правило, являются промежуточными между свойствами исходных компонентов [1]. Принципиально новые свойства возникают относительно редко, когда совместимость полимеров обусловлена до-

статочно сильным специфическим взаимодействием между ними.

Адгезивы, чувствительные к давлению (АЧД), все более активно применяются в различных отраслях промышленности и в медицине. Они принадлежат к классу адгезивов, которые в процессе формирования адгезионного соединения и его разрушения находятся либо в высокоэластическом, либо в вязкотекучем состоянии [2]. Отличительной особенностью АЧД по сравнению с другими типами адгезивов является липкость, т.е. способность образовывать адгезионное соединение с субстратом при приложении к пленке адгезива небольшого внешнего давления (~1–10 Па) в течение непродолжительного времени (несколь-

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке компании Corium International, Inc. и Фонда гражданских исследований и разработок CRDF, США (грант RC0-1357).

E-mail: mfeld@ips.ac.ru (Фельдштейн Михаил Майорович).

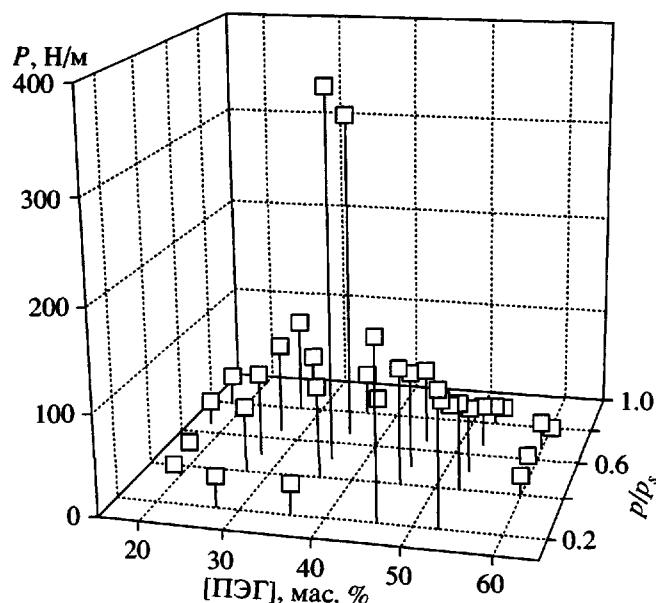


Рис. 1. Влияние концентрации ПЭГ в смеси с ПВП и парциального давления водяного пара окружающей среды  $p/p_s$  на величину усилия отслаивания  $P$  пленок ПВП-ПЭГ от ПЭ-субстрата [31].

ких секунд). Для проявления адгезии, чувствительной к давлению, полимер должен сочетать высокую текучесть с большой когезионной прочностью и эластичностью. Поскольку эти свойства обычно исключают друг друга, не удивительно, что круг этих материалов весьма узок и ограничивается рядом каучуков и сополимеров на основе алкилакрилатов [2]. Все эти адгезивы гидрофобны и их общим недостатком является потеря адгезии к влажным субстратам. Однако современные технологии требуют создания гидрофильтных и гидрогелевых адгезивов, лишенных этих недостатков. Например, адгезионные гидрогели остро необходимы в фармации (резервуары для контролируемой подачи лекарственных веществ в организм и матрицы лекарственных форм для аппликации), а также в промышленности (электропроводящие адгезивы).

Настоящая статья представляет собой обзор основных результатов изучения структуры и свойств адгезионных смесей гидрофильтных полимеров. В качестве объектов исследования в основном использованы макромолекулярные интерполимерные комплексы, синтез и некоторые свойства которых впервые были описаны в работах школы В.А. Кабанова [3-7]. Структура и свойства адгезионных смесей детально охарактеризованы [8-32]. В данном обзоре впервые пред-

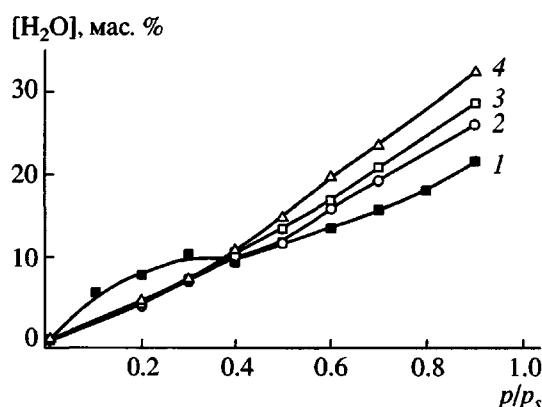


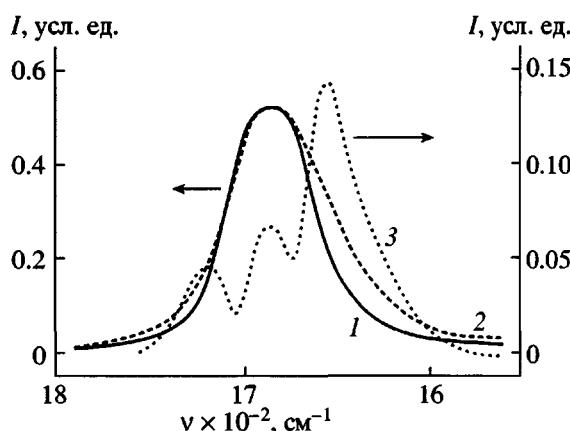
Рис. 2. Изотермы сорбции паров воды ПВП и его смесями с ПЭГ-400 при комнатной температуре [31]. Содержание ПЭГ 0 (1), 27.3 (2), 36.0 (3) и 52.9 мас. % (4). На оси ординат – сорбированная вода.

принята попытка анализа взаимосвязи структура–свойство с целью выявления основных факторов, отвечающих за адгезионное поведение полимерных композиционных материалов на молекулярном уровне.

## 1. СМЕСЬ ПВП-ПЭГ КАК МОДЕЛЬНЫЙ АДГЕЗИОННЫЙ ГИДРОГЕЛЬ

На рис. 1 [31] представлена зависимость адгезии смесей высокомолекулярного ПВП с ПЭГ от их состава и относительной влажности окружающего воздуха. Как следует из рисунка, в смесях ПВП-ПЭГ адгезия возникает в узком диапазоне концентраций ПЭГ (около 36 мас. % ПЭГ) и зависит от степени гидратации смеси. Для систем, содержащих относительно небольшое количество ПЭГ, характер разрушения соединения адгезионный и прочность связи усиливается с повышением содержания воды в смеси. Наоборот, для смесей с высоким содержанием влаги разрыв протекает по когезионному механизму, и чем выше влажность, тем ниже прочность адгезионного соединения. Смеси с максимальной адгезией характеризуются смешанным механизмом разрыва. Когезионная прочность таких смесей соизмерима с прочностью адгезионной связи.

Поскольку оба компонента бинарной смеси являются гидрофильтными полимерами, способными поглощать пары воды, влагосодержание в смесях зависит от относительной влажности воздуха. Изотермы сорбции паров воды смесями ПВП-ПЭГ различного состава приведены на рис. 2.



**Рис. 3.** ИК-Фурье спектры ПВП (1), смеси ПВП–ПЭГ (36 мас. % ПЭГ) (2) и дифференциальный спектр комплекса ПВП–ПЭГ (3) в области колебаний карбонильной группы [8]. I – интенсивность света.

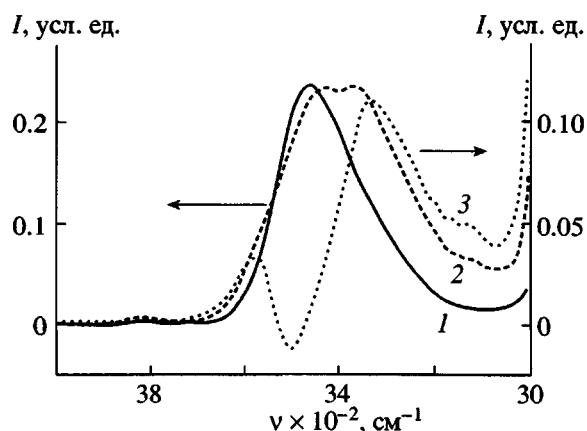
Сравнение данных на рис. 1 и 2 показывает, что композиции с наилучшими адгезионными свойствами содержат от 6 до 12% воды. Учитывая это обстоятельство и принимая во внимание наличие пространственной сетки водородных связей в бинарных (ПВП–ПЭГ) и тройных (ПВП–ПЭГ–вода) смесях (раздел 2.1), а также их реологические свойства, типичные для гелей (раздел 2.2), в дальнейшем будем называть адгезионные тройные смеси ПВП–ПЭГ–вода гидрогелями.

Исходные ПВП и ПЭГ, так же как их сухие смеси, не обладают адгезией, чувствительной к давлению (рис. 1). Это поведение делает смеси ПВП–ПЭГ удобной моделью для изучения молекулярной природы, чувствительной к давлению адгезии. Чтобы выяснить, какие молекулярные структуры ответственны за адгезионную способность, необходимо сравнить структуру и свойства адгезионных и неадгезионных композиций ПВП–ПЭГ.

## 2. СТРУКТУРА ГИДРОГЕЛЕЙ ПВП–ПЭГ

### 2.1. Молекулярный механизм взаимодействия между ПВП и ПЭГ

Адгезия смесей ПВП–ПЭГ–вода является свойством, которое не характерно для исходных компонентов. Это косвенно указывает на возможность специфического взаимодействия между компонентами смеси. Однако мономерные звенья цепей обоих полимеров содержат лишь электронодонорные функциональные группы. Таким обра-



**Рис. 4.** ИК-Фурье спектры ПЭГ (1), смеси ПВП–ПЭГ (36 мас. % ПЭГ) (2) и дифференциальный спектр комплекса ПВП–ПЭГ (3) в области колебаний гидроксильной группы. I – интенсивность света.

зом, макромолекулы ПВП и ПЭГ не являются комплементарными, а конкурируют друг с другом за образование водородных связей с такими донорами протонов, как, например, полиакриловая и полиметакриловая кислоты [7]. Олигомерный ПЭГ-400 можно рассматривать как телехелик, несущий на концах короткой цепи две реакционноспособные гидроксильные группы. Методом ИК-Фурье спектроскопии показано, что они способны образовывать водородные связи с карбонильными группами пирролидоновых колец ПВП [8, 9].

Как следует из анализа спектров на рис. 3 и 4, смешение ПВП с ПЭГ приводит к изменению ориентации цепей ПЭГ, в результате которой концевые гидроксильные группы перестают ассоциироваться друг с другом и с оксиэтиленовыми звеньями соседних цепей. В то же время оксиэтиленовые звенья цепей ПЭГ не вовлечены во взаимодействие с ПВП, а образуют ван-дер-ваальсовы связи со звеньями соседних цепей ПЭГ. Об этом свидетельствует отсутствие существенных различий между пятью характеристическими полосами ИК-спектров смеси ПВП–ПЭГ и исходного ПЭГ-400 в области 1200–1000  $\text{cm}^{-1}$ .

Связывание карбонильных групп ПВП с концевыми ОН-группами ПЭГ вызывает частичную дегидратацию свободных от связывания с ПЭГ звеньев ПВП, однако это не приводит к образованию свободной воды, что проявляется в отсутствие полосы 3755  $\text{cm}^{-1}$  и эндотермы плавления воды на термограммах ДСК. Таким образом, связы-

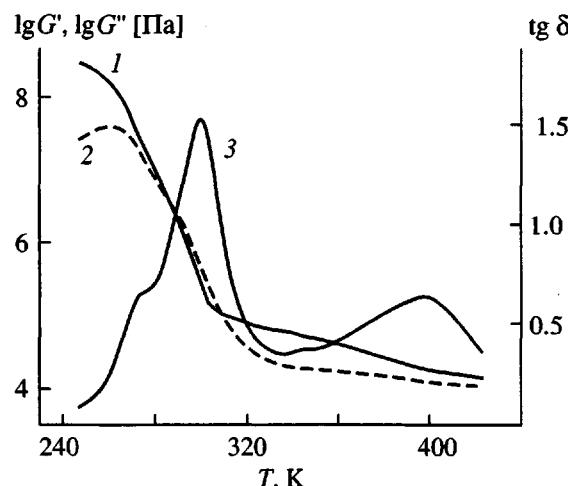


Рис. 5. Зависимости компонент  $G'$  (1) и  $G''$  (2) динамического модуля сдвига, а также тангенса угла механических потерь  $\operatorname{tg} \delta$  (3) от температуры для адгезионной смеси ПВП с ПЭГ-400 (36 мас. %), содержащей 11 мас. % сорбированной воды при частоте 1 Гц [32].

вание ПЭГ с карбонильными группами ПВП осуществляется через молекулы воды в гидратах звеньев ПВП [8, 10, 11].

Если обе концевые группы ПЭГ образуют Н-связи с карбонильными группами в мономерных звеньях ПВП, то ПЭГ действует как своеобразный сшивающий агент макромолекул ПВП. Это приводит к формированию характерных надмолекулярных структур типа сетки. Прямые доказательства сетчатой структуры смесей ПВП-ПЭГ получены методами динамического механического анализа [30, 32], реологии [8], а также при исследовании одноосного растяжения полимеров [32]. Как показано методами ДСК и аннигиляции позитронов [8, 9, 12, 18], формирование каркаса из гибких цепей ПЭГ-400 в матрице стеклообразного ПВП сопровождается увеличением свободного объема и пластификацией ПВП.

Данные о взаимной ориентации цепей ПВП и ПЭГ в комплексе были также получены с помощью рентгеноструктурного анализа и поляризационной микроскопии [8]. Образование водородно-связанных поликомплексов часто протекает по механизму самосборки наиболее энергетически выгодных, равновесных структур [5]. В пользу самосборки комплекса ПВП-ПЭГ указывает постепенное уменьшение молекулярной мобильности в системах ПВП-ПЭГ в процессе их физического старения [21]. Стехиометрический состав

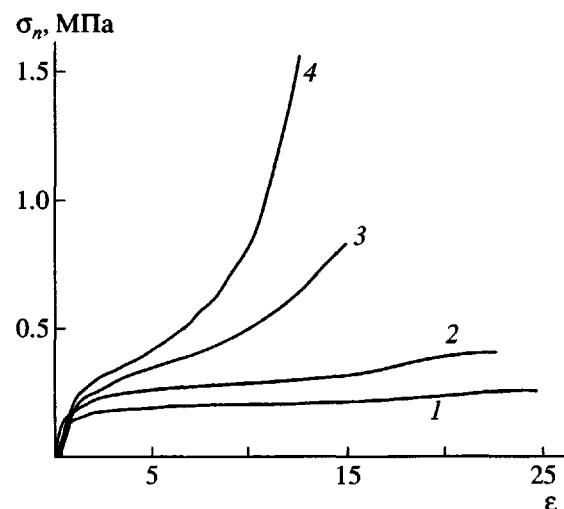


Рис. 6. Зависимость номинального напряжения  $\sigma_n$  от относительной деформации  $\varepsilon$  пленок ПВП : ПЭГ = 64 : 36, мас. % (содержание воды 6 мас. %) в ходе растяжения при скоростях 10 (1), 20 (2), 50 (3) и 100 мм/мин (4) [32].

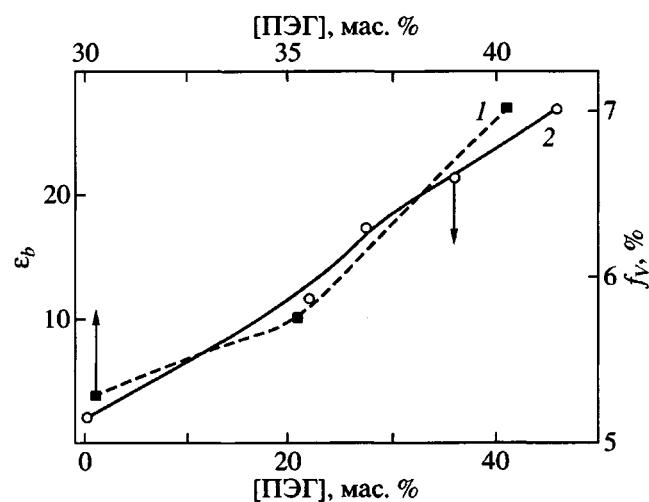


Рис. 7. Относительное удлинение  $\varepsilon_b$  при разрыве пленок ПВП-ПЭГ в процессе их растяжения (1) и удельный свободный объем  $f_V$ , измеренный методом аннигиляции позитронов (2), как функция состава смеси [12].

комплекса ПВП-ПЭГ установлен с помощью ИК-Фурье спектроскопии [9] и ДСК [17, 19].

## 2.2. Реологическая характеристика сетки водородных связей в гидрогелях ПВП-ПЭГ

Методы реологии наглядно иллюстрируют наличие сетчатой структуры гидрогелей ПВП-ПЭГ (рис. 5–7). На первый взгляд температурное пове-

дение модуля упругости  $G'$  и модуля потерь  $G''$ , а также тангенса угла механических потерь  $\tan \delta$ , изображенное на рис. 5, типично для слабо сшитых эластомеров и АЧД на основе каучуков. Однако более пристальное изучение рис. 5 выявляет ряд особенностей, отличающих свойства гидрогелей ПВП-ПЭГ от других адгезивов.

При данных условиях испытания и комнатной температуре величина  $G'$  для ПВП-ПЭГ составляет 3–5 МПа, что противоречит критерию Дальквиста, который гласит, что адгезив теряет липкость при  $G' > 0.1$  МПа [33]. Напротив, для ПВП-ПЭГ оптимальные адгезионные свойства проявляются в середине переходной области и в области пика  $\tan \delta$ . Для смеси ПВП-ПЭГ (36 мас. %) при 20°C  $\tan \delta = 1.25$ , тогда как для гидрофобных АЧД он лежит в пределах 0.1–0.7. Это означает, что адгезионные гидрогели ПВП-ПЭГ рассеивают больше энергии в процессе деформирования и проявляют свойства, характерные для жидкости с пределом текучести. В то же время повышенное значение модуля эластичности означает, что по сравнению с обычными АЧД система ПВП-ПЭГ обладает более высокой когезионной прочностью.

Другая отличительная особенность адгезивов ПВП-ПЭГ заключается в мультимодальности профиля  $\tan \delta$ . Несмотря на полную смешиваемость ПВП с ПЭГ, в этой системе обнаружены два релаксационных перехода, напоминающие переходы стеклования [19]. Сравнение с данными ДСК показывает, что пик  $\tan \delta$  соответствует верхней температуре стеклования  $T_g$ , тогда как плечо – нижней  $T_g$  [32]. Установлено, что система ПВП-ПЭГ имеет наилучшую адгезию вблизи верхней температуры стеклования.

Данные рис. 5 относятся к области линейной вязкоупругости, где деформация полимера не превышает 1%. Однако если критерий Дальквиста не применим к системе ПВП-ПЭГ в области небольших деформаций, то он все же адекватно описывает ее поведение при больших растяжениях и в точке разрыва [31, 32].

Действительно, величина отношения разрывного напряжения к максимальной степени удлинения образца при растяжении до разрыва (рис. 6) лежит в пределах 0.1 МПа. Как видно из данных

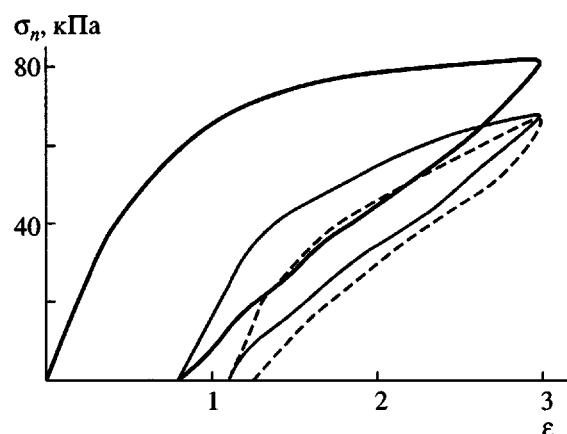
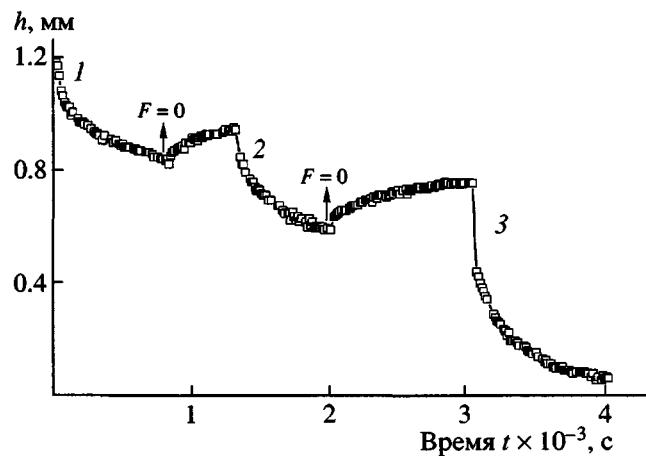


Рис. 8. Гистерезис кривых нагрузка-удлинение при одноосном растяжении пленки гидрогеля ПВП : ПЭГ = 64 : 36, мас. % (содержание воды 6 мас. %). Скорость растяжения 10 мм/мин [32].

рис. 7, степень максимального удлинения образца при его одноосном растяжении пропорциональна доле свободного объема, измеренной для смесей ПВП-ПЭГ методом позитронной аннигиляции [12]. Таким образом, становится понятным физический смысл известного критерия Дальквиста на молекулярном уровне: модуль упругости 0.1 МПа устанавливает фундаментальную величину отношения энергии когезии к свободному объему, необходимому для появления адгезионной способности полимерных материалов.

При сравнительно малых скоростях растяжения пленок ПВП-ПЭГ форма кривых на рис. 6 характерна для невулканизированных каучуков. При высоких скоростях растяжения гидрогель деформируется как сшитый эластомер. Отличительной особенностью сетки водородных связей в системе ПВП-ПЭГ является резкий переход от поведения, типичного для несшитого каучука, к вулканизованному. Этот переход происходит в сравнительно узком диапазоне изменения скорости деформации, соизмеримой со скоростью релаксации сетки водородных связей [32]. По площади петли гистерезиса на рис. 8 можно оценить относительные вклады упругой (67%) и пластической деформации (33%) в общую работу деформации материала. С повышением скорости деформации количество рассеиваемой энергии возрастает. Аналогичный эффект наблюдается при уменьшении гидратации и содержания ПЭГ в смеси.

При сжатии образца под действием постоянной нагрузки (рис. 9) его толщина уменьшается,

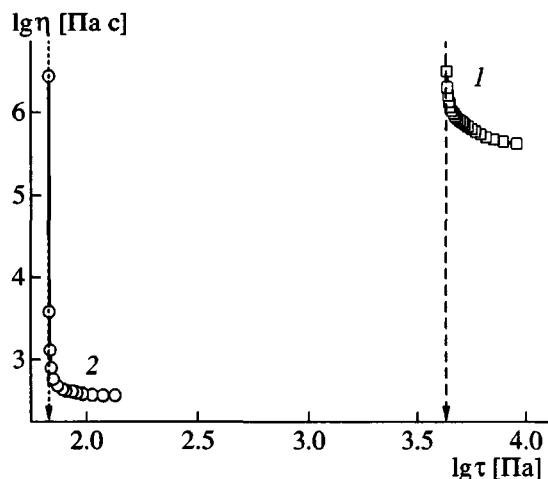


**Рис. 9.** Кинетика изменения высоты образца  $h$  при его сжатии и последующей релаксации для гидрогеля ПВП–ПЭГ (36 мас. % ПЭГ-400) при многократной деформации с увеличивающейся нагрузкой [34]. Величина давления  $3.5 \times 10^4$  (1),  $7.1 \times 10^4$  (2) и  $17.7 \times 10^4$  Па (3).

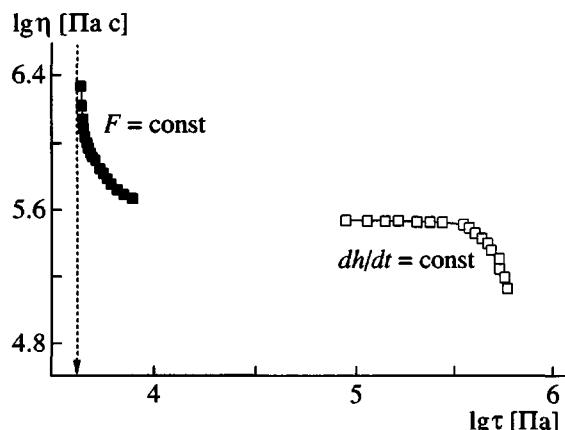
стремясь к равновесному значению, которое характеризует предел текучести материала (рис. 10 и 11). При снятии сжимающей нагрузки гидрогель релаксирует. Этот процесс охарактеризован в терминах модуля и времени ретардации. Модуль ретардации гидрогеля ПВП–ПЭГ не зависит от величины нагрузки и составляет  $(1.3\text{--}7.3) \times 10^5$  Па. Эффективный модуль сжатия гидрогеля и модуль упругости при растяжении пленок ПВП–ПЭГ также находятся в этом интервале. Найденные значения типичны для слабо сшитых каучуков и чувствительных к давлению адгезивов.

Данные испытаний механических и реологических свойств смесей ПВП–ПЭГ (рис. 5, 6, 8, 9) позволяют оценить эффективную величину плотности сшивки в этих смесях. Расчет средней ММ между узлами сетки в гидрогеле по величине модуля дает значения порядка  $(1.34\text{--}2.2) \times 10^5$  г/моль [8, 9, 34].

Однако интерпретация этой величины для данной системы затруднена сосуществованием двух взаимопроникающих сеток. Одна из них образована водородными связями между макромолекулами ПВП и концевыми группами ПЭГ, другая – представляет собой узлы физических зацеплений длинных цепей ПВП. Попытка разделения вкладов этих сеток в модуль упругости была предпринята в работе [35] на основе модели



**Рис. 10.** Кривые течения смесей ПВП–ПЭГ (36 мас. % ПЭГ-400) при температурах  $20^\circ\text{C}$  для ПВП с  $M_\eta = 10^6$  (1) и при  $25^\circ\text{C}$  для низкомолекулярного фракционированного ПВП с  $M_\eta = (2\text{--}8) \times 10^3$  (2) [8]. Штриховой линией показан предел текучести.



**Рис. 11.** Зависимость вязкости гидрогеля ПВП–ПЭГ (36 мас. % ПЭГ-400) от напряжения сдвига при комнатной температуре. Штриховой линией показан предел текучести.

скользящей трубы [36]. Другой подход к разделению вкладов сеток зацеплений и Н-связей основан на анализе влияния молекулярной массы ПВП и ПЭГ, а также концевых OH-групп ПЭГ на адгезионные и механические свойства смесей ПВП–ПЭГ [37]. Как показано в этой работе, замена протоно-донорных гидроксильных групп ПЭГ на метильные ведет к полной утрате как адгезии, так и упругости смесей, а диметиловый эфир ПЭГ-400 не смешивается с ПВП.

Для проявления текучести, т.е. способности к необратимой деформации в структурированных смесях полимеров, необходимо преодоление предела текучести, связанного с разрушением этой структуры, например сетки водородных связей и сетки зацеплений [8]. На рис. 10 представлены кривые течения смесей высокомолекулярного ( $M_\eta = 10^6$ ) и низкомолекулярного ( $M_\eta = (2-8) \times 10^3$ ) ПВП с 36 мас. % ПЭГ-400. Молекулярная масса низкомолекулярной фракции ПВП значительно ниже величины средней ММ между узлами сетки ( $1.34-2.2 \times 10^5$ ). Наличие ярко выраженного предела текучести для обеих смесей является прямым доказательством их сетчатой структуры, типичной для гелей. Существование предела текучести для смесей низкомолекулярной фракции ПВП с ПЭГ-400 свидетельствует о том, что он обусловлен образованием сетки водородных связей. В то же время прочность сетки высокомолекулярного ПВП в ~60 раз больше, чем его низкомолекулярной фракции. Это характеризует существенный вклад сетки зацеплений цепей ПВП в когезионную прочность гидрогеля. При повышении напряжения сдвига вязкость понижается, и полимер переходит в режим, при котором она больше не зависит от усилия сдвига и скорости деформации [34]. Это состояние соответствует предельной степени разрушения структуры полимерной сетки.

Кривые течения на рис. 10 не являются полными. Увеличение напряжения сдвига приводит к дальнейшему уменьшению вязкости смеси (рис. 11). Таким образом, в области высоких значений напряжения сдвига кривая течения имеет еще одну область аномального течения с достижением предельного значения минимальной вязкости. Подобные двухступенчатые кривые течения известны для некоторых ЖК-полимеров [38]. Можно предполагать, что две ступени кривой течения соответствуют процессам разрушения водородной сетки и сетки зацеплений, времена релаксации и прочность которых значительно различаются.

### 2.3. Взаимная ориентация цепей в сетке ПВП-ПЭГ

Дифрактограмма рентгеноструктурного анализа ПВП (рис. 12) при 20°C характеризуется двумя широкими максимумами, локализованными при  $11.3^\circ$  и  $21.3^\circ$ , которые отвечают периодичности 0.718 и 0.417 нм [8]. Первый максимум связан

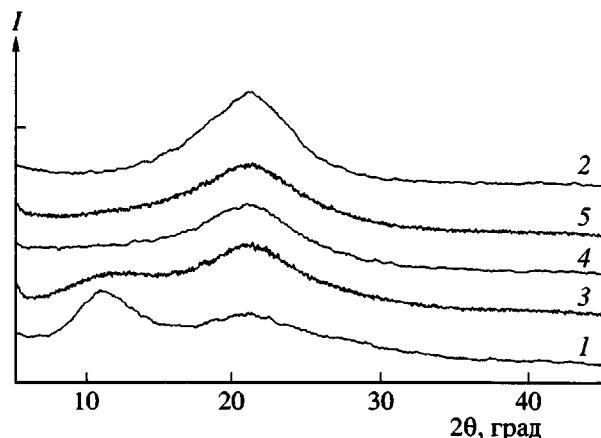


Рис. 12. Рентгеновские дифрактограммы ПВП (1), ПЭГ-400 (2) и их смесей с содержанием ПЭГ 36 (3), 53 (4) и 69 мас. % (5) при комнатной температуре [8].

в основном с межцепной интерференцией и периодичностью макромолекул ПВП, тогда как второй – соответствует рассеянию на пирролидоновых кольцах. Кривая рассеяния жидкого ПЭГ-400 имеет гало при  $21.3^\circ$ , связанное с параллельным расположением цепей. Смешение ПВП с ПЭГ приводит к быстрому уменьшению интенсивности гало при  $11.3^\circ$ , что свидетельствует об ослаблении контактов между звеньями соседних цепей ПВП в результате образования каркаса из цепей ПЭГ между макромолекулами ПВП. Если для смеси, содержащей 36 мас. % ПЭГ, межцепные контакты ПВП еще проявляются в виде плеча на кривой рассеяния, то дальнейшее набухание сетки комплекса в ПЭГ-400 полностью уничтожает их. При этом межцепные контакты звеньев ПЭГ, характеризуемые максимумами функции интенсивности при  $21.3^\circ$ , реализуются в полной мере в смесях любого состава.

Данные рентгеноструктурного анализа подтверждают модель взаимной ориентации цепей в комплексе ПВП-ПЭГ, схематически показанную на рис. 13. Они также согласуются с результатами ИК-Фурье спектроскопии, указывающими на отсутствие взаимодействия между оксиэтиленовыми звеньями ПЭГ и звеньями ПВП, а также на ван-дер-ваальсовы связи между звеньями соседних цепей ПЭГ в комплексе. Конечно, схема на рис. 13 – лишь грубая иллюстрация строения комплекса, так как она не показывает возможность существования Н-связанных сшивок внутри макромолекул ПВП и не отражает состояние сорби-

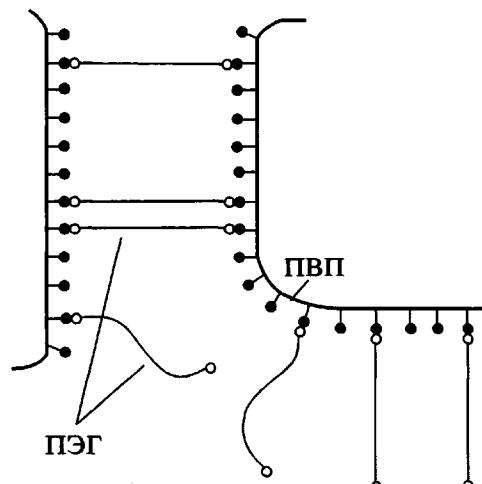


Рис. 13. Предполагаемая схема ориентации цепей в водородно-связанном сетчатом комплексе высокомолекулярного ПВП с короткоцепным ПЭГ.

рованной воды. Дальнейшее подтверждение схемы взаимного расположения цепей в комплексе ПВП–ПЭГ, полученное из анализа зависимости температуры стеклования от состава композиции, обсуждается в разделе 3.5.

### 3. ФАЗОВОЕ СОСТОЯНИЕ СМЕСЕЙ И МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПВП С ПЭГ

#### 3.1. Роль молекулярной массы и концевых групп ПЭГ в его совместимости с ПВП

При комнатной температуре ПВП неограниченно растворим в жидким ПЭГ-400 [27, 28]. Показано, что он легко смешивается с расплавами олигомеров ПЭГ с  $M = 200\text{--}600$ . Поскольку температура плавления ПЭГ с  $M > 600$  г/моль лежит выше комнатной, однофазные смеси ПВП–ПЭГ-1000 образуются лишь при повышенной температуре. ПЭГ с  $M \geq 3000$  с ПВП не смешивается. В промежуточной области молекулярных масс (1500–2000) ПЭГ лишь ограниченно смешивается с ПВП [26]. При комнатной температуре смеси ПВП с ПЭГ  $M > 600$  адгезией не обладают.

ДСК-термограммы нагревания смесей ПВП–ПЭГ–вода и индивидуальных ПВП и ПЭГ-400 представлены на рис. 14 [8]. На термограмме ПВП видна широкая эндотерма термодесорбции воды (при  $T_d = 109^\circ\text{C}$ ) и переход из стеклообразного в высокоэластическое состояние ( $T_g = 177^\circ\text{C}$ ). ПЭГ-400 содержит значительно меньше

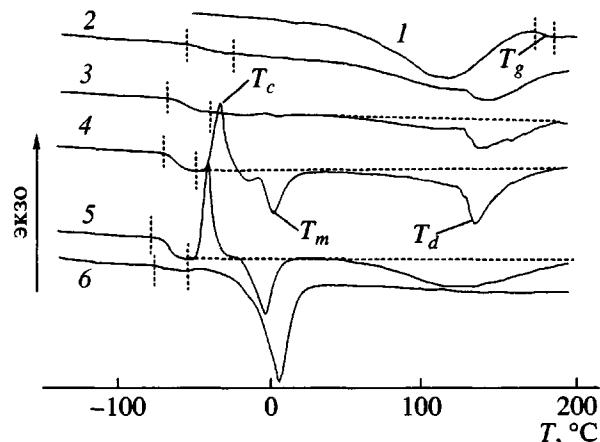


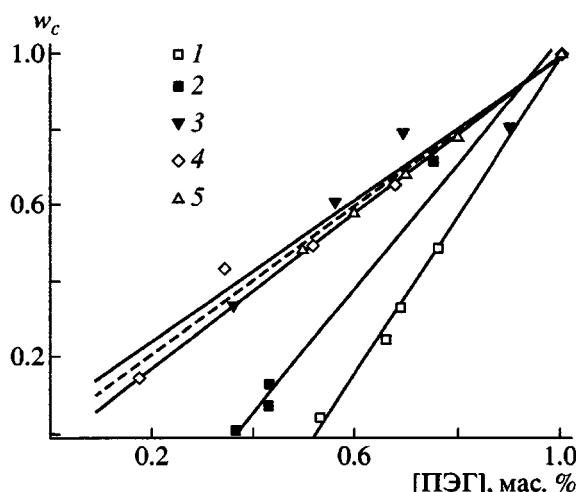
Рис. 14. Термограммы ДСК нагревания ПВП (1), ПЭГ (6), а также их смесей, содержащих 36 (2), 52.9 (3), 69.2 (4) и 84.9 мас. % ПЭГ (5) [8].  $T_g$ ,  $T_m$ ,  $T_c$  и  $T_d$  – температуры стеклования смеси, плавления и холодной кристаллизации ПЭГ в смеси, а также температура термодесорбции воды.

воды. Это кристаллический полимер с  $T_m \approx 6^\circ\text{C}$  и  $T_g = -72^\circ\text{C}$ .

Как было показано [13–15], для истинно совместимых смесей все температуры фазовых и релаксационных переходов взаимно связаны и подчиняются закономерностям, установленным для гомополимеров. Поскольку совместимые смеси образуются путем специфического взаимодействия полимерных компонентов и сорбированной воды, изменение фазового состояния или концентрации одного из компонентов неминуемо оказывается на температурах и теплотах всех фазовых и релаксационных переходов.

Как следует из данных на рис. 14, не весь ПЭГ-400, содержащийся в смеси с аморфным ПВП, кристаллизуется при низких температурах. Наличие сильного специфического взаимодействия с аморфным ПВП препятствует его кристаллизации. По отношению энталпии плавления ПЭГ в смеси с ПВП к теплоте плавления ПЭГ данные ДСК позволяют рассчитать долю кристаллизующегося ПЭГ в смеси и определить количество ПЭГ, ассоциированного с ПВП. Доля ПЭГ, соответствует отрезку на оси абсцисс, отсекаемому прямой на рис. 15.

Данные на рис. 15 указывают на определяющую роль концевых гидроксильных групп ПЭГ в комплексообразовании с ПВП. Чем длиннее це-

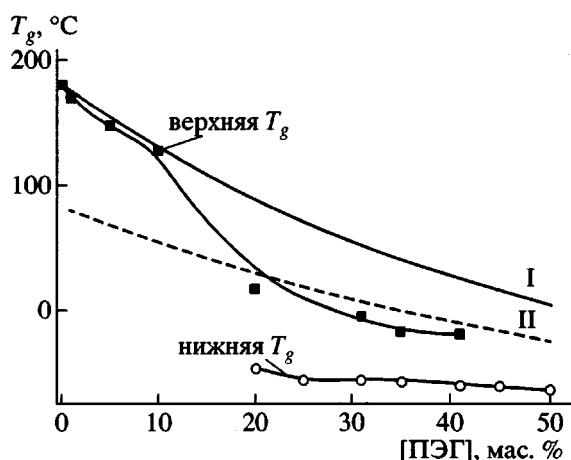


**Рис. 15.** Зависимость массовой доли  $w_c$  кристаллизующегося ПЭГ от его общего содержания в смеси ПВП-ПЭГ: 1 – ПЭГ-400, 2 – ПЭГ-600, 3 – ПЭГ-1000, 4 – диметиловый эфир ПЭГ-400, 5 – ПЭО с  $M = 35 \times 10^3$  [17].

почка ПЭГ и меньше содержание концевых гидроксильных групп, тем меньше степень связывания. Результаты ДСК (рис. 14, 15) хорошо коррелируют с данными прямого определения содержания кристаллизуемого ПЭГ методом широкоуглового рентгеновского рассеяния [17] и с данными ИК-Фурье спектроскопии, которые позволяют определить количество гидроксильных групп ПЭГ и карбонильных групп ПВП, связанных в комплекс [9, 17].

### 3.2. Анализ двух релаксационных переходов в смесях ПВП с ПЭГ-400

Термограммы ДСК смесей ПВП-ПЭГ, содержащих от 6 до 12 мас. % сорбированной воды, приведенные на рис. 14, показывают лишь одну температуру стеклования. Более тщательное исследование фазового состояния смесей было проведено методом температурно-модуляционной ДСК. Этот метод позволяет дифференцировать обратимые переходы, такие как переход стеклования, от необратимых (испарение влаги). Установлено, что в термограммах температурно-модуляционной ДСК смесей ПВП, содержащих от 20 до 41 мас. % ПЭГ-400, наблюдается еще один скачок теплоемкости, напоминающий стеклование, на который накладывается эндотерма испарения влаги [19]. Наличие двух скачков теплоемкости, напоминающих переходы стеклования, типично для однофазных систем частично



**Рис. 16.** Зависимость температуры стеклования от состава гидрогелей ПВП-ПЭГ, содержащих от 0 до 50 мас. % ПЭГ-400 и 11 мас. %  $H_2O$  [19]. Расчет по уравнению Фокса для сухих смесей (I) и смесей с 12%  $H_2O$  (II).

денатурированного белка [39]. В этом случае низкотемпературный переход обычно трактуется как стеклование, а высокотемпературный – как денатурация. В дальнейшем для краткости изложения будем называть температурами стеклования температуры обоих релаксационных переходов, при этом отдавая себе отчет, что истинная температура стеклования в системах ПВП-ПЭГ только одна – нижняя  $T_g$ .

Смеси ПВП, содержащие до 10 мас. % ПЭГ, обладают единственной  $T_g$ , концентрационная зависимость которой хорошо описывается уравнением Фокса для смесей ПВП-ПЭГ (рис. 16). Этот факт понятен, поскольку  $T_g$  этих смесей превышает температуру испарения воды. Начиная с композиции, содержащей 20 мас. % ПЭГ, появляется вторая (нижняя)  $T_g$ . При этом изменение верхней  $T_g$  удовлетворяет уравнению Фокса для влажных смесей, а нижняя  $T_g$  показывает большие отрицательные отклонения от значений, предсказанных по этому уравнению [19]. С дальнейшим ростом концентрации ПЭГ температуры стеклования постепенно сближаются, и в смеси с 45 мас. % ПЭГ и более наблюдается только одна  $T_g$ .

Изменение верхней  $T_g$  по уравнению Фокса однозначно подтверждает гомогенность смешения ПВП с ПЭГ. Однофазность смесей ПВП с ПЭГ на микро- и наноуровнях также установлена микр-

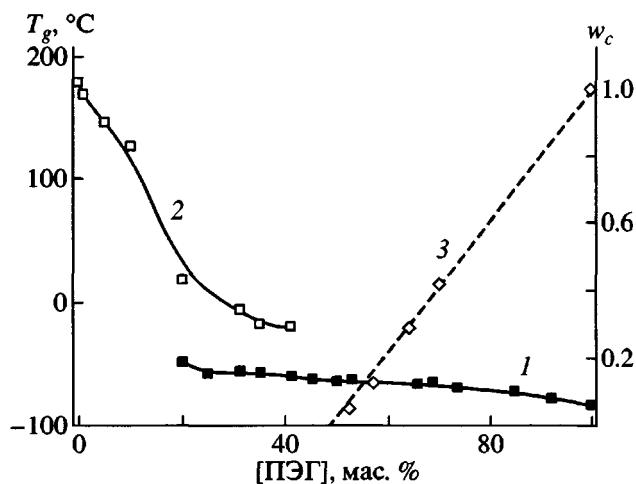


Рис. 17. Зависимость нижней (1) и верхней температуры стеклования (2), а также массовой доли  $w_c$  кристаллизующегося ПЭГ (3) от состава гидрогелей ПВП-ПЭГ, содержащих от 0 до 100 мас. % ПЭГ-400 и 11 мас. %  $H_2O$  [19].

интерференционным методом [27, 28] и по отсутствию рассеяния света при длине волны 200 нм [19]. На молекулярном уровне об однофазности и совместимости смесей говорит существование только одной популяции свободного объема, определенного методом аннигиляции позитронов [12]. Вместе с тем на макроуровне косвенным свидетельством в пользу “двуфазности” смесей ПВП-ПЭГ является бимодальность температурной зависимости тангенса угла потерь (рис. 5, [32]).

Для интерпретации молекулярных структур, проявляющих верхнюю и нижнюю  $T_g$ , традиционно пользуются понятием “фаза”. В дальнейшем будем использовать термины “фаза с верхней и нижней  $T_g$ ”. В связи с этим правомерен вопрос: система ПВП-ПЭГ – однофазна или двухфазна? Ответ зависит от определения понятия “фаза”. Если следовать общепринятому пониманию фазы как гомогенной части гетерогенной системы, то смеси ПВП-ПЭГ, безусловно, однофазны. Если же фазой называть часть системы, обладающую физическими свойствами, значительно отличающимися от свойств других частей той же системы, то в этом случае систему ПВП-ПЭГ можно трактовать как двухфазную. В данной работе следуем последнему, не совсем традиционному определению.

Несмотря на то, что нижняя  $T_g$  смесей ПВП-ПЭГ близка по порядку величины к  $T_g$  чистого ПЭГ (рис. 17), она не может быть приписана существованию фазы ПЭГ по двум причинам. Во-первых, в случае неполной смешиваемости ПЭГ с ПВП должны были бы наблюдаться положительные отклонения верхней  $T_g$  от величины, предсказанной по уравнению Фокса. Во-вторых, ПЭГ должен кристаллизоваться при понижении температуры. Это действительно имеет место, но в смесях, содержащих более 50 мас. % ПЭГ (рис. 15 и 17). Для смесей, содержащих избыток ПВП, наблюдаем обратную ситуацию: часть ПЭГ не способна кристаллизоваться вследствие специфического связывания с ПВП в аморфной фазе.

Логично ожидать, что образование сетчатого Н-связанного комплекса при смешении ПВП с ПЭГ должно сопровождаться отрицательными отклонениями  $T_g$  от величины, предсказанной по уравнению Фокса. Действительно, понижение температуры стеклования в смесях поллярных пластификаторов с гидрофильными полимерами пропорционально содержанию взаимодействующих групп в смеси (правило Журкова [40]) и может быть описано уравнением Фокса, в котором массовые доли компонентов заменены на мольные доли соответствующих функциональных групп [41, 42]. Макромолекула ПЭГ несет две реакционноспособные гидроксильные группы на концах цепи. Если предположить, что каждая молекула ПЭГ образует с ПВП по крайней мере одну Н-связь, тогда величина отрицательных отклонений  $T_g$  должна быть пропорциональна количеству вторых ОН-групп ПЭГ, связанных с ПВП, или (что то же) количеству Н-связанных сшивок между звенями ПВП. Этот подход к оценке степени сшивки ПВП исходя из нижней  $T_g$  смесей развит на основе исследования фазового поведения смесей ПВП с пластификаторами, содержащими одну, две и три реакционноспособные группы в составе их молекул [16, 17, 19].

В соответствии с этим подходом [17] зависимость нижней  $T_g$  тройной смеси ПВП-пластификатор-вода от ее состава в терминах массовых долей  $w$  ПВП ( $w_{PVP}$ ), пластификатора ( $w_{pl}$ ) и воды может быть описана модифицированным уравнением Фокса

$$\frac{1}{T_g} = \frac{w_{PVP}}{T_{gPVP}} + \frac{w_{H_2O}}{T_{gH_2O}} + \frac{w_{pl} + w_{pl}^*}{T_{gpl}}, \quad (1)$$

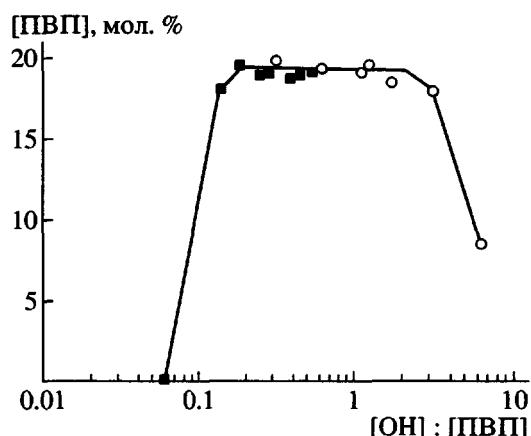


Рис. 18. Зависимость мольного процента звеньев ПВП, сшитых водородными связями через ПЭГ-400, от состава (количество молекул ПЭГ, приходящихся в смеси на одно звено ПВП) по данным ДСК (светлые точки) и температурно-модуляционного ДСК (темные квадраты) [19].

где  $w_{pl}^*$  – параметр, описывающий отрицательные отклонения найденных значений  $T_g$  от величины, рассчитанной по оригинальному уравнению Фокса, справедливому при  $w_{pl}^* = 0$ .

Параметр  $w_{pl}^*$  имеет ясный физический смысл и может быть определен как массовая доля молекул пластификатора ПЭГ, образующих со звеньями ПВП две водородные связи через вторую OH-группу в молекуле ПЭГ [16].

Определив  $w_{pl}^*$ , легко оценить ряд параметров, характеризующих механизм комплексообразования в смесях [16, 17, 19]. Например, мольный процент звеньев ПВП, сшитых водородными связями через концевые группы ПЭГ, может быть определен (рис. 18) как

$$m_H^+ = \frac{w_{PEG}^*}{w_{PEG}} \frac{[OH]}{[PVP]} \times 100\% \quad (2)$$

Знание величины критической ММ сегмента цепи ПВП между соседними узлами H-связанной сетки

$$M_c = \frac{w_{PVP} M_{PEG}}{2 w_{PEG}^*} \quad (3)$$

позволяет рассчитать, исходя из нижней температуры стеклования, плотность H-связанной сетки,

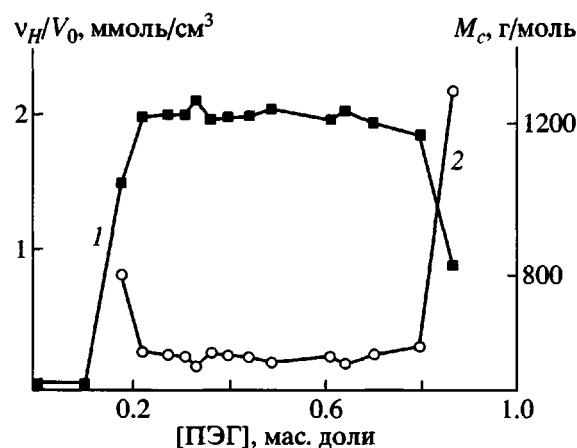


Рис. 19. Плотность сетки H-связей  $v_H/V_0$  (1) и средняя ММ сегмента ПВП между соседними узлами сетки  $M_c$  (2) как функция концентрации ПЭГ в смеси с ПВП [19].

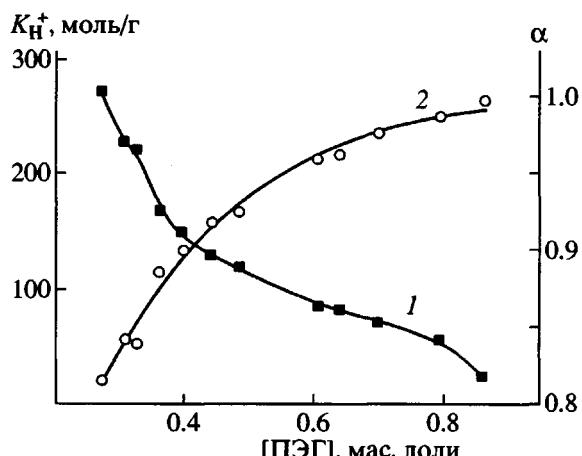


Рис. 20. Зависимость равновесной константы  $K_H^+$  образования сетчатого комплекса ПВП-ПЭГ (1) и степени его диссоциации  $\alpha$  (2) от состава смеси [19].

концентрационная зависимость которой представлена на рис. 19:

$$\frac{v_H}{V_0} = \frac{\rho}{M_c} = \frac{2 w_{PEG}^* \rho}{w_{PVP} M_{PEG}}, \quad (4)$$

где  $\rho$  – плотность смеси,  $v_H$  – количество узлов сетки H-связей и  $V_0$  – объем.

На рис. 20 показаны концентрационные зависимости равновесной константы образования сетчатого комплекса ПВП-ПЭГ

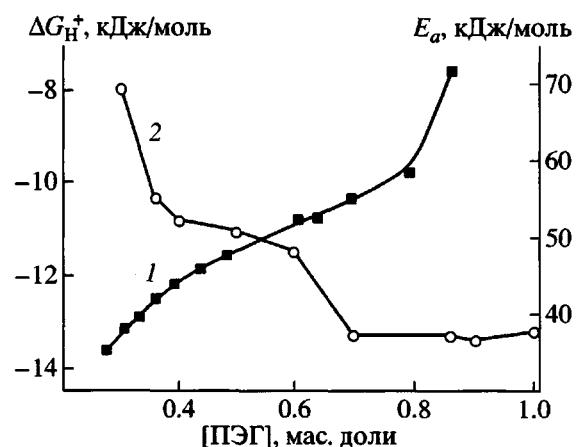


Рис. 21. Свободная энергия  $\Delta G_H^+$  свивки звеньев ПВП через концевые группы ПЭГ (1) и энергия активации  $E_a$  самодиффузии ПЭГ как функция состава смеси (2) [19].

$$K_H^+ = \frac{2w_{\text{PEG}}^*}{(2w_{\text{PEG}} - w_{\text{PEG}}^*) \left( \frac{w_{\text{PVP}}}{M_{\text{PVP}}} - \frac{2w_{\text{PEG}}^*}{M_{\text{PEG}}} \right)} \quad (5)$$

и степени его диссоциации  $\alpha$

$$\frac{\alpha^2}{1-\alpha} = \frac{M_{\text{PEG}}}{K_H^+ 2w_{\text{PEG}}^*} \quad (6)$$

Свободную энергию образования сетчатого комплекса ПВП-ПЭГ (рис. 21) можно рассчитать по уравнению

$$\Delta G_H^+ = -RT \ln K_H^+ \quad (7)$$

### 3.3. Стехиометрия комплексообразования в смесях ПВП-ПЭГ

Характерной особенностью взаимодействия в системе ПВП-ПЭГ является независимость количества сщитых Н-связями звеньев ПВП от состава смеси в широком интервале концентраций компонентов (рис. 18). Таким образом, сетчатый комплекс ПВП-ПЭГ обладает определенной, неэквимольной стехиометрией. В интервале изменения концентрации ПЭГ в смеси от 20 до 80 мас. % доля сщитых звеньев ПВП (и соответственно плотность Н-связанной сетки) примерно постоянна и составляет ~19 мол. % (рис. 18 и 19 из работы [19]). Данные о стехиометрии комплекса, полученные методом ДСК, хорошо согласуются с данными ИК-Фурье спектроскопии (табл. 1, [17]). Последние показывают наличие как минимум двух типов Н-связывания между карбонилами ПВП и гидроксилами ПЭГ, которые различаются по энергии связей. При этом доля карбонильных групп ПВП, образующих с ПЭГ наиболее прочные связи, составляет около 15 мол. % в широком диапазоне составов смесей [17].

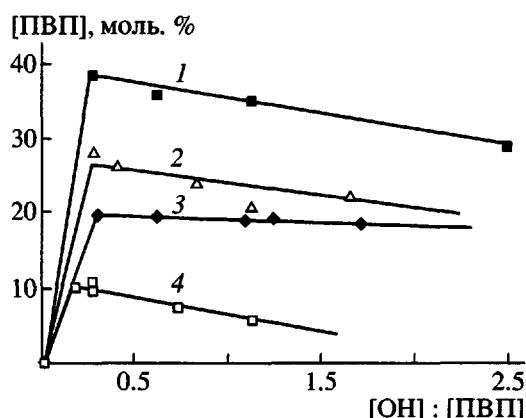
Данные о составе комплекса ПВП с ПЭГ-400, полученные по анализу энталпии плавления кристаллизующегося ПЭГ в смесях (рис. 15) и по энергии водородных связей между карбонилами ПВП и гидроксилами ПЭГ [8, 9] (табл. 1), подтверждают вывод о неэквимольной стехиометричности состава сетчатого комплекса ПВП-ПЭГ. При этом предполагается, что так называемые сильные водородные связи образуются между звеньями ПВП и концевыми группами ПЭГ,

Таблица 1. Сравнительная оценка количества Н-связанных карбонильных групп ПВП в смесях с ПЭГ-400 различными методами [17]

Метод определения	Связанные звенья ПВП, мол. %								
	[ОН] : [ПВП] = 0.3			[ОН] : [ПВП] = 0.56			[ОН] : [ПВП] = 2.8		
	всего	сщитые	слабо связанные	всего	сщитые	слабо связанные	всего	сщитые	слабо связанные
Температура стеклования	30	20	10	62	20	42	-*	20	-*
Энталпия плавления ПЭГ	-*	-*	-*	61.6	-*	-*	61.6	-*	-*
ИК-Фурье спектроскопия	23.7	15.3	8.4	-**	-**	-**	56.0	26.2	29.8

\* Метод не позволяет определить.

\*\* Измерения не проводили.



**Рис. 22.** Влияние длины цепи ПЭГ на концентрационное поведение содержания мономерных звеньев ПВП, сшитых водородными связями через концевые гидроксильные группы ПЭГ в сетчатый комплекс [17]: 1 – ПЭГ-200; 2 – ПЭГ-300; 3 – ПЭГ-400; 4 – ПЭГ-600.

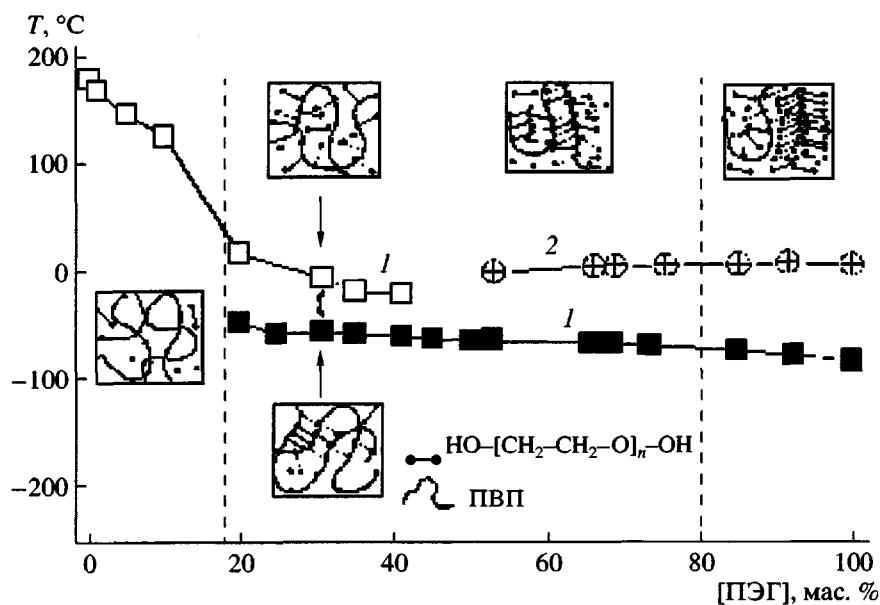
связанного одновременно по двум концевым группам.

Стехиометрия комплекса зависит от длины цепей ПЭГ (рис. 22, [17]). С уменьшением молекулярной массы ПЭГ плотность сетки увеличивается. Ввиду того, что каждая молекула ПЭГ независимо от ее длины содержит только две реакционноспособные OH-группы, энталпийный вклад в энергию образования сетчатого комплекса не должен существенно зависеть от ММ.

Следовательно, наблюдаемый эффект вызван энтропийным вкладом. Чем длиннее цепочка ПЭГ, тем больше проигрыш в конфигурационной и трансляционной энтропии при иммобилизации макромолекулы ПЭГ на ПВП за счет ее связывания по обеим концевым группам. Чтобы такое связывание все же имело место, необходим компенсирующий эффект. Он достигается вследствие увеличения конформационной энтропии сегмента цепи ПВП между соседними узлами Н-связанной сетки. Следовательно, чем длиннее цепочка ПЭГ, тем больше должно быть расстояние между узлами сетки, т.е. тем реже сетка. По мере заселения длинных цепей ПВП узлами Н-связанной сетки длина сегмента между соседними узлами постепенно уменьшается. Как только она достигает некоторого критического значения, выигрыш в конформационной энтропии ПВП перестает компенсировать проигрыш в конформационной и трансляционной энтропии ПЭГ, и процесс формирования сетки прекращается [17]. Таким образом, неэквимольный стехиометрический состав сетчатого комплекса ПВП-ПЭГ определяется длиной цепи ПЭГ.

#### 3.4. Механизм взаимодействия, лежащий в основе процесса растворения ПВП в ПЭГ

Стехиометрический сетчатый комплекс ПВП-ПЭГ образуется при содержании ПЭГ в



**Рис. 23.** Схематическое представление механизма растворения ПВП в олигомерном ПЭГ [19]: 1 – температура стеклования смесей, 2 – температура плавления ПЭГ.

смеси ≥20 мас. % и разрушается вследствие набухания в избытке растворителя (ПЭГ) при повышении концентрации ПЭГ выше 80 мас. % (рис. 19). На основе данных ИК-спектроскопии и ДСК можно предположить четырехстадийный механизм взаимодействия ПВП с ПЭГ, сопровождающий самоизменение растворение ПВП в ПЭГ. Схема этого механизма изображена на рис. 23 [19].

При концентрации ПЭГ от 0 до 20 мас. % происходит смешение ПВП с ПЭГ, в основе которого лежит водородное связывание между комплементарными группами этих полимеров. В этой области составов смеси каждая цепочка ПЭГ образует с ПВП только одну Н-связь, оставляя вторую OH-группу ПЭГ свободной от связывания.

При достижении концентрации ПЭГ 20 мас. % начинается формирование сетчатого комплекса путем вовлечения в Н-связывание с ПВП обеих концевых гидроксильных групп ПЭГ. Момент начала формирования сетки контролируется молекулярной подвижностью смеси. Сетка начинает образовываться лишь тогда, когда верхняя  $T_g$  спускается до температур ниже комнатной. Процесс формирования стехиометрического комплекса можно трактовать как химическое равновесие между несшитым и сшитым продуктами взаимодействия ПВП–ПЭГ и характеризовать в терминах равновесной константы образования Н-связанной сетки (рис. 20). Зная константу комплексообразования, можно оценить сводную энергию Н-шивки звеньев ПВП через цепочки олигомерного ПЭГ (рис. 21).

Предположим, что процесс формирования стехиометрического комплекса ПВП–ПЭГ полностью заканчивается при концентрации ПЭГ 45 мас. %. Дальнейшее повышение содержания ПЭГ приводит к появлению фазы кристаллизующегося ПЭГ, свободного от комплексообразования с ПВП (ср. рис. 17 и 23). Таким образом, в области составов 45–80 мас. % ПЭГ происходит смешение сетчатого стехиометрического комплекса ПВП–ПЭГ с избыточным количеством растворителя (ПЭГ). Эту стадию растворения ПВП в ПЭГ можно также трактовать как постепенное набухание сетки ПВП–ПЭГ в ПЭГ (рис. 23). Наконец, если содержание ПЭГ в смеси превышает 80 мас. %, набухшая до предела сетка разрушается, и эту область составов можно характеризовать как растворы ПВП в ПЭГ (ср. рис. 19 и 23).

Границы между стадиями смешения ПВП с ПЭГ (рис. 23) отчетливо видны на графике зависимости свободной энергии Н-шивки звеньев ПВП от состава смесей, показанной на рис. 21. Форма этой кривой, полученной из данных ДСК [19], хорошо коррелирует с концентрационной зависимостью энергии активации самодиффузии ПЭГ в смесях с ПВП [21]. При высоких концентрациях ПЭГ (более 70 мас. %), энергия активации самодиффузии ПЭГ в смесях с ПВП соответствует величине, найденной для исходного ПЭГ.

### 3.5. Вклад специфического взаимодействия, свободного объема и ориентации цепей в зависимость температуры стеклования смесей ПВП–ПЭГ от состава композиции

Вклады сильного специфического взаимодействия между компонентами бинарной смеси полимеров, свободного объема и взаимной ориентации цепей в температуру стеклования принято описывать степенным уравнением Брекнера–Шнейдера–Кантова [43]

$$\frac{T_g - T_{g\text{PEG}}}{w_{\text{PVP}_c}(T_{g\text{PVP}} - T_{g\text{PEG}})} = (1 + k_1) - (k_1 + k_2)w_{\text{PVP}_c} + k_2 w_{\text{PVP}_c}^2 \quad (8)$$

где  $w_{\text{PVP}_c}$  – так называемая скорректированная массовая доля полимера (ПВП) в смеси. Положительное значение константы  $k_1$  указывает на доминирующий вклад сильного специфического взаимодействия между компонентами смеси, тогда как отрицательное значение  $k_1$  отражает преобладающий вклад образования свободного объема при смешении. Если смешение имеет чисто энтропийную природу и не сопровождается взаимодействием, то  $k_1 = 0$ . Величина  $k_2$  характеризует ориентацию цепей. При отсутствии ориентации  $k_2 = 0$ , а дезориентация приводит к отрицательной величине  $k_2$ .

В литературе описаны два типичных случая смешения при различных вкладах энергии взаимодействия, свободного объема и ориентации макромолекул [43, 44]. В первом случае смешение комплементарных полимеров, полиг(Н-этилкарбазол-3-ил-метилметакрилата) и полиг(β-гидроксиэтил-3,5-динитробензоилметакрилата) сопровождается образованием интерполимерного комплекса путем взаимодействия комплементарных

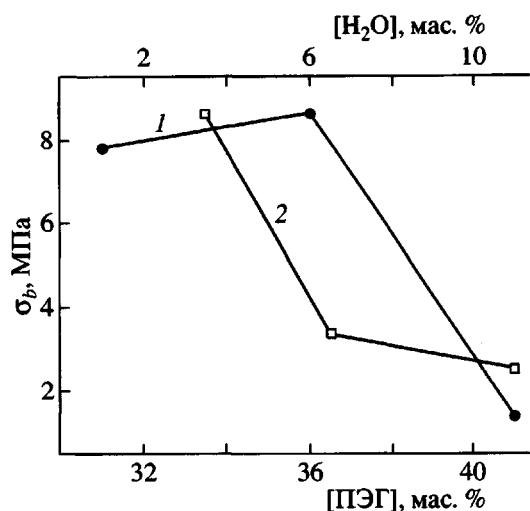


Рис. 24. Зависимость напряжения разрыва  $\sigma_b$ , пленок ПВП–ПЭГ при их одноосном растяжении от содержания ПЭГ (1) и влаги (2) в смеси [32].

групп мономерных звеньев цепей, ориентацией цепей и уменьшением свободного объема. Для этой системы  $k_1 = 4.32$  и  $k_2 = 6.07$ . Во втором случае смешение ПС с поли( $\alpha$ -метилстиролом) ведет к образованию большого свободного объема и к дезориентации цепей ( $k_1 = -3.17$  и  $k_2 = -3.24$ ). Заметим, что в обоих случаях  $k_1$  и  $k_2$  одинаковы по знаку. Смешение ПВП с ПЭГ сопровождается образованием большого свободного объема ( $k_1 = -0.87$ ) и чрезвычайно выраженным эффектом ориентации цепей ( $k_2 = 1.26$ ) [18]. Найденные значения подтверждают модель строения сетчатого комплекса, схематически изображенного на рис. 13.

#### 4. СОСТОЯНИЕ И РОЛЬ СОРБИРОВАННОЙ ВОДЫ В ГИДРОГЕЛЯХ ПВП–ПЭГ

Гидрогели ПВП–ПЭГ обладают большой сорбционной емкостью по воде. По данным ДСК, замерзающая (свободная) вода появляется в смесях ПВП–ПЭГ при степени гидратации выше 30 мас. % [15]. Вода, как и ПЭГ, пластифицирует ПВП, понижая температуру стеклования и разрывную прочность полимера (рис. 24 из работы [27]). Однако пластифицирующее действие ПЭГ на ПВП значительно сильнее, и в отличие от воды усиливает когезионную прочность систем на стадии образования сетчатого Н-комплекса (рис. 24) и уменьшает ее на стадии набухания Н-

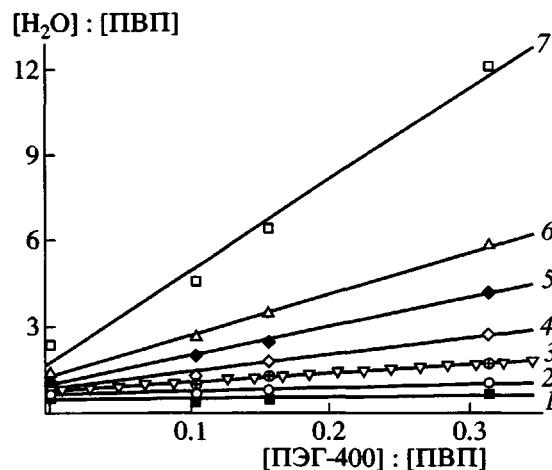
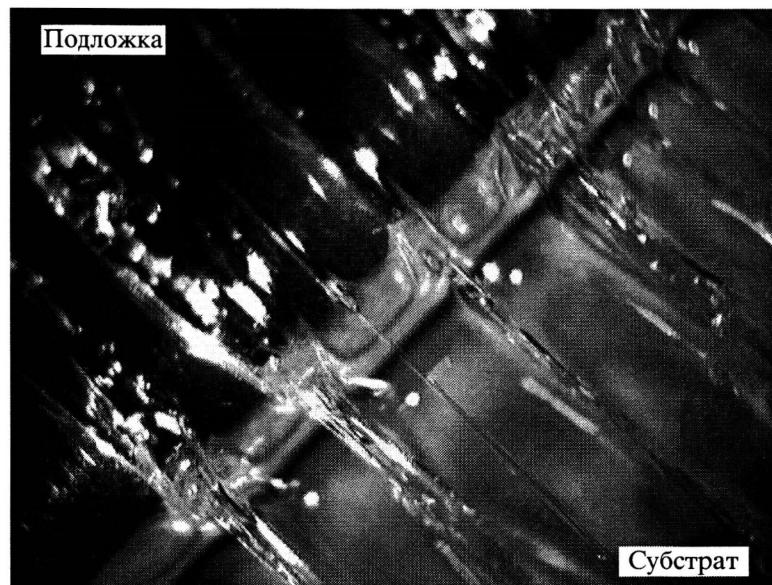


Рис. 25. Зависимость числа молекул воды, сорбированной в расчете на звено ПВП, от количества цепей ПЭГ-400, приходящихся на одно звено ПВП в смеси [15].  $p/p_s = 0.2$  (1), 0.3 (2), 0.4 (3), 0.5 (4), 0.6 (5), 0.7 (6) и 0.9 (7).

связанной сетки в ПЭГ. С увеличением влажности систем молекулярная подвижность и скорость релаксации при упругом восстановлении после механической деформации увеличивается [27].

Если изотермы сорбции воды, изображенные на рис. 2, представить в виде зависимости количества молекул сорбированной воды, приходящихся в смеси на 1 мономерное звено ПВП, от числа макромолекул ПЭГ-400 на звено ПВП (рис. 25), то получим ряд прямых линий, наклон которых увеличивается с возрастанием относительной влажности среды [15]. Физический смысл величины наклона представляет собой количество молекул сорбированной воды, приходящихся на одну макромолекулу ПЭГ, присутствующую в смеси, а отрезок, отсекаемый прямой на оси ординат, соответствует числу молекул воды, ассоциированной с ПВП. При низком давлении водяного пара прямая идет параллельно оси абсцисс. Это означает, что в смесях ПВП–ПЭГ сорбированная вода ассоциирована исключительно с наиболее гигроскопичным компонентом – с ПВП. Только при высокой активности водяного пара вода начинает связываться с ПЭГ, и наклон прямых увеличивается. По данным анализа термограмм ДСК систем ПВП–ПЭГ, содержащих различное количество воды, с увеличением содержания ПЭГ изменение энтропии термодесорбции воды из смесей уменьшается, следовательно ПЭГ увеличивает



**Рис. 26.** Зона деформации и разрыва адгезионного соединения гидрогеля ПВП–ПЭГ при его отслаивании от субстрата со скоростью 10 мм/мин [31].

число степеней свободы размещения молекул воды в ПВП [15]. На основе анализа ИК-Фурье спектров смесей установлено, что энергия образования водородной связи ОН-группы ПЭГ с карбонильными группами ПВП увеличивается, если эти группы гидратированы. Таким образом, вода служит посредником в процессе Н-связывания ПВП с ПЭГ.

## 5. МЕХАНИКА РАЗРУШЕНИЯ АДГЕЗИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИДРОГЕЛЕЙ ПВП–ПЭГ

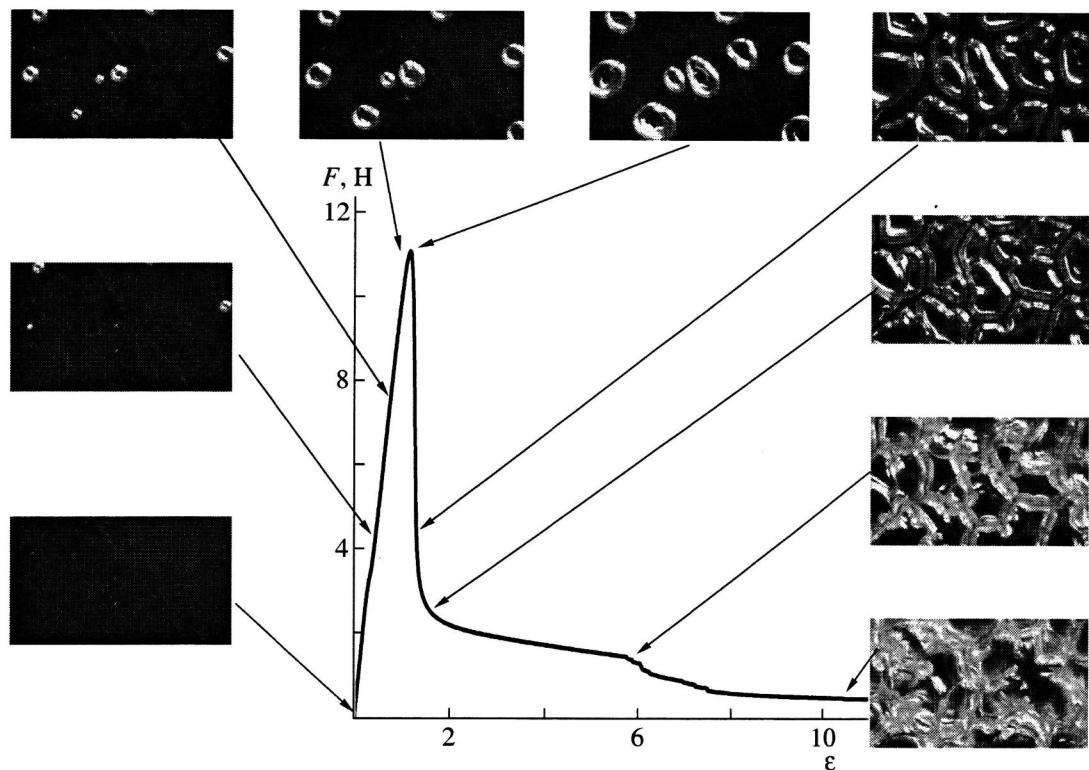
При отслаивании адгезионной пленки ПВП–ПЭГ от стандартного ПЭ-субстрата адгезив растягивается, образуя фибриллы (рис. 26) [31]. Такой тип разрыва адгезионной связи типичен для всех АЧД. Интактный слой адгезива виден на рис. 26 как светлая полоса на границе между пленкой-подложкой и субстратом. Разрыв фибрилл происходит при их удлинении на 1000–1500% относительно первоначальной толщины адгезионного слоя. Фибриллы расположены на регулярном расстоянии друг от друга, следовательно они образуются не в местах случайных дефектов, и материал хорошо структурно и пространственно организован. Анализ микромеханики разрыва адгезионного соединения показал [31], что сила  $P$  отслаивания адгезионной пленки от

субстрата под углом 180° описывается уравнением Килбла, выведенным для классических адгезивов на основе каучуков [45]

$$P = \frac{bl\sigma_f^2}{4E}, \quad (9)$$

где  $b$  и  $l$  – ширина и толщина пленки адгезива,  $\sigma_f$  – напряжение разрыва при растяжении полимера,  $E$  – модуль упругости адгезива при растяжении. Уравнение (9) получено при условии, что деформация адгезива вплоть до разрыва адгезионной связи с субстратом находится в области линейной упругости, что справедливо для многих сшитых каучуков, но строго говоря не соблюдается для адгезивов ПВП–ПЭГ [32]. Тем не менее, как показано в работе [31], отклонение поведения адгезива ПВП от зависимости, предсказанной уравнением (9), не превышает 20%. Согласно этому уравнению, прочность адгезионного соединения тем выше, чем больше количество адгезива, вовлеченного в зону деформации в процессе разрыва (произведение  $bl$ ), чем выше когезионная прочность материала, выраженная в терминах  $\sigma_f$ , и чем больше податливость при растяжении адгезива (величина, обратная модулю упругости  $E$ ).

В эксперименте по зондированию липкости [30] микроскопический механизм, сопровождаю-



**Рис. 27.** Кривая напряжение–деформация и микромеханика разрушения адгезионного соединения системы ПВП–ПЭГ (36 мас. %) по данным зондирования липкости [30].

щий отрыв пленки адгезива под углом 90° от плоского жесткого субстрата, разделяется на четыре стадии (рис. 27). На первой стадии наблюдается гомогенная деформация адгезива до достижения максимального разрывного усилия (максимум на кривой). На второй стадии в области максимума на кривой напряжение–деформация наблюдается кавитация адгезионной пленки. На микрофотографиях, представленных на рис. 27 и сделанных в направлении приложенного разрывающего усилия, образующиеся полости видны в виде белых пятен, тогда как сплошной адгезионный слой выглядит как темный фон. На третьей стадии происходит быстрый латеральный рост полостей. Этот процесс сопровождается снижением разрывного усилия вплоть до достижения плато, когда увеличение размеров полостей замедляется. Наконец на последней стадии наблюдается удлинение и утоньшение стенок между полостями, их слияние и распад материала на фибрillы. Подобный механизм разрушения адгезионного соединения типичен для всех АЧД [46].

## 6. КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ АДГЕЗИЕЙ, СТРУКТУРОЙ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПОДВИЖНОСТЬЮ СМЕСЕЙ ПВП–ПЭГ

Уравнение Килбла (9) может быть модифицировано для установления зависимости между адгезией и молекулярной подвижностью полимерного материала [47]. Предположим, что поведению материала отвечает плато высокоэластичности и характеризуется только одним (средним) временем релаксации  $\tau$ . В этом случае, согласно модели вязкоупругости Максвелла,

$$E = \frac{3\eta}{\tau}, \quad (9a)$$

где  $\eta$  – вязкость адгезива. Примем, что величина вязкости сдвига адгезива может быть аппроксимирована его микровязкостью, которая, согласно уравнению (9б) [47], определяется средним размером сегмента полимерной цепи  $a$  и его коэффициентом диффузии  $D$ :

$$D = \frac{kT}{\eta a} \quad (9b)$$

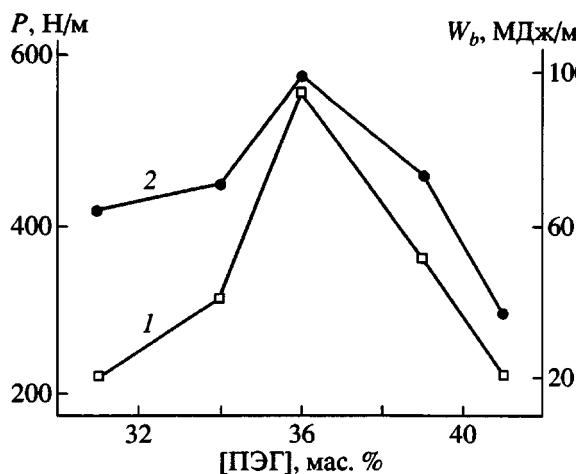


Рис. 28. Влияние состава композиции на силу отслаивания адгезионной пленки от стандартного субстрата  $P$  (1) и на работу упругопластической деформации до разрыва  $W_b$  пленки ПВП-ПЭГ (2) при ее одноосном растяжении.

( $k$  – константа Больцмана). Подставляя выражения (9а) и (9б) в уравнение Килбла (9), получаем

$$P = bl \frac{aN\tau D}{12RT} \sigma_f^2, \quad (10)$$

где  $N$  – число Авогадро и  $R$  – универсальная газовая постоянная.

Согласно уравнению (10), установлена очевидная корреляция между адгезионной прочностью  $P$  и произведением  $\tau D \sigma_f$  [48]. Для бинарных смесей ПВП-ПЭГ величина  $D$  имеет смысл эффективного коэффициента диффузии фрагментов полимерных цепей между соседними узлами сетки водородных связей. Величина  $\tau D \sigma_f$  является детерминантой адгезии – мерой энергии, диссирированной в процессе разрушения адгезионного соединения. Она показывает, что для прочности адгезионного соединения важна высокая когезионная прочность в сочетании с повышенной молекулярной подвижностью сегментов полимерных цепей и медленной релаксацией. Поскольку молекулярной детерминантой диффузионной подвижности, в свою очередь, является свободный объем, уравнение (10) утверждает специфический баланс между сильным когезионным взаимодействием и большим свободным объемом как фактором, контролирующим адгезию на молекулярном уровне.

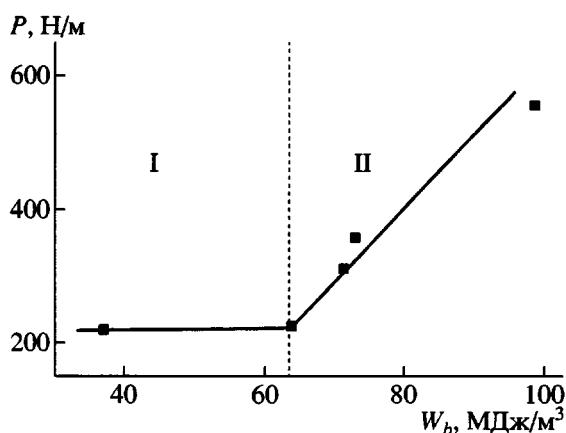


Рис. 29. Соотношение между силой отслаивания  $P$  от ПЭ-субстрата и работой упруго-пластической деформации адгезива ПВП-ПЭГ до разрыва при одноосном растяжении  $W_b$ : I – область адгезионного, II – когезионного разрыва.

Как правило, сильное когезионное взаимодействие ведет к уменьшению, а не к увеличению свободного объема. Таким образом, требования сильного межмолекулярного взаимодействия и большого свободного объема являются взаимоисключающими, что определяет узость класса полимеров, проявляющих свойства АЧД. В смесях ПВП-ПЭГ эти свойства, однако, не исключают, а дополняют друг друга. Высокая когезионная прочность обеспечена образованием сетки Н-связей между ПВП и ПЭГ, тогда как большой свободный объем и молекулярная подвижность являются результатом расположения реакционноспособных групп на концах гибких цепей ПЭГ (схема на рис. 13). В рамках теории адгезии признано, что высокая молекулярная подвижность необходима для быстрого образования адгезионной связи при приложении слабого внешнего давления (это свойство называется липкостью), в то время как высокая когезионная прочность и сетчатая структура требуются для распределения разрушающего усилия в большом объеме адгезива и диссипации механической энергии.

Адгезия – макроскопическое свойство полимеров, определяемое целым комплексом процессов. Как следует из рис. 26, при разрыве адгезионного соединения гидрогеля ПВП-ПЭГ с ПЭ-субстратом основной тип деформации адгезионного слоя – растяжение. Поэтому неудивительно, что установлена корреляция между адгезионной

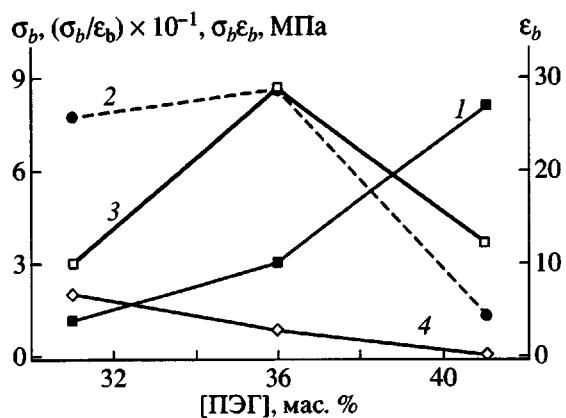


Рис. 30. Влияние концентрации ПЭГ-400 в смеси с ПВП на величину максимального удлинения  $\epsilon_b$  (1), разрывной прочности  $\sigma_b$  пленок ПВП-ПЭГ при их растяжении (2), а также на их произведение (3) и отношение (4) [32].

прочностью и работой упругопластической деформации до разрыва пленок ПВП-ПЭГ при их одноосном растяжении с постоянной скоростью (рис. 28, 29). При адгезионном механизме разрушения склейки, когда разрыв осуществляется на поверхности раздела адгезив-субстрат, вклад деформации адгезива в усилие отслаивания не является определяющим (рис. 29). Однако при смешанном и когезионном механизме разрушения именно упругопластическая деформация пленки адгезива контролирует прочность адгезионного соединения.

Механические свойства, так же как и адгезионные, характеризуют поведение полимеров на макроскопическом уровне. Рисунок 7 устанавливает взаимосвязь между такой макроскопической характеристикой полимера, как максимальное удлинение пленки при ее одноосном растяжении до разрыва и долей свободного объема. Таким образом, предельное удлинение пленки адгезива в момент разрыва при растяжении является косвенной мерой молекулярной подвижности сегментов полимерных цепей [32]. Если  $\epsilon_b$  косвенно характеризует молекулярную подвижность, то разрывное напряжение  $\sigma_b$  – это прямая мера когезионной прочности материала и энергии межмолекулярного взаимодействия (рис. 24, 30). Пластификация ПВП олигомерным ПЭГ закономерно увеличивает молекулярную подвижность смесей, оцененную в терминах  $\epsilon_b$  (рис. 7, 30) и свободного

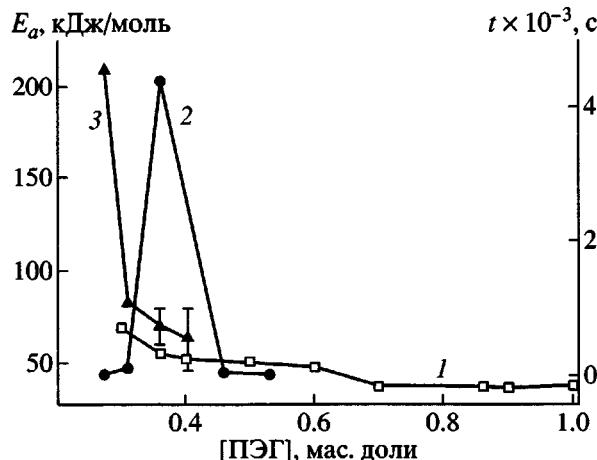


Рис. 31. Зависимости энергии активации самодиффузии ПЭГ в смесях с ПВП (1), долговечности адгезионного соединения под действием постоянной разрушающей силы (2) и энергии активации разрыва адгезионной связи (3) от содержания ПЭГ [48].

объема (рис. 7). В то же время изменение когезионной прочности  $\sigma_b$  указывает на двойственное поведение ПЭГ, который выступает в качестве сшивющего агента, повышающего когезионную прочность в смесях, содержащих избыток ПВП, а также в качестве пластификатора, понижающего когезионную прочность при относительно большой концентрации ПЭГ (рис. 24 и 30).

Произведение  $\sigma_b \epsilon_b$  характеризует энергию, затраченную на деформацию и разрыв пленки полимера при ее растяжении. Поэтому не удивительно, что величина  $\sigma_b \epsilon_b$  максимальна для смесей, проявляющих наибольшую адгезионную прочность (рис. 30). Формальный физический смысл отношения энергии когезии к свободному объему, отражаемого на макроскопическом уровне величиной  $\sigma_b/\epsilon_b$ , – эффективный модуль упругости в момент разрыва растянутой пленки. Величина  $\sigma_b/\epsilon_b$  для адгезионных гидрогелей лежит в пределах 0.2–0.9 МПа [31, 32]. Согласно широко известному критерию липкости полимеров Дальквиста, именно такие значения модулей упругости характерны для всех АЧД [33]. Таким образом, видимо, не только гидрогели ПВП-ПЭГ, но и все другие АЧД обладают специфическим балансом между повышенной энергией когезии и большим свободным объемом, характеризуемым критерием Дальквиста.

Рисунок 31 демонстрирует корреляцию между адгезионной способностью гидрогелей ПВП-

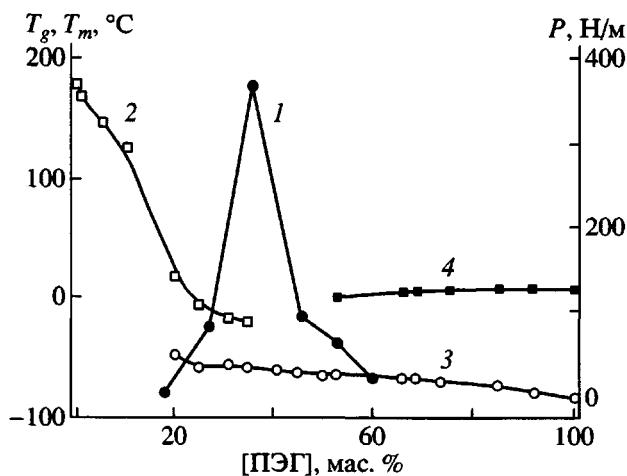


Рис. 32. Сравнение адгезионной прочности (1) и фазового поведения систем в терминах верхней (2) и нижней температур стеклования (3), а также температуры плавления ПЭГ (4) в смесях с ПВП.

ПЭГ и их молекулярной подвижностью, измеренной на микроскопическом уровне по температурной зависимости коэффициента самодиффузии ПЭГ в смесях с высокомолекулярным ПВП различного состава [49]. Энергия активации разрыва адгезионных соединений для тех же смесей определена по температурной зависимости долговечности адгезионной связи под действием фиксированного разрывного усилия. Гидрогели, содержащие 36 мас. % ПЭГ и более, характеризуются смешанным (адгезионно-когезионным) и когезионным механизмами разрушения адгезионного соединения. В их адгезионном поведении молекулярная подвижность адгезива имеет существенное значение, поскольку энергия активации самодиффузии лишь ненамного меньше энергии активации разрыва адгезионной связи (рис. 31). В смесях, содержащих менее 36 мас. % ПЭГ, энергия активации разрушения адгезионного соединения существенно превышает энергию активации самодиффузии. Для этих композиций наблюдается адгезионный тип разрушения.

## 7. ОТ СИСТЕМЫ ПВП-ПЭГ К ДРУГИМ ГИДРОГЕЛЕВЫМ АДГЕЗИВАМ

Хорошо известно, что все АЧД обладают  $T_g$  в пределах от -30 до -100°C [2]. Соответствие между адгезионной прочностью и нижней  $T_g$  для смесей ПВП-ПЭГ показано на рис. 32. С увеличением концентрации ПЭГ адгезионная способность

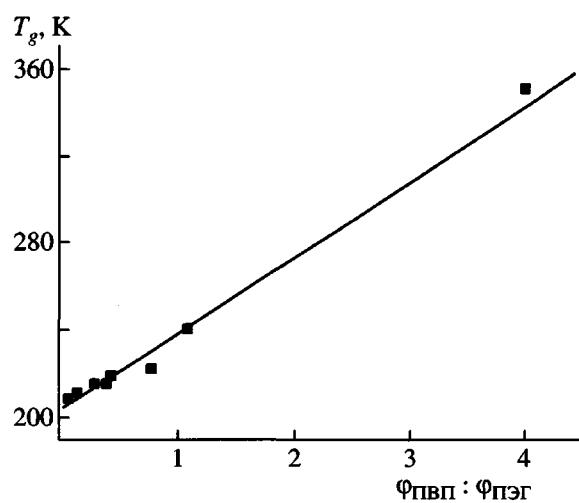


Рис. 33. Зависимость нижней температуры стеклования смесей ПВП-ПЭГ от их состава в координатах уравнения Ковакса [18]. Прямая описывается уравнением  $T_g = 203 + 36.6(\Phi_{PVP} : \Phi_{PEG})$ .

смесей начинает проявляться только тогда, когда верхняя  $T_g$  снижается до температуры использования адгезива. Максимальной адгезией обладают смеси, для которых верхняя  $T_g < 0^\circ\text{C}$ . Дальнейшее снижение верхней  $T_g$  приводит к изменению характера разрушения адгезионной связи (с адгезионного на когезионный) и к понижению адгезионной прочности. Таким образом, адгезионное поведение системы ПВП-ПЭГ контролируется ее фазовым состоянием и может быть описано в терминах температур двух релаксационных переходов.

Среди множества уравнений, предложенных для описания композиционной зависимости  $T_g$  в совместимых смесях полимеров, наиболее точное соответствие экспериментальным данным для системы ПВП-ПЭГ найдено для уравнения Ковакса [18] (рис. 33):

$$T_g = T_{g,PEG} + \frac{f_g PVP}{\Delta \alpha_{PEG}} \frac{\Phi_{PVP}}{\Phi_{PEG}}, \quad (11)$$

где  $f_g$  — доля свободного объема ПВП при  $T_g$ ,  $\Delta \alpha$  — изменение коэффициента термического расширения ПЭГ при  $T_g$ ,  $\Phi$  — объемные доли компонентов смеси. Уравнение (11) показывает, что  $T_g$  системы ПВП-ПЭГ в большей степени определяется свойствами пластификатора (ПЭГ), а не свойствами полимера с высокой  $T_g$ . Действительно, согласно уравнению Ковакса, единственной

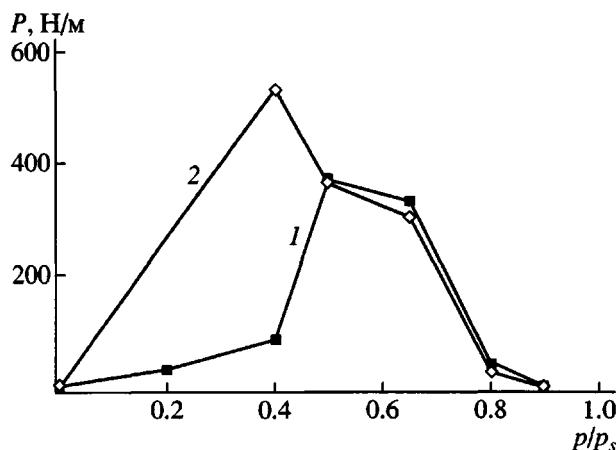


Рис. 34. Влияние относительной влажности окружающей среды  $p/p_s$  на адгезию смесей ПВП (1) и поливинилкапролактама (2) с 36 мас. % ПЭГ-400 [50].

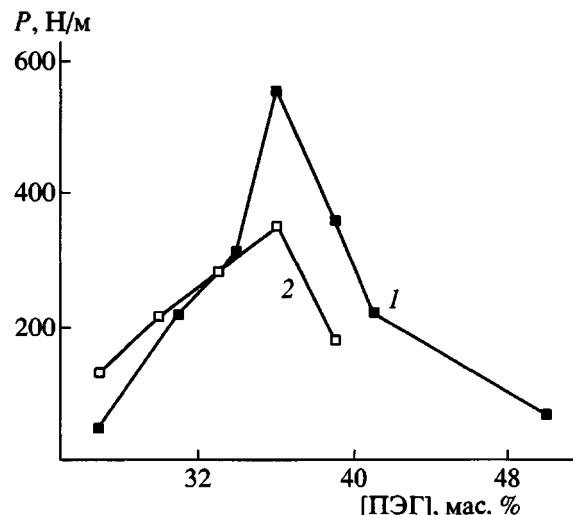


Рис. 35. Влияние молекулярной массы ПЭГ-400 (1) и ПЭГ-600 (2) на усилие отслаивания  $P$  адгезионных смесей ПВП-ПЭГ от модельного субстрата ПЭТФ [51].

характеристикой ПВП, вносящей свой вклад в величину  $T_g$  смеси, является доля свободного объема при  $T_g$ . Однако хорошо известно, что величина  $f_g$  примерно постоянна для большинства полимеров. Следовательно, можно ожидать, что  $T_g$  смесей ПЭГ с различными полимерами практически не зависит от природы высокомолекулярного компонента. Поскольку адгезионное поведение смесей полимеров зависит от их температуры стеклования (рис. 32 и 33), можно ожидать, что ПЭГ должен продуцировать адгезию в смесях с разными высокомолекулярными полимерами, способными образовывать Н-связи с гидроксильными группами на концах его коротких цепей, независимо от  $T_g$  этих полимеров. Более того, уравнение (11) предсказывает, что наилучшими адгезионными характеристиками должны обладать смеси в том же интервале концентраций ПЭГ, которые вызывают наибольшую адгезию в смесях с ПВП (36 мас. % ПЭГ). Таким образом, справедливость уравнения Ковакса для системы ПВП-ПЭГ теоретически обосновывает возможность целенаправленного получения новых адгезионных гидрофильных композитов посредством пластификации короткоцепочными ПЭГ ряда полимеров, несущих электронодонорные функциональные группы [50].

Действительно, как показали исследования, смешение ПЭГ-400 с сополимерами винилпирролидона и винилацетата различного состава, име-

ющими разные  $T_g$ , приводит к адгезионным композициям в области содержания пластификатора ПЭГ 36 мас. % [50]. В том же диапазоне концентраций ПЭГ-400 максимум адгезии обнаружен при смешении ПЭГ с поливинилкапролактамом (рис. 34) и с поливинилацетамидом. Поливинилкапролактам менее гигроскопичен, чем ПВП, и поэтому при одинаковом содержании ПЭГ-400 (36 мас. %) максимум адгезии сдвинут к меньшим степеням гидратации смесей (рис. 34). Поскольку ПЭГ с разной молекулярной массой (в диапазоне от 200 до 600) обладают примерно одинаковыми  $T_g$ , не удивительно, что наибольшая адгезия характерна для смеси ПВП, содержащей 36 мас. % ПЭГ (рис. 35 из работы [51]). Однако максимум адгезии смесей ПЭГ-400 с протонодонорными полимерами (ПАК) сдвинут в сторону большего содержания пластификатора. Это поведение вполне объяснимо, так как карбоксильные группы мономерных звеньев ПАК образуют Н-связи как с концевыми ОН-группами ПЭГ, так и с его оксиэтиленовыми звеньями [7]. При этом только Н-связывание первого типа сопровождается увеличением свободного объема, необходимого для проявления адгезионной способности, тогда как образование Н-связей между комплементарными группами в мономерных звеньях ПАК и ПЭГ ведет к уменьшению свободного объема. Адгезионные композиции могут быть также получены смешением ПВП с пропиленгликолем, глицерином, а также с алкандиолами (пентан- и гександиолами) с  $T_g = -104\dots$

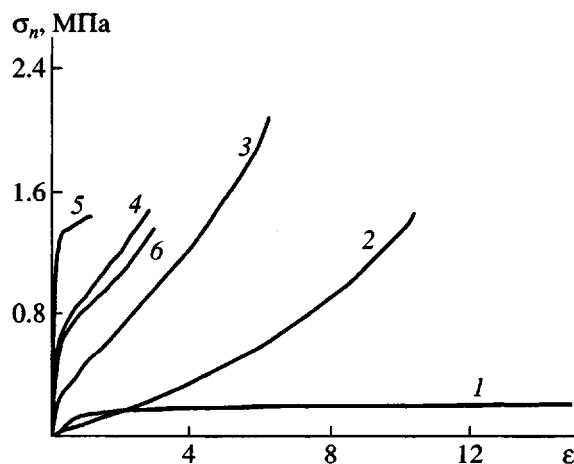


Рис. 36. Влияние концентрации КП на кривые деформация–напряжение при одноосном растяжении пленок на основе тройных смесей ПВП–ПЭГ–КП. Концентрация ПЭГ–400 в смесях 50 мас. %. Скорость растяжения 20 мм/мин [52]. Концентрация КП 0 (1), 4 (2), 8 (3), 11.5 (4), 14 (5) и 36 мас. % (6).

–64°C. Максимальную адгезию проявляют смеси, содержащие ~50 мас. % алкандиола [50].

В качестве индукторов адгезии могут также применяться короткоцепные молекулы, несущие на концах цепи не только гидроксильные, но и, например, карбоксильные группы. Так, ПЭГ-600 с концевыми гидроксильными группами, окисленными до карбоксильных (ПЭГ-600 дикислота), обеспечивает в смесях с ПВП значительно более высокую адгезию, нежели исходный ПЭГ-600. Низшие дикарбоновые кислоты, такие как янтарная, малоновая и глутаровая, придают адгезию смесям с комплементарными гидрофильными полимерами (ПВП и другие поливиниламиды, а также полиамины [50]). Однако в отличие от ПЭГ-600 дикислоты, дикарбоновые кислоты не пластифицируют комплементарные полимеры, а выступают только в качестве усилителей когезионной прочности (нековалентных сшивающих агентов). Поэтому для придания высокой адгезии они должны использоваться в комбинации с гидрофильными пластификаторами.

Таким образом, механизм межмолекулярного взаимодействия, приводящий к созданию структуры, схематически показанной на рис. 13 для модельной системы ПВП–ПЭГ, имеет общий характер и может быть также типичен для совместимых смесей различных полярных полимеров с

комплементарными пластификаторами, несущими на концах коротких цепей группы, способные образовывать как водородные, так и электростатические связи. Следовательно, подход, описанный в данной работе, может служить базисом для целенаправленного получения нового класса полимерных композиционных материалов – гидрофильных и водорастворимых каучуков и адгезивов.

#### 8. ПОЛУЧЕНИЕ НЕ РАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ ГИДРОГЕЛЕЙ, СОВМЕЩАЮЩИХ СВОЙСТВА АДГЕЗИВОВ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К ДАВЛЕНИЮ, И БИОАДГЕЗИВОВ

Существенным недостатком АЧД на основе смесей ПВП–ПЭГ является растворимость в воде. Это ограничивает область их применения средами с относительно небольшим содержанием воды. Тем не менее способность гидрофильных адгезивов на основе ПВП–ПЭГ сохранять и даже увеличивать адгезию к увлажненным субстратам открывает принципиальную возможность их использования в качестве биоадгезивов, пригодных для аппликации в условиях большой влажности (например, в полости рта).

Существующие биоадгезивы представляют собой ковалентно сшитые гидрогели. Типичные представители биоадгезивов – полиакриловая или полиметакриловая кислоты, сшитые в результате радикальной сополимеризации соответствующего мономера с небольшим количеством диакрилата этиленгликоля [52]. Такие биоадгезивы не проявляют липкости в сухом состоянии, но при степенях набухания до 50% они способны прилипать к влажным и мягким биологическим субстратам, таким как слизистые мембранны полости рта. Главные недостатки существующих биоадгезивов – низкая адгезионная способность, существенно уступающая прочности АЧД, и невозможность формовать из них пленки.

Известно, что образование интерполимерных комплексов так называемого “лестничного” типа путем водородного или электростатического связывания реакционноспособных групп в мономерных звеньях комплементарных макромолекул позволяет получать набухающие в воде гидрогели [3–6]. Этот подход использован для придания нерастворимости адгезивам ПВП–ПЭГ. С этой целью в смеси ПВП–ПЭГ ввели третий компо-

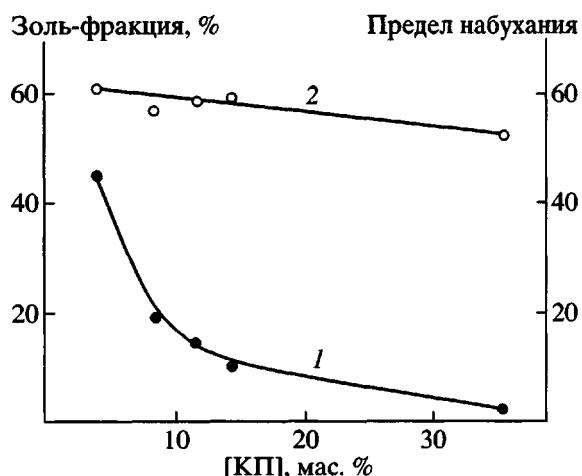


Рис. 37. Влияние концентрации КП в смесях с адгезивом ПВП-ПЭГ на величину предела набухания (I) и содержание золь-фракции (2). Предел набухания выражен в терминах отношения массы образца в равновесно увлажненном состоянии к его сухой массе [53].

мент – комплементарный полимер (КП), образующий Н-связи с карбонилами мономерных звеньев ПВП. Методами ИК-Фурье спектроскопии и ДСК было доказано наличие сильного конкурентного взаимодействия между функциональными группами всех трех компонентов, которое возрастает в ряду ПВП-ПЭГ < ПЭГ-КП < ПВП-КП [53]. Образующиеся тройные смеси однофазны вплоть до содержания КП 36 мас. %. Как видно из рис. 36 и 37, введение КП в адгезив ПВП-ПЭГ приводит к резкому увеличению прочности материала, уменьшению максимальной степени удлинения при разрыве, а также содержания золь-фракции и предела набухания [53].

Поскольку образование поликомплексов лестничного типа сопровождается увеличением энергии когезии, неудивительно, что адгезия сухих смесей ПВП-ПЭГ-КП значительно снижается по сравнению с бинарными адгезивами ПВП-ПЭГ (рис. 38 из работы [53]). Тем не менее по мере набухания гидрогеля ПВП-ПЭГ-КП в воде адгезия возрастает и проходит через максимум содержания воды при 15 мас. % (рис. 38). Таким образом, тройные смеси ПВП-ПЭГ-КП ведут себя как классические биoadгезивы. В то же время по своим адгезионным свойствам они близки к АЧД [53].

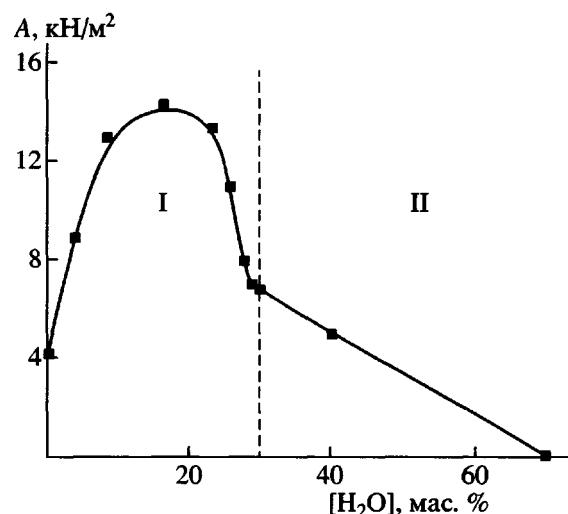


Рис. 38. Адгезия A смеси ПВП : КП (5 : 1) с ПЭГ (40 мас. %) как функция содержания поглощенной воды [53]. Показаны режимы адгезионного (I) и когезионного разрушения (II).

## 9. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АДГЕЗИОННЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ СМЕСЕЙ ПВП-ПЭГ

Гидрофильные АЧД могут быть востребованы в разных отраслях современной промышленности и в медицине. Они необходимы в фармации и медицине вследствие их биосовместимости и высокой проницаемости для лекарственных веществ. В частности, адгезионные гидрогели могут быть использованы в качестве диффузионных матриц трансдермальных терапевтических систем. Такие системы представляют собой лекарственные формы нового поколения для долговременного (от суток до недели) введения лекарственных веществ в системное кровообращение с контролируемой скоростью через неповрежденную кожу пациента. Трансдермальная терапевтическая система – это простое устройство типа пластиря, адгезив которого, помимо фиксации системы на коже, должен обеспечивать необходимые транспортные свойства, совместимость с лекарственными веществами и биологическую толерантность [54]. Сочетание необходимых адгезионных и транспортных свойств в рамках одного материала является ключевой, наиболее трудной, наукоемкой и остающейся мало исследованной проблемой.

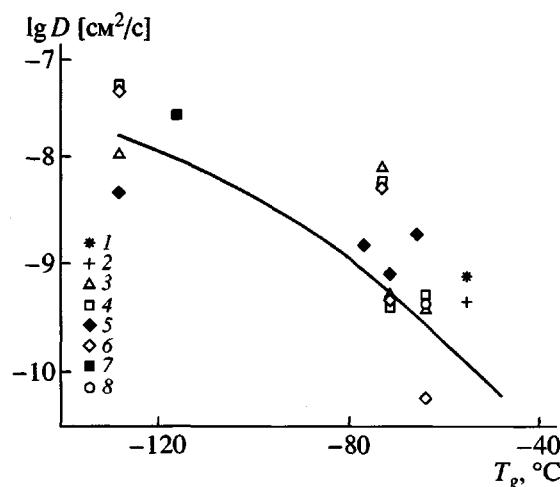


Рис. 39. Коэффициент диффузии лекарственного вещества в матрицах на основе различных АЧД (ПВП-ПЭГ, акриловый, полизобутиленовый и силиконовый адгезивы) как функция температуры стеклования полимерной матрицы. Точки – пропранолол (1), цитизин (2), дипропилфталат (3), аминопирин (4), кетопрофен (5), лидокаин (6), изосорбид динитрат (7) и этинилэстрадиол (8); кривая – коэффициент самодиффузии полимера в матрице, оцененный по уравнению Вильямса–Ландела–Ферри исходя из температуры стеклования [56].

#### 9.1. Диффузия как фактор контроля скорости трансдермальной подачи лекарственных веществ

Известно, что коэффициент диффузии зависит от температуры стеклования полимера. На рис. 39 эта зависимость представлена в терминах уравнения Вильямса–Ландела–Ферри [57]. Если адгезионный полимер служит резервуаром для растворенного в нем низкомолекулярного лекарственного вещества, то коэффициент диффузии молекул последнего определяется молекулярной подвижностью среды [57]. На рис. 39 коэффициент диффузии различных лекарств представлен как функция температуры стеклования соответствующей адгезионной матрицы. Значения коэффициентов диффузии [58–60], как правило, лежат над расчетной кривой, полученной по данным ДСК, но могут быть наложены на эту кривую методом температурно-временной суперпозиции.

Принцип контролируемой подачи лекарственных веществ из трансдермальных терапевтических систем основан на том, что лекарство должно мигрировать на поверхность кожи из адгезионной матрицы со скоростью меньшей, чем скорость диффузии молекул лекарственного вещества

через кожу. Проницаемость кожи в свою очередь определяется скоростью массопереноса через роговой слой эпидермиса [61]. Широко распространено мнение, что для любых адгезионных матриц скорость трансдермального поступления лекарственного вещества в системное кровообращение контролируется кинетикой его диффузии в матрице трансдермальной системы, а не в роговом слое эпидермиса.

В то же время показано, что коэффициент диффузии низкомолекулярных лекарственных веществ через роговой слой интактной кожи человека составляет  $10^{-13}$ – $10^{-11}$  см<sup>2</sup>/с [62]. Поскольку эти значения ниже коэффициентов диффузии лекарственных веществ в различных АЧД (рис. 39), диффузионный контроль скорости трансдермальной подачи лекарств из АЧД может быть осуществлен только увеличением проницаемости кожи.

Коэффициент диффузии – не единственный фактор, определяющий транспорт молекул лекарственных веществ через эпидермальную мембрану. Скорость переноса низкомолекулярных пептрантов через различные барьеры проницаемости контролируется также коэффициентом распределения лекарственного вещества между диффузионной матрицей адгезива и кожей. Коэффициент распределения лекарственных веществ между эпидермисом кожи и гидрофильными адгезивами (ПВП-ПЭГ) меньше, чем для гидрофобных адгезивов, традиционно используемых в фармации в качестве диффузионных матриц трансдермальных систем [63]. Следовательно, гидрофильный адгезив ПВП-ПЭГ обеспечивает больше возможностей управления кинетикой трансдермального введения лекарств, чем обычные гидрофобные адгезивы [56].

#### 9.2. Моделирование трансдермального транспорта лекарств *in vitro* на синтетических полимерных мембранах

Процесс массопереноса молекул лекарственного вещества из резервуара (матрицы) трансдермальной терапевтической системы через эпидермис кожи человека или моделирующую ее полимерную мембрану представляет собой классическую задачу мембранологии: донорная среда в контакте с барьером проницаемости со скачком градиента концентрации диффундирующего агента на поверхности раздела матрица–

мембрана (кожа) [23, 24]. Вследствие гетерофазности структуры эпидермиса кожи человека механизм трансдермального транспорта лекарств складывается из двух параллельно протекающих процессов: диффузии молекул пенетранта в направлении градиента концентрации и их распределения между фазами различной полярности в барьере проницаемости (белковая и липидная фазы). Зависимость коэффициента проницаемости (нормализованного потока) диффузанта ( $p_s$ , см/с) через кожу человека от свойств пенетранта и диффузионной среды хорошо описывается эмпирическим уравнением Поттса и Гая [64]

$$\lg p_s = \lg(D^0/\delta) + f \lg K_{o/w} - \beta M = \\ = -6.3 + 0.71 \lg K_{o/w} - 0.0061M, \quad (12)$$

где  $D^0$  – диффузионная подвижность гипотетической молекулы,  $\delta$  – длина диффузионного пути,  $K_{o/w}$  – мера липофильности диффузанта, выраженная в терминах коэффициента распределения лекарственного вещества между октанолом и водой,  $f$  – коэффициент, отражающий разницу в липофильности липидной микрофазы рогового слоя эпидермиса и октанола,  $M$  – молекулярная масса пенетранта,  $\beta$  – мера среднего свободного объема, доступного для диффузии в эпидермисе. Многопараметрическая линейная регрессия коэффициентов проницаемости через кожу более чем 100 различных лекарственных и модельных веществ позволила оценить значения коэффициентов в уравнении (12) [64].

В качестве модельного барьера проницаемости в данной работе использовали мембрану карбосил на основе блок-сополимера поликарбоната и полисилоксана. Поликарбонатные и полисилоксановые блоки карбосила существенно отличаются по полярности и проницаемости [23], что роднит механизм транспорта лекарственных веществ через модельную мембрану и кожу человека. С целью подтверждения этого вывода предприняли сравнительное изучение барьерной функции эпидермиса и мембранны карбосил для 14 модельных лекарственных веществ, охватывающих широкий диапазон молекулярных структур, физико-химических свойств и терапевтической активности [64]. Оказалось, что для транспорта подавляющего большинства лекарств

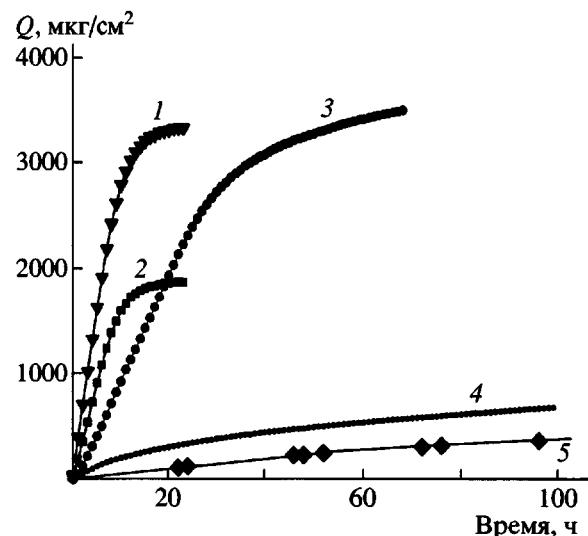


Рис. 40. Кинетика подачи *in vitro* нитросорбита (1), нитроглицерина (2), пропранолола (3), цитизина (4) и клонидина (5) из матриц ПВП–ПЭГ через мембрану карбосил.

через мембрану карбосил из адгезива ПВП–ПЭГ уравнение (12) приобретает вид

$$\lg p_m = -4.49 - 0.14 \lg K_{o/w} - 0.0067M$$

В сравнении с кожей диффузионная подвижность (проницаемость) и полярность карбосила существенно выше. Как правило, чем лучше растворимость пенетранта в воде и чем ниже энергия когезии его кристаллов (оцененная в терминах температуры плавления), тем выше проницаемость этих веществ через кожу и модельную мембрану.

Было показано, что 14 модельных лекарственных веществ, включенных в матрицу ПВП–ПЭГ, по величине коэффициента их проницаемости через мембрану карбосил и соответственно через эпидермис кожи можно условно подразделить на два класса. Лекарственные вещества первого класса характеризуются относительно высокой растворимостью в воде и развивают большую скорость подачи из диффузионной матрицы системы. Типичные представители этой группы лекарств – нитросорбид, нитроглицерин и пропранолол (рис. 40). Характерной особенностью лекарств этой группы является также независимость скорости подачи от времени (и соответственно от текущей концентрации лекарственного вещества в матрице). Более 70% от общего содержания лекарства в адгезионной матрице поступает в при-

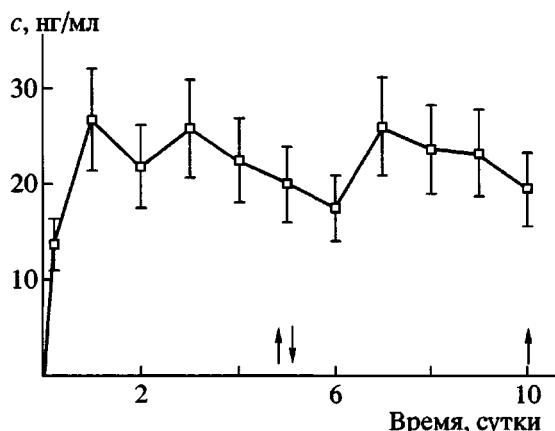


Рис. 41. Содержание пропранолола  $c$  в плазме крови 12 больных гипертонией в результате на кожной аппликации трансдермальной терапевтической системы проперкутен-форте. Моменты смены системы указаны стрелками [66].

емный раствор в соответствии с кинетикой нулевого порядка.

Лекарства второй группы на рис. 40 представлены цитизином и клонидином. Скорость их подачи из матриц ПВП-ПЭГ значительно ниже и существенно зависит от текущей концентрации в резервуаре трансдермальной системы, уменьшаясь во времени. В этом смысле поведение лекарств второй группы не представляет каких-либо аномалий. Поскольку скорость подачи определяется растворимостью лекарственных веществ в матрице, а она уменьшается вследствие гидратации в ходе измерения кинетики *in vitro*, не удивительно, что кинетические профили подачи лекарств второй группы зависят от изменяющегося влагосодержания системы. В эксперименте *in vitro* содержание влаги может достигать 50–60 мас. %. Количество влаги в гидрофильных матрицах трансдермальных систем в ходе их аппликации на кожу *in vivo* обычно не превышает 20–25 мас. % [65].

Чтобы понять природу кинетики подачи нулевого порядка для лекарств первой группы, методом математического моделирования был проанализирован вклад коэффициентов диффузии модельного пенетранта (пропранолол) в матрице и мембране, коэффициента распределения между мембраной и матрицей, концентрации лекарственного вещества в матрице, толщины матрицы, а также гидратации матрицы и мембранны за счет массопереноса воды из приемной среды в ходе определения скорости подачи лекарства *in vitro*.

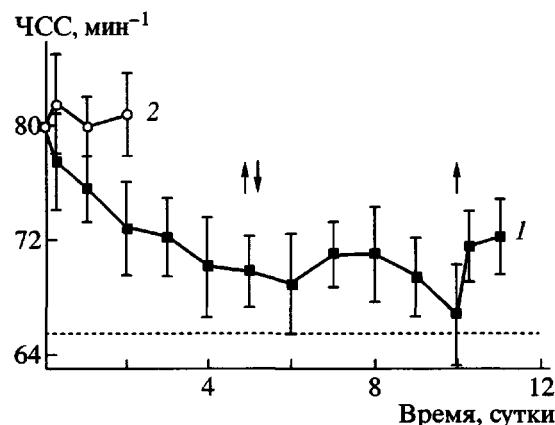
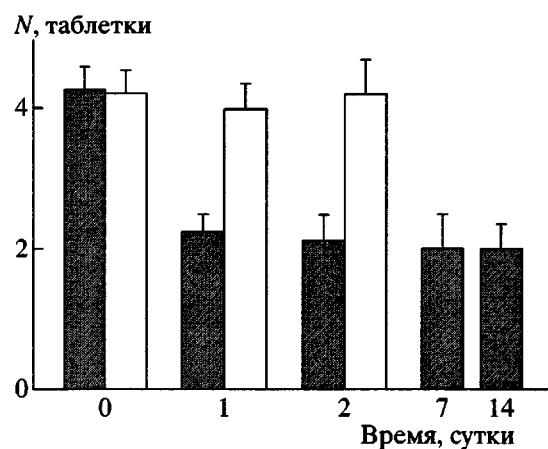


Рис. 42. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у 12 больных (сидя) в результате на кожной аппликации трансдермальной терапевтической системы проперкутен-форте (*I*) по сравнению с плацебо (2). Моменты смены и удаления систем указаны стрелками (данные Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова). Пунктирной линией отмечена средняя величина ЧСС через 1 ч после приема таблетки пропранолола (40 мг).

Кинетика подачи пропранолола из матрицы системы через мембрану карбосил в большей степени контролируется коэффициентом его диффузии в мембране, а не в матрице. Вклад коэффициента распределения лекарства между мембраной и матрицей в контроль скорости подачи существенно выше, чем вклад коэффициента диффузии. В то же время кинетика подачи нулевого порядка (со скоростью, не зависящей от времени) может быть реализована только при допущении, что коэффициент диффузии через мембрану имеет тенденцию увеличиваться во времени. Такое увеличение может быть следствием гидратации барьера проницаемости за счет его контакта с водной средой приемного раствора *in vitro* или гидратации кожи за счет парникового эффекта, вызванного ограниченной влагопроницаемостью апплицированной системы *in vivo* [24].

### 9.3. Фармакокинетика трансдермальных терапевтических систем на основе гидрофильного адгезива ПВП-ПЭГ

Как видно из рис. 41, результатом трансдермального введения пропранолола из системы проперкутен (табл. 2) является стабилизация его концентрации в плазме крови больных в течение всего срока аппликации системы на кожу (5 суток) [66, 67]. В свою очередь это приводит к снижению частоты сердечных сокращений (рис. 42)

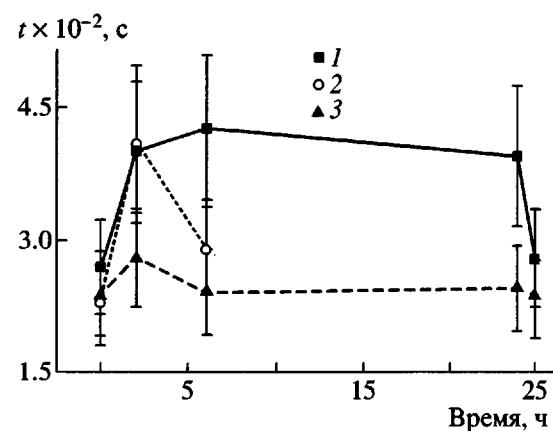


**Рис. 43.** Потребление таблеток нитроглицерина  $N$  для купирования острых приступов стенокардии на фоне аппликации трансдермальной терапевтической системы проперкутен-форте (темные прямоугольники) и плацебо (светлые) по данным Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

и артериального давления, которое сравнимо с действием традиционной лекарственной формы (пероральные таблетки пропранолола).

Эффективность антиангиального действия трансдермальной терапевтической системы проперкутен проявляется в существенном сокращении потребления таблеток нитроглицерина для купирования приступов стенокардии (рис. 43) и в благоприятном изменении показателей кардиографии.

Как показывает мировой опыт применения трансдермальных систем на основе гидрофобных



**Рис. 44.** Влияние накожной аппликации трансдермальной терапевтической системы нитроперкутен (1) в сравнении с действием таблетки (20 мг) нитросорбита (2) и плацебо (3) на время  $t$  выполнения физической нагрузки до начала умеренного приступа стенокардии у больных ишемической болезнью сердца.

АЧД, трансдермальный путь введения приемлем только для таких лекарственных веществ, суточная доза которых не превышает 10–20 мг. Однако суточная доза пропранолола составляет 100–200 мг. Возможность достижения терапевтического эффекта для трансдермальной терапевтической системы проперкутен – прямое следствие использования гидрофильного адгезива, обеспечивающего повышенную скорость подачи лекарственных веществ.

Накожная аппликация трансдермальных терапевтических систем с нитроглицерином (нитро-

**Таблица 2.** Трансдермальные терапевтические системы на основе гидрофильной адгезионной матрицы ПВП-ПЭГ (АО “Биотехнология”)

Лекарственное вещество	Трансдермальные терапевтические системы	Площадь системы, см <sup>2</sup>	Содержание лекарственного вещества в матрице		Период аппликации, сутки
			мг	мас. %	
Пропранолол	Проперкутен-форте	48	400	13.8	5
	Проперкутен-мите	48	200	7.4	5
Нитроглицерин	Нитроперкутен-форте	35	75	7.3	1
	Нитроперкутен-мите	35	20	1.9	1
Нитросорбид	Нисоперкутен	30	75	9.6	2
Клонидин	Клоперкутен	10.5	8.2	1.4	3
Цитизин	Циперкутен	30	125	7.4	3

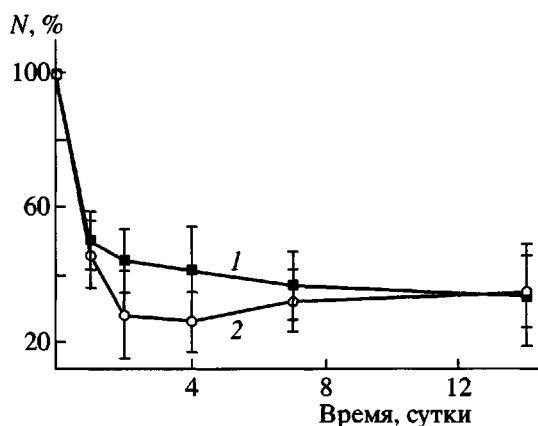


Рис. 45. Влияние трансдермальных терапевтических систем нитроперкутен (1) и нисоперкутен (2) на количество ежедневно потребляемых таблеток нитроглицерина  $N$  для предотвращения острого приступа стенокардии [69].

перкутен) и нитросорбидом (нисоперкутен) обеспечивает улучшение работы сердца, проявляющееся в увеличении толерантности к физическим нагрузкам (рис. 44), депрессии ST-сегмента, снижении количества потребляемых таблеток нитроглицерина для купирования острых приступов стенокардии (рис. 45) [68, 69].

Трансдермальные системы нитроперкутен и нисоперкутен проявляют схожее терапевтическое действие. Антиангинальный эффект нитроперкутена несколько сильнее, однако нисоперкутен обеспечивает более продолжительное действие [69]. По результатам клинических испытаний, обе системы рекомендованы Минздравом РФ для использования в клинической практике.

Хотя по данным кинетики *in vitro* клонидин относится ко второй группе лекарств, для которых скорость подачи непрерывно уменьшается во времени (рис. 40), аппликация системы на кожу обеспечивает постоянную концентрацию лекарственного вещества в крови (рис. 46). Следовательно, кинетика трансдермальной подачи лекарств из любых адгезионных полимерных матриц контролируется проницаемостью кожи, а не диффузионной подвижностью в резервуаре системы. Показано, что клоперкутен вызывает стойкое понижение артериального давления у 88% больных (рис. 47 из работы [70]). Трансдермальная система клоперкутен рекомендована Фар-

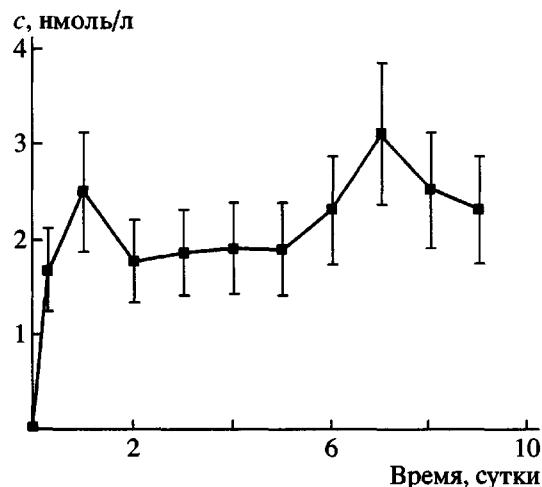


Рис. 46. Концентрация клонидина  $c$  в крови кроликов после аппликации трансдермальной терапевтической системы клоперкутен в дозе 2 см<sup>2</sup>/кг.

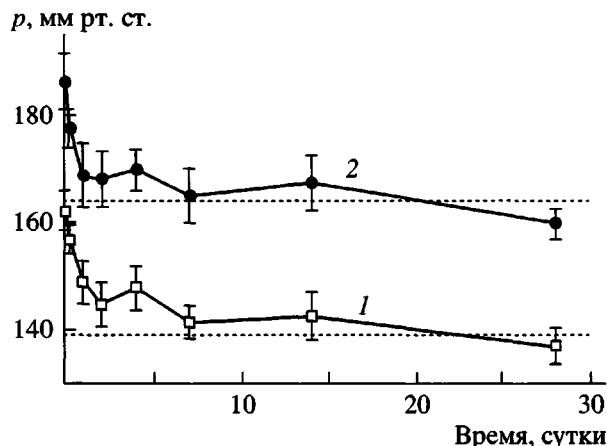


Рис. 47. Динамика изменения артериального систолического давления  $p$  у больных гипертонией в покое (сидя) (1) и при сопоставимой физической нагрузке (2) в течение длительной аппликации трансдермальной терапевтической системы клоперкутен со сменой аппликаций каждые 4 дня [70].

комитетом Минздрава РФ ко второй фазе клинических испытаний.

Трансдермальную терапевтическую систему с противокурительным препаратом – алкалоидом цитизином циперкутен наносили на кожу предплечья сроком на 2–3 суток. Длительность курса лечения составляла в среднем 2 недели. Фармакологическое действие системы циперкутен заключалось в прекращении курения (полный эффект) или в сокращении количества выкуриваемых си-

гарет более чем на 50% (частичный эффект). Полный эффект наблюдался у 26% пациентов, тогда как частичный у 69%. В целом от 79 до 96% пациентов отказывались от курения или сокращали количество выкуриваемых сигарет уже в первый день лечения, причем тяга к курению ослабевала уже через 1.5–2 ч после первой аппликации системы на кожу. По результатам клинических испытаний, трансдермальная терапевтическая система циперкутен рекомендована Минздравом РФ для применения в широкой медицинской практике.

Гидрогель ПВП–ПЭГ может быть использован как электропроводящий адгезив для крепления электродов и датчиков на поверхности тела, а также в качестве обычного и лекарственного пластиря. Композиционный материал ПВП–ПЭГ служил адгезионным резервуаром лекарственного пластиря с хинозолом (8-оксихинолином). В лекарственной форме пластиря, предназначенного для местного применения, гидрогель призван выполнить только одну функцию – контактную, и в связи с этим должен обеспечить оптимальную адгезию к коже в течение заданного времени. Аппликация лекарственного пластиря с хинозолом позволила существенно сократить время лечения онихомикоза в сравнении с традиционными аппликационными лекарственными формами (мазями и кремами). По результатам клинических испытаний пластирь с хинозолом рекомендован Фармкомитетом Минздрава РФ к применению в дерматологической практике в качестве антимикозного препарата длительного действия.

Пленки нерастворимых гидрогелей на основе тройной смеси ПВП–ПЭГ–КП после набухания в водном растворе перекиси водорода апплицировали на зубы для отбеливания зубной эмали. На рис. 48 представлены профили высвобождения *in vivo* перекиси водорода из гидрогеля ПВП–ПЭГ–КП и из гидрогеля на основе классического биоадгезива, который получен ковалентной сшивкой полиакриловой кислоты (*Crest<sup>TM</sup>* Teeth Whitening Strip, выпускаемый компанией “Procter and Gamble”). Как видно из этих данных, гидрогели ПВП–ПЭГ–КП обеспечивают более долговечный адгезионный контакт с зубной эмалью и пролонгированное высвобождение активного агента [53]. Пленки для отбеливания эмали зубов на основе смесей ПВП–ПЭГ–КП поставлены на производ-

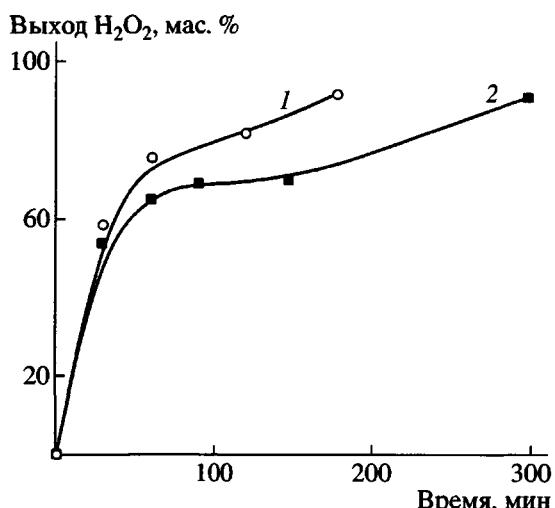


Рис. 48. Кинетика высвобождения *in vivo* перекиси водорода из гидрогеля на основе биоадгезива, представляющего собой ковалентно сшитую полиакриловую кислоту (1), и из гидрогеля ПВП–ПЭГ–КП (2) [53].

ство в США и поступили на международный фармацевтический рынок.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование в определенной степени восполняет существующий пробел в науке об адгезии и адгезивах, устанавливая род молекулярных структур, необходимых для проявления адгезионных свойств. Обычно высокая энергия когезионного взаимодействия между макромолекулами полимеров в смеси приводит к уменьшению свободного объема. Однако для целенаправленного получения новых материалов с адгезионными свойствами необходимо создавать такие молекулярные структуры, которые обладают высокой когезионной прочностью и большим свободным объемом. Сочетание этих обычно взаимоисключающих свойств может достигаться расположением реакционноспособных групп на концах цепи олигомеров этиленгликоля, являющегося компонентом поликомплекса. Вследствие этого взаимодействие OH-групп ПЭГ с комплементарными гидрофильными полимерами одновременно приводит к сшиванию и повышению когезионной прочности материала, а также к увеличению свободного объема. В этой связи становится более понятной природа адгезии и в традиционных, гидрофобных адгезивах. Так, можно полагать, что в адгезивах на основе сополимеров акриловой кислоты (~5 мас. %) с алкил-

акрилатами когезионная прочность является результатом гидрофобного взаимодействия между достаточно длинными алкильными радикалами боковых групп и химической сшивки макромолекул, в то время как электростатическое отталкивание между карбоксилатными анионами обеспечивает большой свободный объем.

Система, основанная на водородно-связанном, стехиометрическом комплексе ПВП–ПЭГ, используется в качестве модели, позволяющей выявить молекулярную природу чувствительной к давлению адгезии, а также в качестве первого и типичного представителя нового класса полимерных композиционных материалов – гидрофильных адгезивов. Смеси ПВП–ПЭГ демонстрируют пример смешиваемых, однофазных систем, которые тем не менее показывают существование двух различных, но взаимно согласованных температур релаксационных переходов. Исследование структуры и свойств модельной системы ПВП–ПЭГ привело к пониманию молекулярной природы липкости и адгезии. Базируясь на достигнутом знании, становится возможным решить обратную задачу получения материалов с заранее заданными адгезионными, вязкоупругими и диффузионными характеристиками.

Автор благодарен академику Н.А. Платэ, идеи которого в области создания адгезионных полимерных систем для трансдермального транспорта биологически активных веществ положили начало этой работе в 1978 году и без деятельного участия которого это исследование было бы не столь результативным.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Polymer Blends / Ed. by Paul D.R., Bucknall C.B. New York: Wiley, 2000.
2. Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology / Ed. by Satas D. Warwick, Rhode Island: Satas and Associates, 1999.
3. Kabanov V.A., Zezin A.B. // Soviet Sci. Rev. B. 1982. V. 4. P. 207.
4. Kabanov V.A., Zezin A.B. // Makromol. Chem., Suppl. 1984. V. 6. P. 259.
5. Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1994. Т. 36. № 2. С. 183.
6. Зезин А.Б., Рогачева В.Б. // Успехи химии и физики полимеров / Под ред. Берлина А.А., Кабанова В.А., Роговина З.А., Слонимского Г.Л. М.: Химия, 1973. С. 3.
7. Паписов И.М., Барановский В.Ю., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1975. Т. 17. № 9. С. 2104.
8. Фельдштейн М.М., Лебедева Т.Л., Шандрюк Г.А., Котомин С.В., Купцов С.А., Игонин В.Е., Гроховская Т.Е., Куличихин В.Г. // Высокомолек. соед. А. 1999. Т. 41. № 8. С. 1316.
9. Фельдштейн М.М., Лебедева Т.Л., Шандрюк Г.А., Игонин В.Е., Авдеев Н.Н., Куличихин В.Г. // Высокомолек. соед. А. 1999. Т. 41. № 8. С. 1331.
10. Лебедева Т.Л., Фельдштейн М.М., Купцов С.А., Платэ Н.А. // Высокомолек. соед. А. 2000. Т. 42. № 9. С. 1504.
11. Lebedeva T.L., Kuptsov S.A., Feldstein M.M., Platé N.A. // Water Transport in Synthetic Polymers / Ed. by Iordanskii A.L., Starzhev O.V., Zaikov G.E. New York: Nova Science Publ., 2003. Ch. 4. P. 66.
12. Li Y., Zhang R., Chen H., Zhang J., Suzuki R., Ohdaira T., Feldstein M.M., Jean Y.C. // Biomacromolecules. 2003. V. 4. P. 1856.
13. Feldstein M.M., Shandryuk G.A., Kuptsov S.A., Plate N.A. // Polymer. 2000. V. 41. № 14. P. 5327.
14. Feldstein M.M., Kuptsov S.A., Shandryuk G.A. // Polymer. 2000. V. 41. № 14. P. 5339.
15. Feldstein M.M., Kuptsov S.A., Shandryuk G.A., Plate N.A., Chalykh A.E. // Polymer. 2000. V. 41. № 14. P. 5349.
16. Feldstein M.M., Shandryuk G.A., Platé N.A. // Polymer. 2001. V. 42. № 3. P. 971.
17. Feldstein M.M., Kuptsov S.A., Shandryuk G.A., Platé N.A. // Polymer. 2001. V. 42. № 3. P. 981.
18. Feldstein M.M. // Polymer. 2001. V. 42. № 18. P. 7719.
19. Feldstein M.M., Roos A., Chevallier C., Creton C., Dorimidontova E.D. // Polymer. 2003. V. 44. № 6. P. 1819.
20. Vartapetian R.S., Khozina E.V., Karger J., Geschke D., Rittig F., Feldstein M.M., Chalykh A.E. // Colloid Polym. Sci. 2001. V. 279. № 6. P. 532.
21. Vartapetian R.Sh., Khozina E.V., Karger J., Geschke D., Rittig F., Feldstein M.M., Chalykh A.E. // Macromol. Chem. Phys. 2001. V. 202. № 12. P. 2648.
22. Маркин В.С., Иорданский А.Л., Фельдштейн М.М., Васильев А.Е., Платэ Н.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1994. Т. 28. № 3. С. 4.
23. Feldstein M.M., Raigorodskii I.M., Iordanskii A.L., Hadgraft J. // J. Control. Release. 1998. V. 52. № 1. P. 25.

24. Jordanskii A.L., Feldstein M.M., Markin V.S., Hadgraft J., Plate N.A. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000. V. 49. № 3. P. 287.
25. Bairamov D.F., Chalykh A.E., Feldstein M.M., Siegel R.A., Plate N.A. // J. Appl. Polym. Sci. 2002. V. 85. P. 1128.
26. Bairamov D.F., Chalykh A.E., Feldstein M.M., Siegel R.A. // Macromol. Chem. Phys. 2002. V. 203. № 18. P. 2674.
27. Bairamov D.F., Chalykh A.E., Feldstein M.M., Siegel R.A., Platé N.A. Water Transport in Synthetic Polymers / Ed. by Jordanskii A.L., Starzev O.V., Zaikov G.E. New York: Nova Science Publ. 2003. Ch. 3. P. 55.
28. Чалых А.Е., Байрамов Д.Ф., Герасимов В.К., Чалых А.А., Фельдштейн М.М. // Высокомолек. соед. А. 2003. Т. 45. № 11. С. 1856.
29. Герасимов В.К., Чалых А.А., Чалых А.Е., Разголоврова В.М., Фельдштейн М.М. // Высокомолек. соед. А. 2001. Т. 43. № 12. С. 2141.
30. Roos A., Creton C., Novikov M.B., Feldstein M.M. // J. Polym. Sci., Polym. Phys. 2002. V. 40. P. 2395.
31. Chalykh A.A., Chalykh A.E., Novikov M.B., Feldstein M.M. // J. Adhesion. 2002. V. 78. № 8. P. 667.
32. Novikov M.B., Roos A., Creton C., Feldstein M.M. // Polymer. 2003. V. 44. № 12. P. 3559.
33. Dahlquist C.A. // Treatise on Adhesion and Adhesives / Ed. by Patrick R.L. New York: Marcel Dekker, 1969. V. 2. P. 219.
34. Kotomin S.V., Borodulina T.A., Feldstein M.M., Kulichikhin V.G. // Am. Chem. Soc., Polym. Mater. Sci. Eng. 1999. V. 81. P. 425.
35. Creton C., Roos A., Novikov M.B., Feldstein M.M. // Proc. 26 Annual Meeting Adhesion Soc. Myrtle Beach, USA, 2003. P. 34.
36. Rubinstein M., Panyukov S. // Macromolecules. 2002. V. 35. P. 6670.
37. Novikov M.B., Feldstein M.M., Creton C. // Proc. 27 Annual Meeting Adhesion Soc. Wilmington, USA, 2004. P. 379.
38. Kulichikhin V.G. // Liquid-Crystal Polymers / Ed. by Plate N.A. New York: Plenum Press, 1993. P. 360.
39. Bessmertnaya L.Ya., Goncharova A.I., Rumsh L.D., Grokhovskaya T.E., Feldstein M.M. // Proc. Int. Symp. Control. Release Bioactive Mater. Boston, USA, 1999. V. 26. P. 383.
40. Журков С.Н. // Докл. АН СССР. 1945. Т. 47. № 7. С. 493.
41. Аскадский А.Л., Матвеев Ю.Н. Химическое строение и физические свойства полимеров. М.: Химия, 1983.
42. Di Marzio E.A. // Polymer. 1990. V. 31. № 12. P. 2294.
43. Schneider H.A. // Polymer. 1989. V. 30. P. 771.
44. Saeki S., Cowie J.M.G., McEwen I.J. // Polymer. 1983. V. 24. № 1. P. 60.
45. Kaelble D.H. // Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology / Ed. by Satas D., Warwick, Rhode Island, Satas and Associates, 1999. Ch. 6. P. 87.
46. Lakrout H., Sergot P., Creton C. // J. Adhesion. 1999. V. 69. P. 307.
47. De Gennes P.G. // J. Chem. Phys. 1971. V. 55. P. 572.
48. Feldstein M.M., Chalykh A.E., Vartapetian R.Sh., Kotomin S.V., Bairamov D.F., Borodulina T.A., Chalykh A.E., Geschke D. // Proc. 23 Annual Meeting Adhesion Soc. Myrtle Beach, USA, 2000. P. 54.
49. Feldstein M.M., Borodulina T.A., Vartapetian R.Sh., Kotomin S.V., Kulichikhin V.G., Geschke D., Chalykh A.E. // Proc. 24 Annual Meeting Adhesion Soc. Williamsburg, USA, 2001. P. 137.
50. Feldstein M.M., Plate N.A., Chalykh A.E., Cleary G.W. PCT Application WO 02/04570, 2002; Pat. 6,576,712 USA, 2003.
51. Novikov M.B., Feldstein M.M., Creton C. // Proc. 27 Annual Meeting Adhesion Soc. Wilmington, USA, 2004. P. 379.
52. Peppas N.A., Sahlin J.J. // Biomaterials. 1996. V. 17. P. 1553.
53. Cleary G.W., Singh P., Feldstein M.M. // Proc. 27 Annual Meeting Adhesion Soc. Wilmington, USA, 2004. P. 376.
54. Feldstein M.M., Plate N.A. // "NBC (Nuclear, Biological and Chemical) Risks – Current Capabilities and Future Perspectives for Protection" NATO Science Series 1 / Ed. by Sohn T., Voicu V.A. Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ. V. 25. 1999. P. 441.
55. Чалых А.Е. // Диффузия в полимерных системах. М: Химия, 1987. С. 252.
56. Feldstein M.M., Hadgraft J. // Proc. Int. Symp. Control. Release Bioactive Mater. Stockholm, 1997. V. 24 P. 21.
57. Bairamov D.F., Markin V.S., Jordanskii A.L., Feldstein M.M. // Proc. Int. Symp. Control. Release Bioactive Mater. Boston, 1999. V. 26. P. 389.
58. Kokubo T., Sugibayashi K., Morimoto Y. // Pharm. Res. 1994. V. 11. P. 104.

59. Morimoto Y., Kokubo T., Sugibayashi K. // *J. Control. Release.* 1992. V. 18. P. 113.
60. Hatanaka T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1991. V. 39. P. 1802.
61. Guy R.H., Hadgraft J. // *Pharm. Int.* 1985. V. 6. № 5. P. 112.
62. Michaels A.S., Chandrasekaran S.K., Show J.E. // *AIChEJ.* 1975. V. 21. P. 985.
63. Петрухина О.О., Фельдштейн М.М., Самгин М.А., Васильев А.Е., Платэ Н.А. // *Хим.-фармацевт. журн.* 1985. Т. 19. № 2. С. 171.
64. Potts R.O., Guy R.H. // *Pharm. Res.* 1992. V. 9. P. 663.
65. Feldstein M.M., Vasiliev A.E., Plate N.A. // *Prediction of Percutaneous Penetration* / Ed. by Brain K.R., James V.J., Walters K.A. Cardiff: STS Publ., 1996. V. 4b. P. 71.
66. Фельдштейн М.М., Волченок В.И., Малхазов Л.Б., Васильев А.Е., Платэ Н.А. // *Хим.-фармацевт. журн.* 1994. Т. 28. № 3. С. 4.
67. Пиотровский В.К., Белолипецкая В.Г., Васильев А.Е., Шорр В.А., Чиченков О.Н., Фельдштейн М.М., Метелица В.И. // *Эксперим. клинич. фармакология.* 1993. Т. 56. № 6. С. 53.
68. Пиотровский В.К., Благодатских С.В., Шорр В.А., Чиченков О.Н., Фельдштейн М.М., Метелица В.И., Васильев А.Е. // *Хим.-фармацевт. журн.* 1991. Т. 25. № 6. С. 7.
69. Стародубцев А.К., Румянцев А.С., Павлова Л.И., Васильев А.Е., Фельдштейн М.М. // *Актуальные вопросы традиционной медицины и фармакотерапии.* М.: 1995. С. 205.
70. Павлова Л.И. // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М.: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 1995.

## Adhesive Hydrogels: Structure, Properties, and Application

М. М. Feldstein

*Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences,  
Leninskii pr. 29, Moscow, 119991 Russia*

**Abstract**—This review concerns the structure and physicochemical properties of high-molecular-mass poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) blends with oligomeric poly(ethylene glycol) (PEG) that are used as model hydrophilic pressure-sensitive adhesives. PVP shows unlimited solubility in a low-molecular-mass PEG but is immiscible with its high-molecular-mass fractions. The miscibility of PVP with the low-molecular-mass PEG is related to the formation of hydrogen bonds between carbonyl groups of the repeating units of PVP and hydroxyl groups situated at the ends of short PEG chains. The adhesive behavior of PVP–PEG systems ensues from the hydrogen bonding of PVP units and terminal groups of PEG and the formation of an interpolymer complex. Adhesion in PVP–PEG blends is exhibited over a narrow range of PEG concentrations, whereas the unblended polymers and their dry blends show no adhesion. Therefore, PVP–PEG systems provide a convenient model for studying molecular structures responsible for pressure-sensitive adhesion. With this aim in view, this review compares the structure and properties of adhesive and nonadhesive blends. It is shown that the existence of a peculiar balance between a high energy of cohesion and a large free volume is a factor that controls the adhesion of PVP–PEG blends at the molecular level. The large free volume, in turn, is due to the appreciable length and flexibility of PEG chains. Simple experimental methods are developed for the experimental evaluation of this balance, as well as of cohesive strength and free volume separately, by measuring the ultimate tensile stress and maximum elongation of the adhesive material upon its uniaxial stretching. It is demonstrated that there is an interrelationship between peel adhesion and rubberlike and diffusion properties of polymeric materials at the molecular level. Gaining insight into the molecular origin of pressure-sensitive adhesion provides a basis for designing new hydrophilic adhesives with tailored performance properties. Some basic problems relating to the use of hydrophilic adhesives in medicine and cosmetics as diffusion matrices for transdermal therapeutic systems and application dosage forms are discussed briefly.