

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

На правах рукописи

КАЛИНИН КИРИЛЛ ТИМУРОВИЧ

КИНЕТИКА ПОЛИМЕРИЗАЦИИ ЛАКТИДА В РАСПЛАВЕ,
ИНИЦИИРОВАННОЙ АЦЕТИЛАЦЕТОНАТОМ ЦИРКОНИЯ

1.4.7 – Высокомолекулярные соединения (химические науки)

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.ф-м.н. Седуш Никита Геннадьевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	13
1.1. Применение полимеров на основе лактида в медицине.....	13
1.2. Основные характеристики полимеров на основе лактида	25
1.2.1. Кристаллические модификации и теплофизические свойства полилактида	27
1.2.2. Физико-механические характеристики полилактида	32
1.2.3. Механизм и кинетика гидролитической деградации полилактида	34
1.3. Методы синтеза полилактида.....	38
1.4. Катализаторы и инициаторы полимеризации лактида с раскрытием цикла 43	
1.4.1. Металлокомплексные катализаторы полимеризации с раскрытием цикла лактида	49
1.4.2. Органические катализаторы полимеризации с раскрытием цикла лактида 65	
1.5. Термодинамика полимеризации лактида с раскрытием цикла	71
1.5.1. Экспериментальные исследования термодинамики полимеризации лактида 74	
1.5.2. Кинетика псевдоживой полимеризации лактида с раскрытием цикла 77	
1.6. Исследование кинетики полимеризации лактида методом ДСК	83
1.6.1. Изотермические и динамические режимы ДСК.....	86
1.6.2. Формальное кинетическое описание.....	87
1.6.3. Методы модельной кинетики	92
1.6.4. Изоконверсионный анализ.....	93

1.6.5. Кинетический компенсационный эффект	96
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	101
2.1. Реактивы и материалы	101
2.2. Экспериментальные методы анализа	101
2.3. Кинетический анализ	105
2.3.1. Изоконверсионный анализ.....	105
2.3.2. Модельный кинетический анализ.....	106
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	112
3.1. Исследование кинетики полимеризации L- и D,L-лактида, и молекулярно-массовых характеристик получаемых полимеров.....	112
3.2. Исследование кинетических закономерностей полимеризации D,L-лактида в изотермическом режиме ДСК	112
3.2.1. Сравнение каталитической активности 2-этилгексаноата олова(II) и ацетилацетоната циркония(IV).....	112
3.2.2. Влияние температуры и концентрации катализатора на кинетику полимеризации D,L-лактида	114
3.3. Исследование кинетических закономерностей полимеризации L- и D,L-лактида в динамическом режиме ДСК	120
3.4. Экзотермический эффект на первом нагреве ДСК лактида без $Zr(acac)_4$ и роль поверхности алюминиевой ДСК-чашки	128
3.5. Исследование кинетических закономерностей полимеризации L- и D,L-лактида в динамическом режиме ДСК в пассивированных поли(<i>n</i> -ксилиленом) алюминиевых ДСК-чашках.....	132
3.6. Анализ кинетики полимеризации L-лактида с применением двухстадийной кинетической модели.....	135
3.7. Влияние условий полимеризации D,L-лактида на молекулярно-массовые характеристики полимеров	141

3.7.1. Влияние концентрации $Zr(acac)_4$ на молекулярно-массовые характеристики синтезированного поли(D,L-лактида)	142
3.7.2. Влияние концентрации $Zr(acac)_4$ и соинициатора 1,12-додекандиола на молекулярно-массовые характеристики синтезированного поли(D,L-лактида)	145
3.7.3. Влияние температуры полимеризации на молекулярно-массовые характеристики синтезированного поли(D,L-лактида)	149
ВЫВОДЫ	152
БЛАГОДАРНОСТИ	154
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В последние десятилетия полилактид (ПЛА) привлекает все большее внимание как биосовместимый и биоразлагаемый полимер для изготовления ортопедических имплантатов, систем контролируемой доставки лекарственных веществ и матриц для тканевой инженерии. В организме полилактид подвергается гидролитическому расщеплению сложноэфирных связей с образованием молочной кислоты и ее олигомеров, которые далее выводятся из организма естественными метаболическими путями. Это позволяет избежать необходимости повторного хирургического вмешательства для удаления имплантата после выполнения им своей функции.

Важной особенностью полилактида является возможность направленного регулирования его свойств в широком диапазоне еще на стадии синтеза за счет изменения молекулярной массы, стереохимического состава и архитектуры макромолекул. Для материалов медицинского назначения особое значение имеет воспроизводимость указанных характеристик, поскольку молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение полимера во многом определяют его механические свойства и скорость гидролитической деградации. Существенное значение имеет также содержание остаточного мономера и компонентов каталитической системы, способных сохраняться в полимерной матрице после завершения синтеза. Поэтому при получении полилактида биомедицинского назначения необходимо не только обеспечивать высокую степень конверсии мономера, но и осуществлять направленное регулирование молекулярно-массовых характеристик при минимальном содержании потенциально токсичных примесей.

В связи с этим выбор каталитической системы является одним из ключевых факторов, определяющих характеристики получаемого полимера и возможность его последующего применения. Используемый катализатор должен сочетать достаточную активность и стабильность в условиях синтеза с возможностью получения полимера с заданными молекулярно-массовыми характеристиками и благоприятным токсикологическим профилем.

Наиболее распространенным катализатором для синтеза ПЛА является 2-этилгексаноат олова (II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$), который сочетает высокую каталитическую активность, стабильность и простоту в обращении. Однако использование соединений олова в синтезе полимеров медицинского назначения требует тщательного контроля остаточного содержания катализатора, поскольку его полное удаление из полимерной матрицы может быть затруднено. Остаточные следовые количества соединений олова ухудшают показатели биосовместимости полимерного материала и ограничивают его применение в биомедицинских целях. В связи с этим актуальной задачей является поиск альтернативных каталитических систем, обеспечивающих эффективную полимеризацию лактида при меньшей токсичности. В последние годы значительное внимание уделяется соединениям алюминия, цинка, магния, титана, кальция, висмута и циркония, а также органическим катализаторам, однако ни одна из предложенных систем на текущий момент не стала полноценной альтернативой 2-этилгексаноату олова(II).

Среди перспективных соединений особый интерес представляет ацетилацетонат циркония ($\text{Zr}(\text{acac})_4$) – доступный, стабильный, малотоксичный комплекс, способный инициировать полимеризацию с раскрытием цикла лактида. Несмотря на растущий интерес к данной каталитической системе, влияние условий полимеризации на кинетику процесса и молекулярно-массовое распределение синтезируемых полимеров изучено недостаточно, что определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы. Эффективность ацетилацетоната циркония как инициатора полимеризации с раскрытием цикла была показана на примере ряда циклических мономеров, таких как L-лактид, ϵ -капролактон, гликолид и триметиленкарбонат. В литературе отмечено, что использование $\text{Zr}(\text{acac})_4$ позволяет получать алифатические полиэферы с достаточно высокими молекулярными массами и умеренными значениями индекса дисперсности. Вместе с тем, несмотря на имеющиеся сведения о применении $\text{Zr}(\text{acac})_4$ в полимеризации циклических сложных эфиров, кинетические закономерности этих процессов изучены недостаточно. Большинство опубликованных работ в данной области

преимущественно демонстрирует принципиальную возможность синтеза полимеров с использованием ацетилацетоната циркония, тогда как систематический анализ влияния температуры, концентрации $Zr(acac)_4$ и соинициатора на скорость полимеризации и молекулярно-массовые характеристики образующихся полимеров практически отсутствует.

В связи с этим анализ кинетических закономерностей полимеризации лактида в присутствии $Zr(acac)_4$ и определение факторов, влияющих на эффективный контроль процесса, представляет актуальную научную задачу.

Целью работы является анализ кинетики полимеризации L- и D,L-лактида в расплаве, инициированной ацетилацетонатом циркония, а также оптимизация условий реакции для синтеза полилактидов с контролируемой молекулярной массой.

В работе были поставлены следующие **задачи**:

1. С применением метода дифференциальной сканирующей калориметрии провести анализ кинетики полимеризации L- и D,L-лактида в расплаве, используя как безмодельные (изоконверсионные), так и модельные методы;
2. Предложить многостадийную кинетическую модель, объясняющую наблюдаемые кинетические особенности реакции полимеризации;
3. Установить влияние концентрации инициатора ацетилацетоната циркония и соинициатора 1,12-додекандиола, а также температуры реакции на молекулярно-массовые характеристики синтезируемых полимеров;
4. Определить оптимальные условия реакции для синтеза полилактида с заранее заданной молекулярной массой.

Научная новизна:

1. Впервые методом ДСК исследована кинетика полимеризации L- и D,L-лактида в расплаве, инициированной ацетилацетонатом циркония.
2. Определены зависимости эффективной энергии активации и функции модели реакции от степени конверсии безмодельным (изоконверсионным) методом анализа. Показано, что наблюдаемый сигмоидальный характер полимеризации L-

лактида связан с медленной (по сравнению с реакцией роста цепи) реакцией инициирования.

3. Предложена кинетическая модель полимеризации L-лактида в присутствии ацетилацетоната циркония, учитывающая стадии необратимого инициирования и обратимого роста цепи, и сделана оценка кинетических параметров этих реакций.

4. Установлено влияние соотношения мономера, ацетилацетоната циркония и гидроксилсодержащего соинициатора 1,12-додекандиола на молекулярно-массовые характеристики поли(D,L-лактида). Показано, что медленное инициирование приводит к ухудшению контроля полимеризации, отклонению экспериментальных значений молекулярной массы от расчетных и увеличению дисперсности, тогда как введение гидроксилсодержащего соинициатора способствует более контролируемому протеканию процесса.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в развитии представлений о кинетических закономерностях полимеризации лактида в расплаве, инициированной ацетилацетонатом циркония. Установлено влияние температуры, концентрации инициатора на скорость полимеризации, достижение равновесной конверсии и молекулярно-массовое распределение образующихся полимеров. Полученные данные расширяют представления о роли стадий инициирования, роста цепи и деполимеризации в полимеризации лактида под действием $Zr(acac)_4$, а также позволяют уточнить механизм протекания процесса в присутствии гидроксилсодержащих соединений.

Практическая значимость работы состоит в определении условий полимеризации лактида, обеспечивающих более эффективный контроль молекулярно-массовых характеристик полимеров. Показано, что введение гидроксилсодержащего соинициатора 1,12-додекандиола обеспечивает получение ПЛА с заранее заданной молекулярной массой и приводит к ускорению стадии инициирования. Полученные результаты могут быть использованы при разработке подходов к синтезу полилактидов с заданными молекулярно-массовыми характеристиками с применением менее токсичных альтернатив

оловоорганическим катализаторам. Кроме того, практическое значение имеет разработанный подход исключаящий вклад влияния поверхности стандартных алюминиевых ДСК-чашек при анализе полимеризации лактида методом ДСК. Использование пассивированных поли(*n*-ксилиленом) ДСК-чашек позволяет исключить химическое взаимодействие поверхности алюминиевых ДСК-чашек с мономером и повысить достоверность определения кинетических параметров полимеризации лактида.

Методология и методы исследования. Кинетические закономерности полимеризации изучали методом дифференциальной сканирующей калориметрии в изотермическом и динамическом режимах. С целью исключения влияния поверхности стандартных алюминиевых ДСК-чашек часть экспериментов проводили в чашках, пассивированных покрытием поли(*n*-ксилилена), нанесенным методом химического осаждения из газовой фазы. Кинетический анализ выполняли с применением безмодельных изоконверсионных методов, а также модельного подхода с использованием кинетической модели, учитывающей стадии необратимого инициирования и обратимого роста цепи.

Химическое строение синтезированных полимеров, степень конверсии мономера и наличие фрагментов инициатора и соинициатора в полимерной цепи определяли методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР). Молекулярно-массовое распределение синтезированных полимеров исследовали методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ). Дополнительно для анализа побочных процессов, связанных с взаимодействием лактида с поверхностью ДСК-чашек, использовали методы газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) и ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО-ИК).

Положения, выносимые на защиту:

1. Значения эффективных кинетических параметров (энергии активации, предэкспоненциального фактора и функции модели реакции в зависимости от степени конверсии) для полимеризации L-лактида в расплаве, иницированной ацетилацетонатом циркония, вычисленные с помощью безмодельных (изоконверсионных) методов.

2. Двухстадийная кинетическая модель полимеризации, согласованная с полученными результатами изоконверсионного анализа, учитывающая медленную реакцию инициирования и обратимую реакцию роста цепи, а также значения параметров этой модели (значения констант скорости и энергий активации для реакций инициирования и роста цепи).
3. Взаимодействие L-лактида с поверхностью стандартных алюминиевых ДСК-чашек, вносящее дополнительный вклад в регистрируемый тепловой эффект и затрудняющее корректный расчет кинетических параметров. Методика пассивации поверхности ДСК-чашек поли(*n*-ксилиленом), устраняющая этот вклад.
4. Влияние соотношения реагентов (мономера, ацетилацетоната циркония в качестве инициатора полимеризации, 1,12-додекандиола в качестве соинициатора) на молекулярно-массовое распределение синтезированного поли(D,L-лактида). Соотношение соинициатора к инициатору, обеспечивающее возможность контроля молекулярно-массовых характеристик полимера.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке цели и задач исследования, планировании экспериментов и выборе подходов к анализу кинетики полимеризации лактида, иницированной ацетилацетонатом циркония. Автором проведены эксперименты по полимеризации L- и D,L-лактида в расплаве методом ДСК в изотермическом и динамическом режимах, выполнена обработка полученных данных и расчет кинетических параметров с использованием изоконверсионных и модельных методов. Автором проведены сравнительные эксперименты в стандартных и пассивированных поли(*n*-ксилиленом) алюминиевых ДСК-чашках для оценки влияния поверхности чашек на результаты кинетического анализа. Автором также проведены реакции синтеза полилактидов в присутствии $Zr(acac)_4$ и гидроксилсодержащего соинициатора, обработка данных ГПХ и ЯМР-спектроскопии, интерпретация полученных результатов и описание механизма полимеризации. Автор внес ключевой вклад в подготовку публикаций и лично представлял результаты работы на научных конференциях.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов работы подтверждается использованием в своей основе общепринятых подходов и

методик исследования, использованием современного аналитического оборудования, а также воспроизводимостью полученных результатов в повторных экспериментах. Результаты работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах данных «Web of Science» и «Scopus», а также включенных в «Белый список» научных журналов.

Апробация работы. Результаты работы были опубликованы в 8 тезисах и представлены в виде стендовых и устных докладов на следующих научных конференциях:

Международная конференция «A Virtual Conference on Chemistry and its Applications», (онлайн, 2020), Международная научная конференция "Современная химическая физика - на стыке физики, химии и биологии" (г. Черноголовка, 2021), 4-ая международная конференция «Progress on Polymers and Composites Products and Manufacturing Technologies» (г. Бухарест, 2021), IX Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия, физика, биология: пути интеграции» (г. Москва, 2022), VIII Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения» (пос. Эльбрус, 2022), VI Национальный Конгресс по Регенеративной медицине (Санкт-Петербург, 2024 г.), 67-й Всероссийской научной конференции МФТИ (Москва, 2025 г.), 68-й Всероссийской научной конференции МФТИ в честь 130-летия со дня рождения Н. Н. Семенова (Москва, 2026 г.)

По материалам диссертационного исследования были опубликованы 4 статьи в научных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных «Web of Science» и «Scopus»:

1. Kalinin, K. T. Kinetics of D,L-lactide polymerization initiated with zirconium acetylacetonate / K. T. Kalinin, N. G. Sedush, P. V. Dmitryakov, S. N. Chvalun // ChemistryOpen. — 2020. — Vol. 9. — P. 1027–1032.
2. Kalinin, K. T. Kinetics of L-lactide bulk polymerization initiated with zirconium(IV) acetylacetonate studied by non-isothermal differential scanning calorimetry / K. T. Kalinin, D. R. Streltsov, P. V. Dmitryakov, N. G. Sedush, S. N. Chvalun // Thermochimica Acta. — 2024. — Vol. 742. — Art. 179872.

3. Калинин, К. Т. Синтез поли(D,L-лактида) с контролируемой молекулярной массой под действием биосовместимого инициатора ацетилацетоната циркония / К. Т. Калинин, Н. Г. Седуш, С. Н. Чвалун // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. — 2025. — Т. 67, № 2. — С. 81–90.
4. Kalinin, K. T. Synthesis of poly(ϵ -caprolactone) carried out with zirconium acetylacetonate: polymerization kinetics and molecular weight of the polymers / K. T. Kalinin, T. M. Sokolov, N. G. Sedush // Doklady Chemistry. — 2025. — Vol. 520. — P. 119–128.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 183 страницах печатного текста, содержит 52 рисунка, 17 таблиц и 225 источник литературы.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Применение полимеров на основе лактида в медицине

В медицине полилактид (ПЛА) и сополимеры лактида с гликолидом и ϵ -капролактоном широко применяют для изготовления биоразлагаемых изделий медицинского назначения. Благодаря сравнительно высокой прочности и модулю упругости ПЛА используют для изготовления винтов, штифтов и других фиксирующих изделий в травматологии и ортопедии, обеспечивающих механическую поддержку тканей в течение периода их восстановления. Соплимеры лактида с гликолидом (ПЛГА) позволяют регулировать скорость биodeградации за счет изменения состава сополимера и находят применение при создании систем доставки лекарственных средств, противоопухолевых препаратов, а также в производстве рассасывающихся шовных материалов. Соплимеры лактида с ϵ -капролактоном (ПЛКЛ) характеризуются возможностью регулирования эластичности, механических характеристик и скорости биodeградации, что делает их перспективными материалами для тканевой инженерии, в частности для изготовления трехмерных пористых матриц (скаффолдов), предназначенных для восстановления и замещения поврежденных тканей.

В отличие от имплантатов на основе неразлагаемых полимеров, таких как полиэфирэфиркетон (ПЭЭК), сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ), политетрафторэтилен (ПТФЭ), а также металлических имплантатов на основе титана или нержавеющей стали, изделия из биоразлагаемых полиэфиров способны постепенно разлагаться в организме, что позволяет избежать повторного хирургического вмешательства, связанного с их плановым удалением. Биodeградация ПЛА и его сополимеров происходит преимущественно вследствие гидролитического расщепления сложноэфирных связей. В результате гидролиза полилактида образуются молочная кислота и низкомолекулярные олигомеры, тогда как при деградации сополимеров лактида с гликолидом и ϵ -капролактоном

дополнительно образуются соответствующие продукты расщепления гликолидных и ϵ -капролактоновых звеньев, такие как гликолевая и 6-гидроксикапроновая кислоты. Образующиеся низкомолекулярные соединения затем подвергаются дальнейшим метаболическим превращениям и выведению из организма [1].

Дополнительным преимуществом биоразлагаемых полиэфиров является возможность введения в полимерную матрицу различных биологически активных веществ, включая антибиотики [2] для профилактики инфекционных осложнений, факторы роста [3] для стимуляции регенерации тканей, а также другие лекарственные соединения. Это позволяет создавать материалы, сочетающие функции временной механической поддержки тканей и локальной доставки биологически активных веществ.

Костные фиксаторы. Лечение переломов костей, полученных вследствие травм или заболеваний, нередко требует фиксации поврежденных участков. В случае сложных переломов или их локализации в областях, где невозможно применение внешних фиксирующих устройств, используют винты, штифты или пластины для внутренней фиксации (рисунок 1.1).

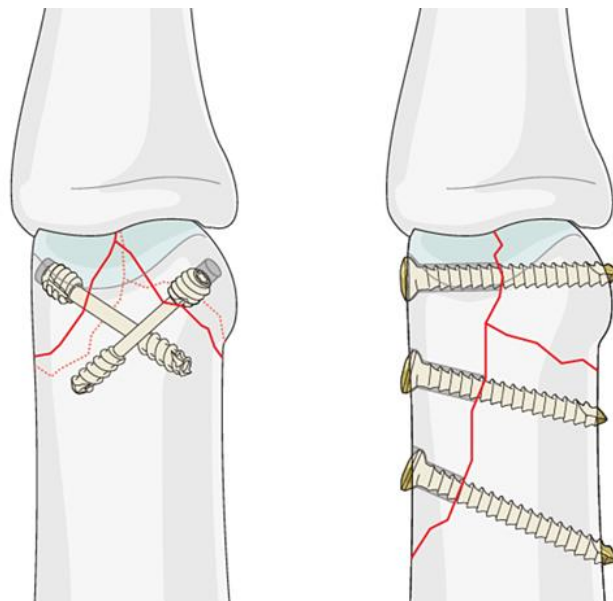


Рисунок 1.1 – Схема винтовой фиксации полного суставного перелома [4]

В настоящее время для внутренней фиксации костных фрагментов в основном применяют металлические конструкции на основе титана и нержавеющей стали, обладающие высокой прочностью и жесткостью, необходимыми для обеспечения механической стабильности поврежденной кости в период ее заживления. Однако значительное различие между модулями упругости металлического имплантата и костной ткани может приводить к перераспределению механической нагрузки, при котором часть нагрузки воспринимается фиксирующей конструкцией. Данное явление, известное как эффект экранирования нагрузки (*stress shielding*), может сопровождаться снижением механической стимуляции окружающей костной ткани и ее последующей резорбцией [5]. Кроме того, в отдельных клинических случаях металлические конструкции требуют удаления после завершения процесса заживления. Повторное хирургическое вмешательство сопряжено с риском послеоперационных осложнений, возможностью повторного перелома вблизи отверстий, сформированных под фиксирующие элементы, и необходимостью дополнительной реабилитации [6].

Одним из подходов к преодолению указанных ограничений является применение биоразлагаемых полимерных фиксаторов. Полилактид обладает модулем упругости порядка 2–4 ГПа, что существенно ниже значений, характерных для титана (100–120 ГПа) и кортикальной костной ткани (10–30 ГПа) [7]. Более низкий модуль упругости ПЛА при соответствующем конструктивном исполнении имплантата может способствовать более равномерному распределению механической нагрузки между фиксирующим устройством и окружающей костной тканью, снижая выраженность эффекта экранирования нагрузки. По мере деградации полимерного фиксатора его жесткость постепенно уменьшается, что способствует перераспределению нагрузки на заживающую кость. При этом скорость потери механических характеристик имплантата должна соответствовать скорости восстановления костной ткани, обеспечивая необходимую стабильность поврежденного участка в течение всего периода

заживления. Постепенная биodeградация полимерного изделия позволяет избежать повторного хирургического вмешательства, связанного с его плановым удалением [8].

Костные фиксаторы из ПЛА традиционно изготавливают методом литья под давлением, предусматривающим переработку полимера в расплаве при температурах порядка 200°C [9]. Данный метод позволяет получать изделия с высокой точностью и воспроизводимостью геометрических размеров. Вместе с тем воздействие высоких температур в процессе переработки сопровождается термодеструкцией полимера и снижением его молекулярной массы, что требует оптимизации технологических условий для сохранения необходимых механических свойств изделий.

В последние годы развитие аддитивных технологий обусловило повышение интереса к изготовлению костных фиксаторов методом 3D-печати [10]. Аддитивные технологии позволяют сравнительно просто изготавливать единичные изделия сложной геометрии с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациента без необходимости создания индивидуальной литейной формы. При этом механические характеристики напечатанных изделий зависят не только от свойств исходного полимера, но и от выбранной технологии печати, параметров процесса и особенностей формируемой структуры. Возможность изготовления персонализированных имплантатов уже используется в реконструктивной хирургии, в частности при создании индивидуальных краниальных имплантатов из неразлагаемого полиэфирэфиркетона [11].

Развитие направления разработки новых биоразлагаемых костных фиксаторов сопровождается исследованиями, направленными на повышение их прочности, регулирование скорости биodeградации и обеспечение необходимой механической стабильности в период заживления костной ткани [12]. В настоящее время биоразлагаемые винты, пластины и штифты применяют при лечении отдельных видов переломов и повреждений костей коленного сустава [13], плеча, стопы и голеностопного сустава [14], кисти и запястья [15], локтя [16], а также при

реконструктивных вмешательствах в области таза и скуловой кости [17]. Выбор биоразлагаемого материала и конструкции фиксатора определяется местом повреждения, характером действующих механических нагрузок и необходимой продолжительностью фиксации костных фрагментов.

Системы доставки лекарственных средств. Сополимеры лактида и гликолида (ПЛГА) перспективны в качестве материалов для создания наночастиц, предназначенных для контролируемой и направленной доставки лекарственных и биологически активных веществ. ПЛГА-наночастицы представляют собой плотную гидрофобную полимерную матрицу, на поверхности которой располагаются молекулы поверхностно-активного вещества (ПАВ), обеспечивающие стабилизацию частиц в водной среде (рисунок 1.2).

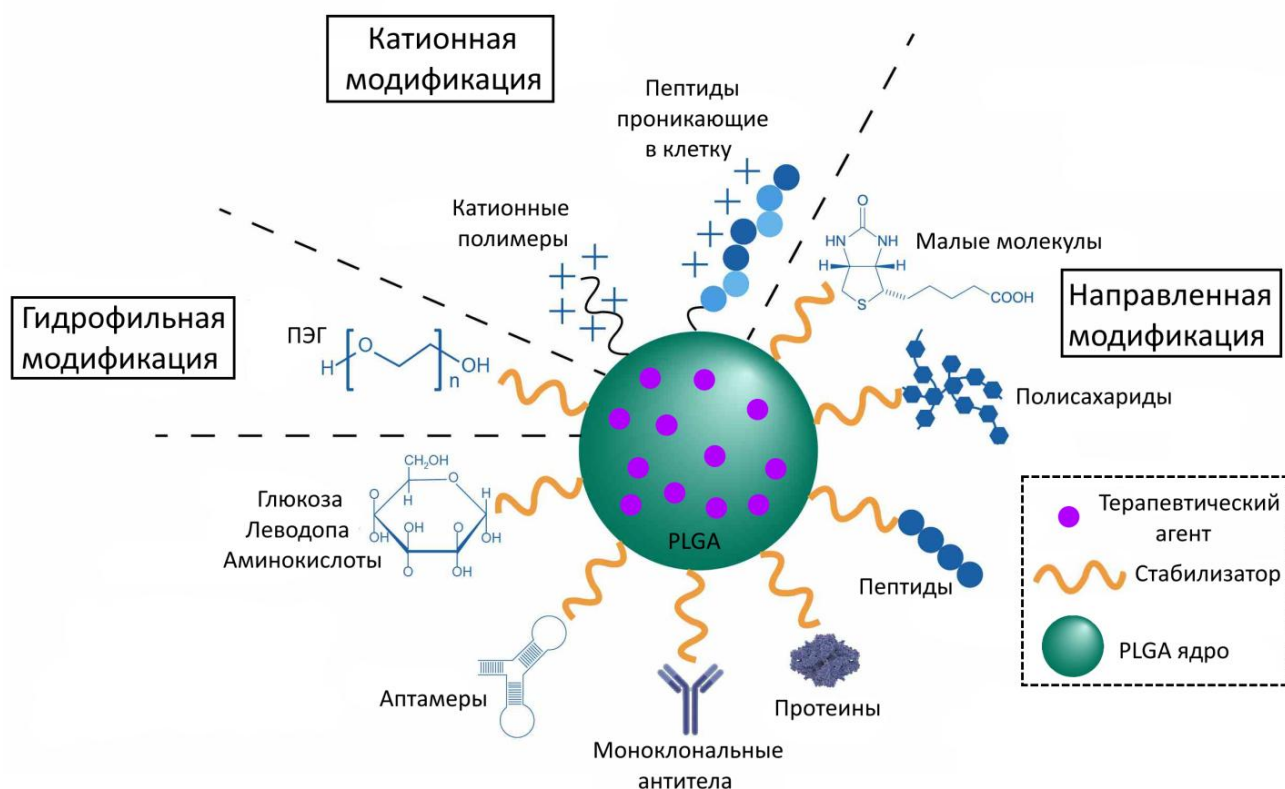


Рисунок 1.2 – Схема системы доставки лекарственных средств на основе ПЛГА-наночастиц [18]

Поверхностный стабилизирующий слой препятствует агрегации наночастиц и способствует сохранению их коллоидной устойчивости. Благодаря возможности регулирования состава и структуры полимерной матрицы, ПЛГА-наночастицы

могут использоваться для инкапсуляции широкого спектра лекарственных соединений, включая низкомолекулярные противоопухолевые препараты, такие как паклитаксел и доксорубин, а также пептиды, белки и факторы роста [20].

Инкапсуляция лекарственных веществ в полимерные наночастицы позволяет изменять их фармакокинетические характеристики, защищать от преждевременного разрушения в биологических средах и обеспечивать контролируемое высвобождение. В зависимости от характеристик полимерной матрицы и инкапсулированного вещества применение таких систем может способствовать увеличению продолжительности терапевтического действия, снижению частоты введения препарата и уменьшению выраженности системных побочных эффектов. Кроме того, наночастицы могут способствовать проникновению лекарственных веществ в клетки и обеспечивать возможность регулирования скорости их высвобождения [19, 20].

Высвобождение лекарственного вещества из ПЛГА-наночастиц нередко характеризуется двумя последовательными фазами [21]. Первая фаза соответствует начальному быстрому высвобождению (*initial burst release*), которое преимущественно обусловлено десорбцией или диффузией молекул препарата, локализованных на поверхности и в приповерхностных слоях частиц. Дополнительное влияние могут оказывать пористость полимерной матрицы и неоднородное распределение лекарственного вещества внутри частиц. Вторая фаза характеризуется более медленным и продолжительным высвобождением, определяемым диффузией препарата через полимерную матрицу и ее постепенной гидролитической деградацией [22]. Соотношение указанных механизмов и кинетика высвобождения зависят от размера и структуры частиц, молекулярной массы и состава полимера, а также физико-химических характеристик и содержания инкапсулированного вещества [23].

Направленная доставка лекарственных веществ с использованием наночастиц может осуществляться за счет механизмов пассивного и активного нацеливания. Одним из механизмов пассивного накопления наночастиц в

опухолевой ткани является эффект повышенной проницаемости и удерживания (enhanced permeability and retention, EPR), обусловленный особенностями сосудистой сети и лимфатического дренажа опухолевой ткани. Повышенная проницаемость опухолевых сосудов может способствовать проникновению наночастиц из кровотока в опухолевую ткань, тогда как нарушение лимфатического дренажа способствует их последующему удерживанию [20, 24–26]. Вместе с тем выраженность данного эффекта зависит от типа опухоли, особенностей ее сосудистой сети и других факторов, поэтому эффективность пассивного накопления наночастиц может существенно различаться.

В отличие от пассивного механизма, активное нацеливание предусматривает функционализацию поверхности наночастиц специфическими лигандами, такими как антитела, пептиды, фолиевая кислота и аптамеры, способными избирательно связываться с рецепторами определенных клеток или тканей [27]. Такое взаимодействие может способствовать повышению избирательности связывания наночастиц с клетками-мишенями и их последующему внутриклеточному захвату. При этом эффективность активного нацеливания зависит от плотности и доступности соответствующих рецепторов, характеристик поверхностных лигандов и способности наночастиц достигать целевой ткани.

Для получения ПЛГА-наночастиц применяют методы нанопреципитации (замены растворителя) и двойной эмульсии. Метод нанопреципитации преимущественно используют для инкапсуляции гидрофобных соединений. Он основан на введении органического раствора ПЛГА в водную фазу, содержащую стабилизатор, при этом органический растворитель должен смешиваться с водой. В результате ухудшения качества растворителя в водную фазу растворимость ПЛГА снижается, что приводит к агрегации полимерных цепей и формированию наночастиц, стабилизированных молекулами ПАВ [28].

Метод двойной эмульсии (вода/масло/вода) используют преимущественно для инкапсуляции гидрофильных соединений, например, белков и пептидов. На первом этапе водный раствор действующего вещества эмульгируют в

органическом растворе ПЛГА с образованием первичной эмульсии типа вода/масло. Затем полученную эмульсию диспергируют во внешней водной фазе, содержащей ПАВ, с формированием двойной эмульсии вода/масло/вода. Последующее удаление органического растворителя приводит к агрегации полимерной матрицы и образованию частиц с инкапсулированным лекарственным веществом [29]. В зависимости от состава эмульсии и условий ее получения данный метод позволяет формировать частицы различного размера, включая микро- и наноразмерные системы.

ПЛГА-наночастицы представляют интерес для разработки систем доставки лекарственных средств при лечении нейродегенеративных заболеваний [30], злокачественных опухолей [26], сердечно-сосудистых заболеваний [31], а также для противовоспалительной и иммунной терапии [31, 32]. Возможность инкапсуляции широкого спектра биологически активных соединений позволяет использовать такие системы в качестве носителей низкомолекулярных лекарственных веществ [31], белков [33], вакцинных антигенов [34] и нуклеиновых кислот [35]. При этом значительная часть исследований ПЛГА-наночастиц находится на стадии доклинической или клинической разработки, в частности, в области доставки противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов [36], антибиотиков и антисептиков [37].

Практическая возможность применения ПЛГА в системах контролируемого высвобождения лекарственных средств подтверждается наличием одобренных лекарственных форм пролонгированного действия. В частности, препараты Lupron Depot и Trelstar представляют собой инъекционные системы на основе биоразлагаемых полимерных микросфер, обеспечивающие продолжительное высвобождение лейпролида и трипторелина, соответственно [38].

Разработка систем доставки на основе ПЛГА требует согласования характеристик полимерного носителя со свойствами лекарственного вещества и необходимым профилем его высвобождения. Важную роль при этом играют молекулярная масса и состав сополимера, определяющие его физико-химические

свойства и особенности гидролитической деградации. Возможность управления указанными характеристиками на стадии синтеза полимера позволяет регулировать свойства получаемых систем доставки лекарственных средств.

Тканевая инженерия. Сополимеры лактида и ϵ -капролактона (ПЛКЛ) представляют интерес для тканевой инженерии благодаря возможности регулирования их физико-химических, механических характеристик и скорости биodeградации на стадии синтеза [39]. Введение звеньев ϵ -капролактона позволяет изменять степень кристалличности и температуру стеклования сополимера, а также повышать его эластичность по сравнению с полилактидом. При этом скорость гидролитической деградации ПЛКЛ определяется не только соотношением сомономеров, но и распределением звеньев в полимере, молекулярной массой и надмолекулярной структурой материала.

Варьирование соотношения лактидных и ϵ -капролактоновых звеньев позволяет регулировать механические характеристики сополимера в широком диапазоне. Для ПЛА характерен модуль упругости порядка 2–4 ГПа, тогда как для ПКЛ он составляет приблизительно 0,2–0,4 ГПа. В зависимости от состава и структуры ПЛКЛ возможно получение как сравнительно жестких материалов при преобладании лактидных звеньев, так и эластомерных материалов при увеличении содержания ϵ -капролактона. Последние могут характеризоваться высокой деформацией при разрыве, достигающей сотен процентов, и температурой стеклования ниже физиологической, что обеспечивает сохранение эластичности материала в условиях организма [40]. Такие свойства представляют особый интерес при разработке тканеинженерных конструкций для восстановления мягких тканей, подвергающихся механическим деформациям.

Одним из основных подходов тканевой инженерии является использование искусственных трехмерных каркасов – скаффолдов, служащих матрицей для прикрепления, пролиферации и дифференцировки клеток в процессе регенерации поврежденных тканей [41]. Скаффолды представляют собой пористые полимерные

конструкции, предназначенные для заселения клетками как до имплантации, так и непосредственно в организме. Для стимуляции регенеративных процессов в структуру скаффолда дополнительно могут вводиться биоактивные соединения, в том числе факторы роста (рисунок 1.3).

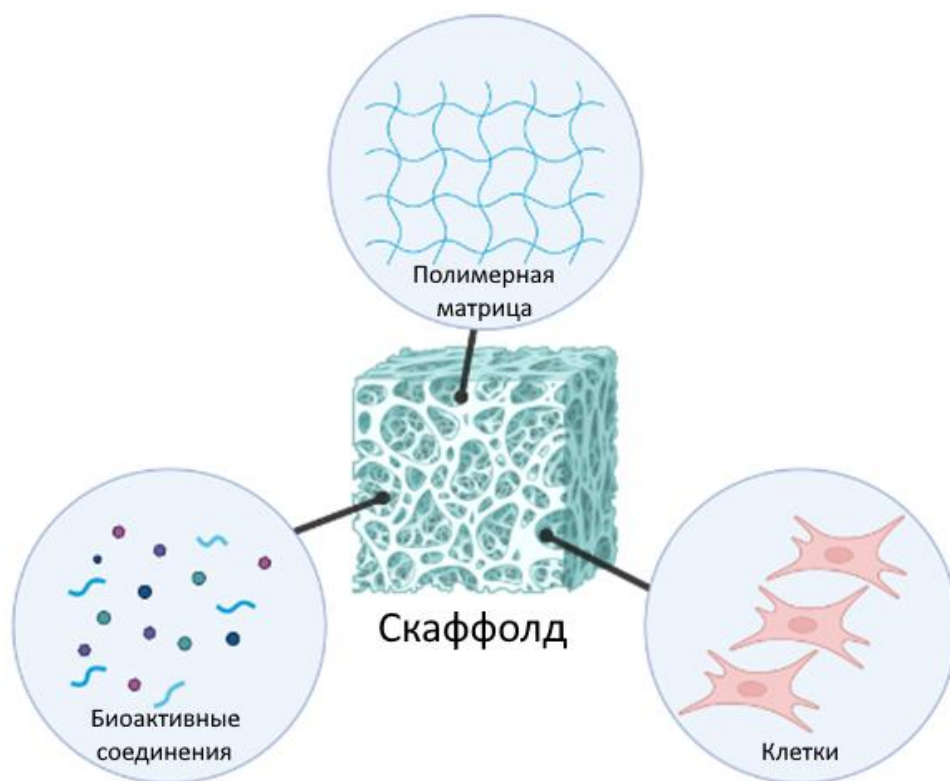


Рисунок 1.3 – Схема структуры скаффолда, содержащего клетки и биоактивные соединения [42]

В качестве биоактивных соединений используют, в частности, факторы роста — белковые и полипептидные сигнальные молекулы, регулирующие пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток. Их введение в полимерную матрицу или иммобилизация на поверхности скаффолда позволяет обеспечивать локальную доставку биологически активных веществ и регулировать их высвобождение в процессе регенерации тканей. Высвобождение может происходить за счет десорбции молекул с поверхности, их диффузии через полимерную матрицу и постепенной биodeградации материала. При использовании скаффолдов, предварительно заселенных клетками, их культивирование в биореакторах позволяет обеспечить необходимые условия для

пролиферации клеток и формирования тканевого эквивалента перед последующей имплантацией [43].

К скаффолдам, предназначенным для тканевой инженерии, предъявляется ряд требований, включающих биосовместимость, контролируемую биоразлагаемость, необходимые механические характеристики и наличие развитой пористой структуры, обеспечивающей транспорт питательных веществ, кислорода и продуктов клеточного метаболизма. При этом размеры, распределение и взаимосвязанность пор должны обеспечивать возможность миграции клеток и формирования новой ткани [41, 43]. Скорость биодеградации скаффолда должна соответствовать скорости регенерации поврежденной ткани, обеспечивая постепенное замещение полимерного каркаса вновь формирующейся тканью.

Для скаффолдов, предназначенных для регенерации костной ткани, дополнительное значение имеют остеокондуктивные свойства, характеризующие способность материала служить матрицей для прикрепления и роста костных клеток с последующим формированием новой костной ткани. В ряде случаев также необходимы остеоиндуктивные свойства, заключающиеся в способности материала или входящих в его состав биоактивных компонентов стимулировать дифференцировку клеток-предшественников в остеогенном направлении [44–46].

Традиционные методы изготовления скаффолдов включают выщелачивание порообразующих частиц, температурно-индуцированное разделение фаз, полив из раствора с последующим испарением растворителя, электроформование, газовое вспенивание и сублимационную сушку [47, 48]. Данные методы позволяют получать пористые конструкции с различной морфологией, однако могут иметь ограничения, связанные с использованием органических растворителей, неоднородностью распределения пор и сложностью воспроизведения заданной внутренней геометрии материала [49].

В последние годы активно развиваются аддитивные технологии изготовления тканеинженерных конструкций. Применение 3D-печати позволяет

создавать скаффолды сложной геометрической формы с заданными размерами, распределением и взаимосвязанностью пор, а также изготавливать персонализированные конструкции с учетом анатомических особенностей пациента [50]. При этом выбор технологии изготовления и условий переработки определяется физико-химическими и реологическими характеристиками используемого полимерного материала, а также требованиями к механическим свойствам и структуре получаемого скаффолда.

Скаффолды на основе биоразлагаемых полимеров исследуют для регенерации костной [51], нервной [52], сухожильной [53], хрящевой [54] и других тканей. При этом состав и структура полимерного материала подбираются с учетом особенностей восстанавливаемой ткани, действующих механических нагрузок и необходимой продолжительности сохранения функциональных характеристик скаффолда. Развитие данного направления связано с созданием конструкций, сочетающих необходимую механическую стабильность, биосовместимость и способность обеспечивать условия для формирования новой ткани.

Таким образом, полилактид, а также сополимеры лактида с гликолидом и ϵ -капролактоном представляют собой класс биоразлагаемых полиэфиров, широко используемых и исследуемых для создания изделий медицинского назначения, включая костные фиксаторы, системы доставки лекарственных средств и тканеинженерные конструкции. Требования к характеристикам полимерного материала определяются областью его применения: для костных фиксаторов особое значение имеют механическая прочность и сохранение стабильности в период заживления, для систем доставки лекарственных средств – кинетика высвобождения препарата, а для тканеинженерных конструкций – сочетание механических характеристик, биосовместимости и скорости биodeградации.

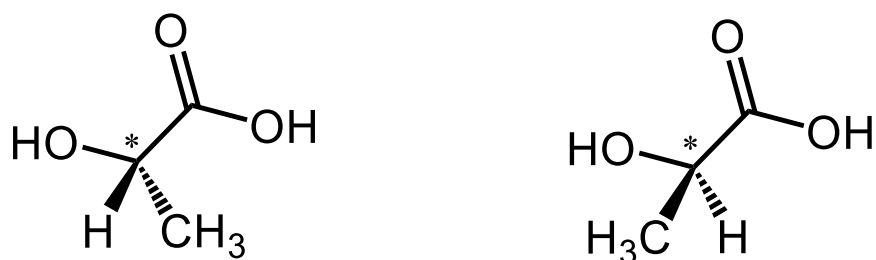
Физико-химические, теплофизические и механические свойства ПЛА и его сополимеров зависят от молекулярной массы, стереорегулярности, химического состава и структуры макромолекул, которые во многом определяются условиями

синтеза. В связи с этим разработка подходов к управлению молекулярно-массовыми характеристиками и структурой полимеров на стадии полимеризации имеет важное значение для получения материалов с заданными свойствами, соответствующими требованиям конкретных областей медицинского применения.

1.2. Основные характеристики полимеров на основе лактида

Полилактид (полимолочная кислота, ПЛА) представляет собой алифатический полиэфир, состоящий из повторяющихся звеньев молочной кислоты (2-гидроксипропановой кислоты). Наличие сложноэфирных связей в основной цепи обуславливает способность полимера к гидролитической деградации, тогда как особенности его стереохимического строения оказывают существенное влияние на кристалличность, теплофизические и механические характеристики.

Молочная кислота содержит один хиральный атом углерода и существует в виде двух оптически активных энантиомеров: L- и D-молочной кислоты, соответствующих S- и R-конфигурациям соответственно (рисунок 1.4) [55].



(S) L-молочная кислота (R) D-молочная кислота

Рисунок 1.4 – Структура энантиомеров L- и D-молочной кислоты

Лактид (3,6-диметил-1,4-диоксан-2,5-дион), представляющий собой циклический димер молочной кислоты, содержит два хиральных атома углерода и существует в виде трех стереоизомеров: L-лактида, D-лактида и оптически

неактивного мезо-лактида. Кроме того, эквимольная смесь L- и D-лактида представляет собой рацемический лактид (D,L-лактид) [56].

Полимеризация оптически чистых L- и D-лактидов при сохранении конфигурации хиральных центров приводит к образованию изотактических поли(L-лактида) (ПЛЛА) и поли(D-лактида) (ПДЛА), соответственно (рисунок 1.5). При полимеризации рацемического и мезо-лактида стереорегулярность образующегося полимера определяется особенностями стереохимического контроля в процессе роста цепи и зависит от природы каталитической системы [57].

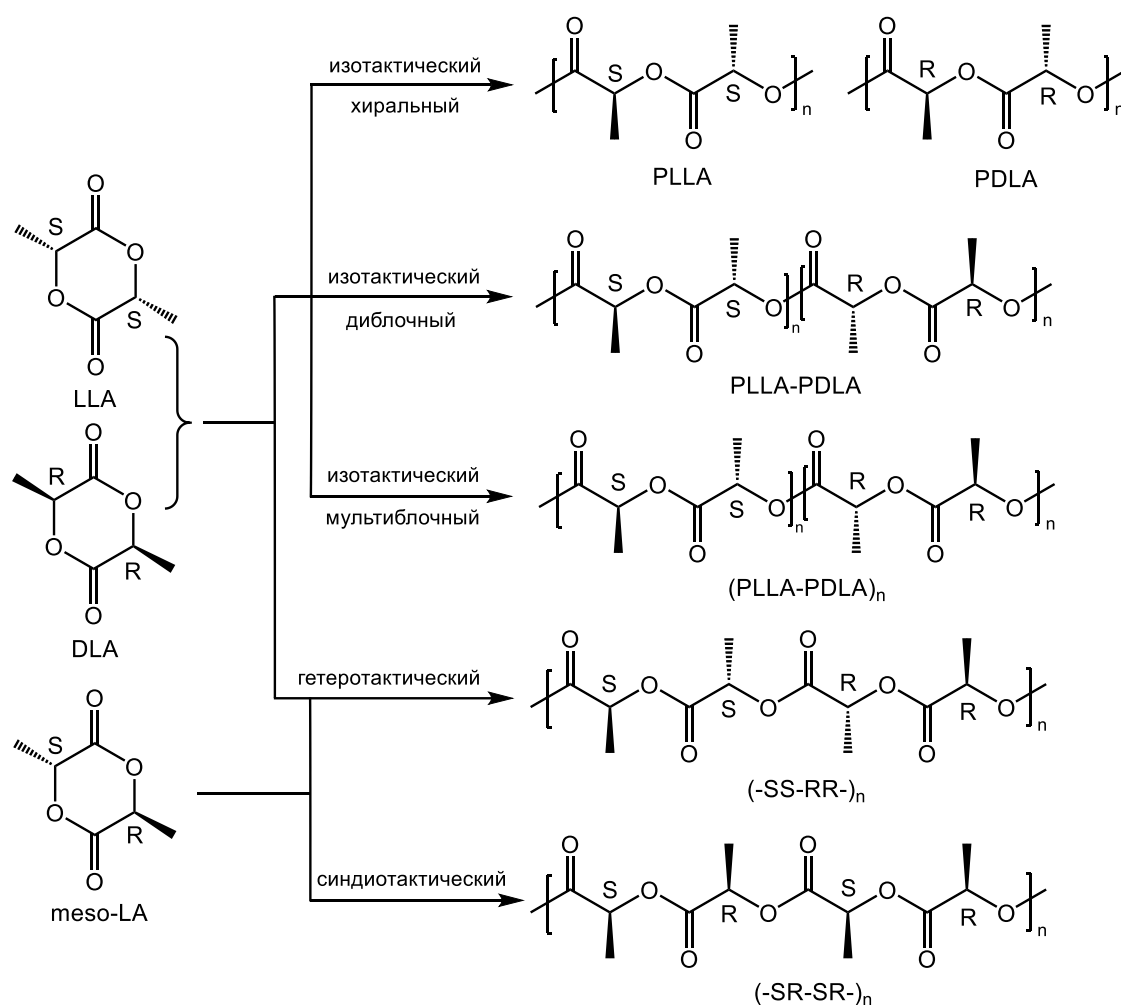


Рисунок 1.5 – Стереорегулярная структура полилактида в зависимости от конфигурации исходного мономера [57]

Кроме того, в процессе полимеризации возможно протекание реакций эписмеризации, сопровождающихся изменением конфигурации хиральных центров и, как следствие, нарушением стереорегулярности образующегося полимера [58].

Таким образом, стереорегулярность полилактида определяется конфигурацией исходного мономера и особенностями стереохимического контроля в процессе полимеризации. Соотношение и последовательность расположения звеньев различной конфигурации в макромолекуле оказывают существенное влияние на способность полимера к кристаллизации, его теплофизические и механические характеристики. Указанные особенности обуславливают различия в свойствах полилактидов, которые будут рассмотрены в следующих подразделах.

1.2.1. Кристаллические модификации и теплофизические свойства полилактида

Оптически чистые изотактические ПЛЛА и ПДЛА представляют собой полиморфные полиэфиры, способные кристаллизоваться с образованием трех основных модификаций: α -, β - и γ -форм, причем тип формируемой кристаллической структуры определяется условиями кристаллизации и термомеханической историей материала (рисунок 1.6) [59].

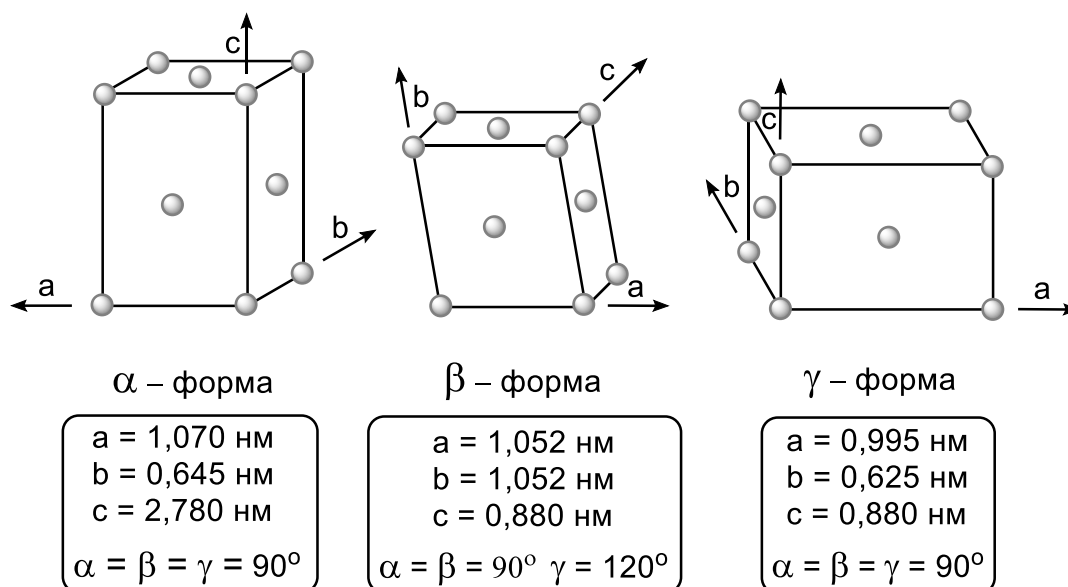


Рисунок 1.6 – Кристаллические модификации полилактида (α -, β - и γ -фазы) и параметры их элементарных ячеек [60]

α -Форма является наиболее стабильной кристаллической модификацией ПЛЛА. Макромолекулы в ней имеют спиральную конформацию и упакованы в близком к гексагональному порядке в орторомбической элементарной ячейке, содержащей две антипараллельные цепи. α -Форма преимущественно образуется при кристаллизации из расплава при температурах выше 130°C и характеризуется равновесной температурой плавления $T_{\text{пл}}^\circ$ около $196\text{--}207^\circ\text{C}$ в зависимости от метода ее определения [61–63]. При более низких температурах кристаллизации, около 110°C и ниже, формируется менее упорядоченная α' -модификация, структурно близкая к α -форме и характеризующаяся близким значением равновесной температуры плавления [64]. α' -Форма также имеет орторомбическую элементарную ячейку и близкую конформацию макромолекул, однако отличается меньшей степенью упорядоченности их упаковки, что сопровождается некоторым увеличением параметров элементарной ячейки по сравнению с α -формой (рисунок 1.7) [61, 65].

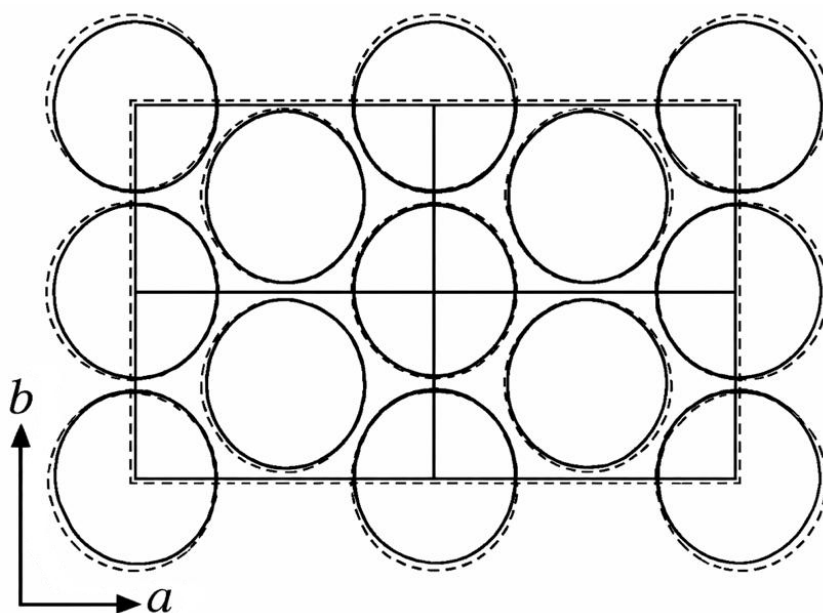


Рисунок 1.7 – Проекция элементарных ячеек α' - (пунктирные линии) и α - (сплошные линии) модификаций в направлении, перпендикулярном оси спирали[59]

При температурах кристаллизации в диапазоне 110–130 °С возможно одновременное образование α - и α' -форм [66]. При последующем нагревании α' -форма претерпевает твердофазный переход в более упорядоченную α -форму, протекающий в области 150–160 °С [64].

β -Форма образуется преимущественно при высокотемпературной ориентационной вытяжке ПЛЛА, первоначально содержащего кристаллиты α -формы. Наиболее интенсивное образование β -фазы наблюдается при высоких степенях вытяжки в области температур 130–140 °С [67–69]. В этой модификации макромолекулярные цепи принимают конформацию тройной спирали (3_1), а их упаковка описывается тригональной элементарной ячейкой [70, 71]. В отличие от α -формы, обычно представленной складчатыми ламеллярными кристаллами, β -фаза формируется в высокоориентированных фибриллярных структурах. Увеличение степени вытяжки сопровождается возрастанием содержания β -фазы и общей степени ориентации макромолекул, что способствует повышению прочностных характеристик получаемых волокон [67–69]. Для ориентированных материалов на основе ПЛЛА также характерна пьезоэлектрическая активность, связанная с упорядоченной ориентацией макромолекулярных цепей [72].

γ -Форма является значительно менее распространенной кристаллической модификацией PLLA и образуется при эпитаксиальной кристаллизации на поверхности кристаллов гексаметилбензола (ГМБ) [73]. Близость параметров кристаллической решетки ГМБ к периоду повторяемости тройной спирали PLLA способствует ориентированному расположению макромолекул и формированию γ -фазы. При температуре кристаллизации около 140 °С образуется орторомбическая элементарная ячейка, содержащая две антипараллельные 3_1 спирали [73]. Для метастабильной γ -формы однозначное значение температуры плавления обычно в литературе не приводится вследствие ее перехода в более стабильную α -модификацию при нагревании.

Помимо перечисленных полиморфных модификаций, для полилактида характерно образование стереокомплексной (СК) структуры при совместной кристаллизации PLLA и PDLA. Стереоккомплекс имеет тригональную элементарную ячейку, включающую цепи противоположной хиральности, упакованные более плотно по сравнению с гомокристаллами PLLA и PDLA (рисунок 1.8) [74].

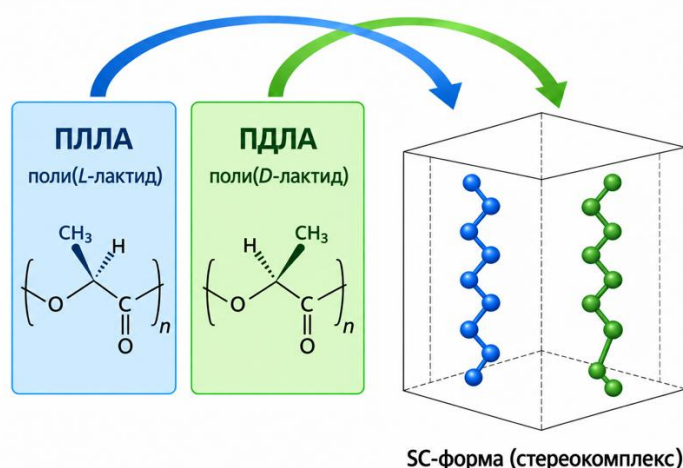


Рисунок 1.8 – Стереоккомплексная (СК) форма, образующаяся при совместной кристаллизации PLLA и PDLA [74]

Стабилизация СК-структуры связана с межцепными взаимодействиями между метиновыми и метильными группами одной макромолекулы и

карбонильными группами другой, которые рассматривают как слабые $C-H \cdots O$ -взаимодействия и диполь-дипольные взаимодействия карбонильных групп. Более плотная упаковка макромолекул обуславливает значительно более высокую равновесную температуру плавления стереокомплекса ($T_{пл}^{\circ} = 279^{\circ}C$) по сравнению с гомокристаллами ПЛЛА и ПДЛА [70].

Следует отметить, что экспериментально наблюдаемые температуры плавления, как правило, ниже равновесных значений и зависят от условий кристаллизации, степени совершенства кристаллов и молекулярной массы полимера [71]. Температура плавления α -формы составляет около $185^{\circ}C$ [73]. Для α' -формы при высоких скоростях нагрева в ДСК ($>30^{\circ}C/мин$) наблюдается плавление в области $150-160^{\circ}C$ [75]. Однако при типичных скоростях нагрева около $10^{\circ}C/мин$ α' -форма претерпевает твердофазный переход в более упорядоченную α -форму, проявляющийся на ДСК-кривой экзотермическим эффектом при $\sim 150-160^{\circ}C$, после чего наблюдается плавление α -формы при $\sim 170-185^{\circ}C$. Температура плавления β -формы обычно примерно на $10^{\circ}C$ ниже, чем α -формы, и составляет около $175^{\circ}C$ [73]. СК-форма вследствие более плотной упаковки макромолекулярных цепей характеризуется наиболее высокой температурой плавления среди всех кристаллических форм ПЛА – около $220-230^{\circ}C$ [76, 77].

Способность полимера к кристаллизации зависит не только от внешних условий, но и от стереорегулярности и степени оптической чистоты макромолекул. *Изотактический* ПЛА, к которому относятся оптически чистые гомополимеры ПЛЛА и ПДЛА, является наиболее распространенной формой и характеризуется высокими температурами плавления ($T_{пл} \sim 170-185^{\circ}C$ в зависимости от содержания α - и α' -форм) [78]. Температура плавления и степень кристалличности полилактида существенно зависят от оптической чистоты, то есть от содержания звеньев противоположной конфигурации: при содержании D-звеньев в ПЛЛА менее 10 % (или L-звеньев в ПДЛА менее 10 %) полимер сохраняет способность к кристаллизации, однако с увеличением их доли температура и энтальпия плавления

снижаются, а при дальнейшем нарушении стереорегулярности полимер становится преимущественно аморфным [79]. При отсутствии стереохимического контроля полимеризация рацемического D,L-лактида приводит преимущественно к образованию *атактического* ПДЛЛА со статистическим распределением стереоцентров вдоль макромолекулярной цепи, вследствие чего такой полимер обычно является аморфным [80]. В то же время применение стереоселективных каталитических систем позволяет получать из рацемического или мезо-лактида различные стереорегулярные структуры. *Синдиотактический* ПЛА характеризуется преимущественным чередованием стереоцентров противоположной конфигурации и, соответственно, высокой долей раце́мо-диад (R–S или S–R); такой полимер способен к кристаллизации и характеризуется температурой плавления около 150°C [81]. Для *гетеротактического* ПЛА характерно преимущественное чередование мезо- и (R–R или S–S) и раце́мо-диад, то есть более сложная периодическая последовательность конфигураций стереоцентров вдоль цепи [81]. Степень выраженности соответствующей стереорегулярности обычно характеризуют вероятностями образования мезо- и раце́мо-диад (P_m и P_r соответственно).

1.2.2. Физико-механические характеристики полилактида

Механические характеристики изделий из ПЛА в значительной степени определяются стереохимическим строением, молекулярной массой, степенью кристалличности и морфологией полимера, а также условиями его получения и термической предысторией. Для частично кристаллического изотактического ПЛЛА характерны значения модуля упругости при растяжении порядка 3–4 ГПа и прочности при растяжении 60–70 МПа при предельной деформации около 3–5 %. Аморфный атактический ПДЛЛА, напротив, характеризуется несколько меньшими значениями модуля упругости (1–3 ГПа) и прочности (30–50 МПа), но большей предельной деформацией порядка 5–10 % (таблица 1.1) [82, 83].

Таблица 1.1 – Механические характеристики частично-кристаллического ПЛЛА и аморфного ПДЛЛА [82, 83].

	ПЛЛА	ПДЛЛА
Модуль Юнга (растяжение), ГПа	3–4	1–2
Прочность (растяжение), МПа	60–70	30–55
Модуль упругости (изгиб), ГПа	4–5	2–3
Прочность (изгиб), МПа	90–100	60–85
Деформация, %	3–5	5–10

Различия в приведенных механических характеристиках ПЛЛА и ПДЛЛА в значительной степени обусловлены их различной надмолекулярной структурой. В обоих полимерах свойства аморфной фазы определяются межмолекулярными взаимодействиями, плотностью упаковки, свободным объемом и степенью зацепления макромолекулярных цепей. В частично кристаллическом ПЛЛА дополнительный вклад в модуль упругости и прочность вносят кристаллические области, ограничивающие подвижность макромолекул и повышающие сопротивление материала деформации.

В целом механические свойства ПЛА определяются совокупностью взаимосвязанных факторов, среди которых важную роль играет молекулярная масса. При этом ее влияние проявляется не только непосредственно через увеличение длины цепей и плотности межцепных зацеплений, но и через изменение подвижности макромолекул и формирование надмолекулярной структуры. Так, для серии образцов ПЛЛА увеличение молекулярной массы от 50 до 200 кДа сопровождалось ростом прочности при растяжении приблизительно с

15,5 до 150 МПа [83, 84]. В работе [85] при увеличении молекулярной массы ПЛЛА от 50 до 320 кДа одновременно наблюдалось повышение степени кристалличности примерно с 33 до 51 % и формирование более совершенной кристаллической структуры. Следовательно, выраженный рост прочности ПЛЛА в данном случае может быть связан не только с увеличением молекулярной массы как таковой, но и с сопутствующим возрастанием доли кристаллической фазы.

Для аморфного ПДЛЛА, в котором подобный вклад кристаллической структуры отсутствует, зависимость механических характеристик от молекулярной массы выражена значительно слабее. При увеличении M_w от 47,5 до 114 кДа прочность при растяжении возрастала лишь с 40 до 44 МПа. После достижения молекулярной массы, достаточной для формирования развитой сети зацеплений макромолекул, дальнейшее увеличение длины цепей оказывает все меньшее влияние на механические свойства.

1.2.3. Механизм и кинетика гидролитической деградации полилактида

Способность ПЛА к гидролитической деградации является одним из основных факторов, определяющих возможность его применения в биомедицине. Возможность регулирования скорости деградации особенно важна для имплантируемых медицинских изделий, поскольку время сохранения их функциональных свойств должно соответствовать продолжительности регенерации поврежденной ткани. Продолжительность деградации изделий из ПЛА может изменяться в широких пределах – от нескольких месяцев до нескольких лет, и определяется не только стереохимическим строением полимера, но и его молекулярной массой, степенью кристалличности, размером изделия и условиями окружающей среды [86, 87].

Гидролитическая деградация ПЛА начинается с проникновения воды в полимерную матрицу и последующего расщепления сложноэфирных связей макромолекул. Пространственный характер деградации определяется соотношением скоростей диффузии воды в материал и гидролиза полимера.

Характеристическую диффузионную длину можно оценить как $l_D \sim \sqrt{D_{eff}\tau}$, где (D) – эффективный коэффициент диффузии воды, а (τ) – характерное время гидролиза. Если вода успевает проникнуть во весь объем изделия до существенного разрушения полимерных цепей, реализуется преимущественно объемная эрозия. Если же гидролиз протекает быстрее проникновения воды в глубину материала, деградация локализуется преимущественно в приповерхностной области и приобретает характер поверхностной эрозии (рисунок 1.9) [86, 87].

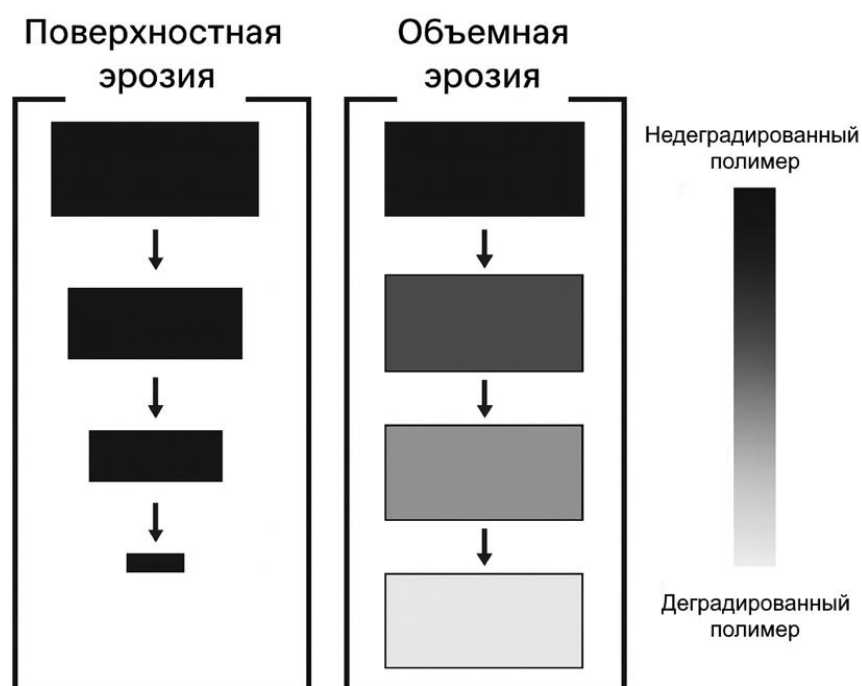


Рисунок 1.9 – Схема объемной и поверхностной эрозии [86, 87]

При этом объемная эрозия не обязательно протекает равномерно по всему объему материала. В работе Гриззи и соавт. [88] [89, 90] при исследовании образцов ПДЛЛА различного размера было показано, что с увеличением размера образца возрастает пространственная неоднородность деградации. Во внутренних областях массивных образцов снижение молекулярной массы протекало быстрее, чем в приповерхностных слоях. Это связано не с ограниченным проникновением воды, а, напротив, с затрудненным выведением кислых продуктов гидролиза из сердцевины материала и кислотным автокатализом. В тонких и пористых образцах продукты деградации легче диффундируют в окружающую среду, вследствие чего

их накопление и связанное с ним автокаталитическое ускорение выражены слабее [89, 90] [91].

На молекулярном уровне гидролиз сопровождается разрывом сложноэфирных связей макромолекул (рисунок 1.10).

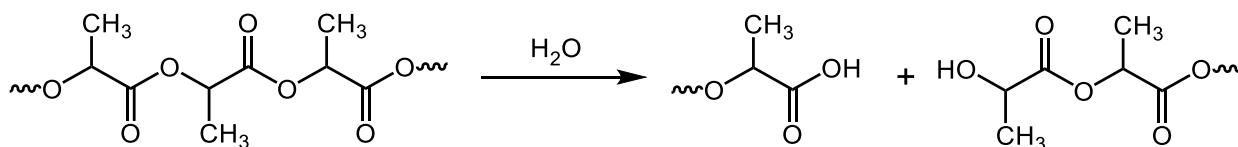


Рисунок 1.10 – Схема гидролиза ПЛА

Расщепление цепей может протекать как по внутренним сложноэфирным связям, приводя к случайному разрыву макромолекул, так и преимущественно вблизи концевых групп полимерной цепи. Каждый акт гидролиза сложноэфирной связи приводит к уменьшению длины макромолекул и образованию новых карбоксильных и гидроксильных концевых групп. Карбоксильные группы способствуют локальному снижению pH внутри материала и тем самым ускоряют последующий гидролиз сложноэфирных связей, вследствие чего деградация ПЛА приобретает автокаталитический характер [92]. Одновременно увеличение содержания гидрофильных концевых групп повышает водопоглощение материала и облегчает дальнейшее проникновение воды в полимерную матрицу. При дальнейшем снижении молекулярной массы образуются водорастворимые олигомеры и молочная кислота, которые диффундируют из материала в окружающую среду.

Таким образом, гидролитическая деградация ПЛА включает несколько стадий – проникновение воды в полимерную матрицу, гидролиз сложноэфирных связей и диффузию образующихся продуктов деградации. Скорость и характер каждого из этих процессов зависят как от молекулярных и надмолекулярных характеристик полимера, так и от условий окружающей среды [93] [94, 95]. К основным факторам относятся молекулярная масса и степень кристалличности ПЛА, а также температура и pH среды.

Молекулярная масса и надмолекулярная структура. Влияние молекулярной массы на гидролитическую деградацию ПЛА связано прежде всего с изменением подвижности макромолекул, концентрации концевых групп и надмолекулярной организации полимера. При уменьшении молекулярной массы возрастает доля гидроксильных и карбоксильных концевых групп, а также подвижность цепей, что способствует увеличению водопоглощения и ускорению гидролиза. По мере увеличения молекулярной массы влияние этого фактора становится менее выраженным, и все большую роль начинают играть другие характеристики структуры материала, прежде всего степень кристалличности [88].

Частично кристаллический ПЛА, как правило, более устойчив к гидролитической деградации, чем аморфный, поскольку плотная упаковка макромолекул в кристаллитах ограничивает проникновение воды и доступность сложноэфирных связей. Поэтому на начальных стадиях деградации частично кристаллических образцов преимущественно разрушаются аморфные области, тогда как кристаллические домены сохраняются дольше. По мере разрушения аморфной фазы гидролиз распространяется на дефектные и граничные участки кристаллитов. Например, при pH 3,4 и 37°C снижение молекулярной массы аморфного ПЛА на 14 % наблюдалось уже через 4,5 месяца, тогда как для частично кристаллического ПЛА аналогичное снижение достигалось лишь примерно через 20 месяцев [86].

Температура и pH среды. Температура оказывает влияние как на скорость химического расщепления сложноэфирных связей, так и на подвижность макромолекул и диффузию воды в полимерной матрице. При температурах значительно ниже температуры стеклования сегментальная подвижность цепей ограничена, вследствие чего гидролиз протекает сравнительно медленно. При этом поглощенная вода оказывает пластифицирующее действие и снижает температуру стеклования аморфной фазы ПЛА, поэтому увеличение подвижности цепей может наблюдаться уже при температурах ниже $T_{ст}$, определенной для сухого полимера. При переходе в высокоэластическое состояние сегментальная подвижность

возрастает, что способствует ускорению диффузионных и гидролитических процессов. При температурах выше температуры плавления исчезают ограничения, связанные с наличием кристаллической фазы, однако такие условия относятся главным образом к ускоренным модельным исследованиям деградации и не характерны для физиологических условий [89].

В кислых условиях реакция протекает по механизму кислотно-катализируемого гидролиза: протонирование карбонильного фрагмента сложноэфирной группы повышает его электрофильность и облегчает последующую атаку молекулой воды. В щелочной среде гидролиз ускоряется вследствие нуклеофильной атаки гидроксид-иона на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы. При близких к нейтральным значениях pH гидролиз протекает значительно медленнее, а его характер в большей степени определяется молекулярной массой, природой концевых групп и структурой полимерной матрицы.

Таким образом, скорость гидролитической деградации ПЛА определяется совместным влиянием молекулярной массы, надмолекулярной структуры, природы концевых групп, температуры, pH и размера изделия. Изменение любого из этих параметров может влиять как непосредственно на скорость расщепления сложноэфирных связей, так и на диффузию воды и продуктов деградации в полимерной матрице.

1.3. Методы синтеза полилактида

Исходным сырьем для получения ПЛА является молочная кислота (2-гидроксипропановая кислота) – простейшая α -гидроксикислота, впервые выделенная К. В. Шееле в 1780 году из кислого молока [96]. Молочная кислота содержит хиральный атом углерода и существует в виде двух оптических изомеров – L(+)- и D(-)-молочной кислоты, соответствующих S- и R-конфигурациям соответственно. Эквимольная смесь L- и D-изомеров представляет собой оптически неактивную рацемическую форму.

Молочную кислоту получают двумя основными методами: химическим синтезом и микробиологической ферментацией. Химический метод основан на взаимодействии ацетальдегида с синильной кислотой с последующим гидролизом образующегося лактонитрила. Существенным недостатком данного подхода является образование рацемической смеси D- и L-молочной кислоты [80]. Ферментативный метод основан на микробиологическом превращении углеводных субстратов с использованием молочнокислых бактерий, в том числе микроорганизмов родов *Lactobacillus* и *Lactococcus*. Важным преимуществом данного подхода является возможность получения молочной кислоты с высокой оптической чистотой за счет выбора соответствующего штамма микроорганизма. В частности, штаммы *Lactococcus lactis* LL0018 и *Lactobacillus casei* продуцируют преимущественно L-молочную кислоту с содержанием до 99,0 %, тогда как *Lactobacillus delbrueckii* LD0025 и *Sporolactobacillus inulinus* SI0073 позволяют получать D-молочную кислоту с энантиомерной чистотой до 99,4 %. Известны также штаммы, например *Lactobacillus helveticus* LH0030, продуцирующие смесь D- и L-изомеров в близком к эквимолярному соотношении ($D \approx 50,5:49,5$). Таким образом, подбор микроорганизма позволяет направленно получать L-, D- или рацемическую форму молочной кислоты [80, 97].

Полилактид может быть получен из молочной кислоты несколькими способами, наиболее простым из которых является прямая поликонденсация (рисунок 1.11).

Прямую поликонденсацию проводят при повышенной температуре и пониженном давлении с интенсивным перемешиванием реакционной смеси. В ходе реакции происходит последовательное образование сложноэфирных связей с выделением воды. Наличие воды смещает равновесие реакции в сторону исходных веществ и ограничивает достижимую молекулярную массу полимера. Основная технологическая сложность данного подхода связана с эффективным удалением воды, особенно на поздних стадиях процесса, когда вследствие увеличения молекулярной массы существенно возрастает вязкость реакционной среды.

Поэтому при обычной прямой поликонденсации без применения дополнительных методов смещения равновесия преимущественно получают ПЛА сравнительно низкой молекулярной массы, как правило, не превышающей 20 кДа.

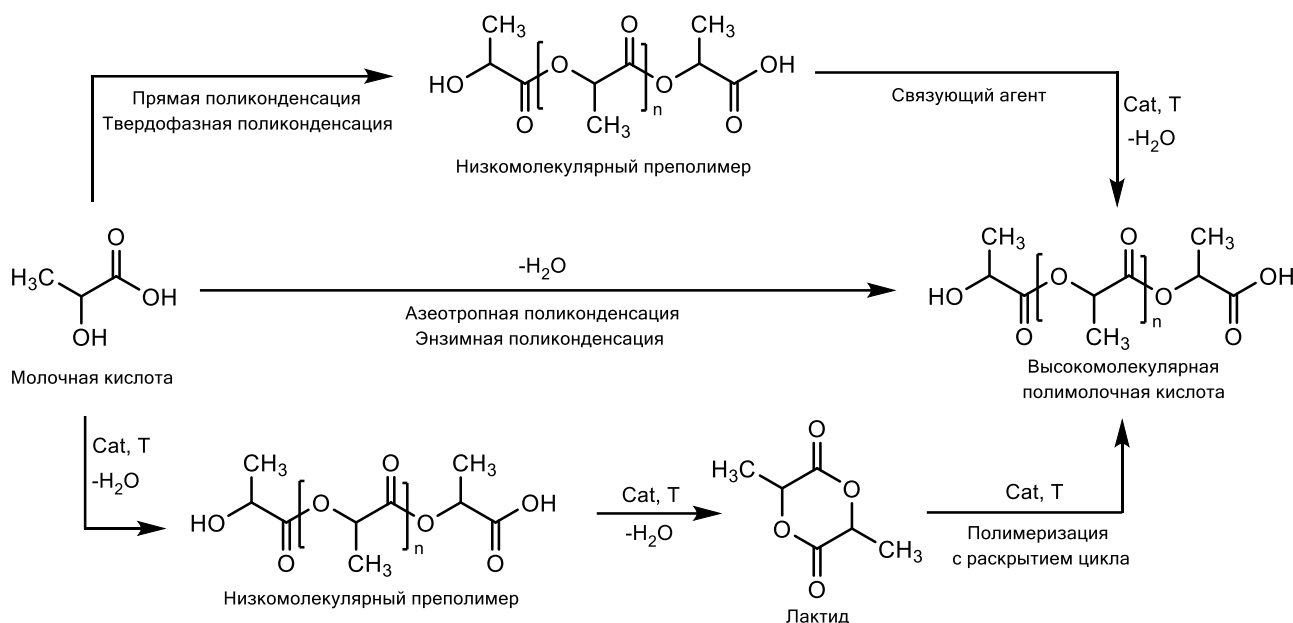


Рисунок 1.11 – Схема синтеза высокомолекулярного ПЛА [92]

Частично преодолеть ограничения прямой поликонденсации позволяет азеотропная поликонденсация, при которой удаление образующейся воды осуществляют с использованием органического растворителя, образующего с ней азеотропную смесь. В классическом варианте процесса применяют высококипящий апротонный растворитель, например дифениловый эфир, а возвращаемый в реакционную систему растворитель дополнительно осушают с помощью молекулярных сит. Эффективное удаление воды позволяет сместить равновесие реакции в сторону образования полимера и получать ПЛА с молекулярной массой до 300 кДа. Однако промышленное применение данного подхода ограничено необходимостью использования значительных объемов органического растворителя, его последующего удаления и регенерации, а также общей технологической сложностью процесса [98].

Другим подходом к увеличению молекулярной массы ПЛА является твердофазная поликонденсация. В качестве исходного материала используют предварительно полученный низкомолекулярный ПЛА, который после поликонденсации в расплаве подвергают кристаллизации. При кристаллизации

реакционноспособные концевые группы ($-\text{OH}$ и $-\text{COOH}$) преимущественно концентрируются в аморфных областях полимера, что способствует дальнейшему росту цепей. Для проведения процесса, как правило, применяется двухкомпонентная каталитическая система на основе $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и п-толуолсульфоновой кислоты [99]. Твердофазную поликонденсацию проводят при пониженном давлении при температурах выше температуры стеклования, но ниже температуры плавления ПЛА, что позволяет сохранять полимер в твердом состоянии и одновременно обеспечивать достаточную подвижность концевых групп в аморфной фазе. Непрерывное удаление образующейся воды способствует дальнейшему увеличению молекулярной массы. В работе [100] данным способом был получен ПЛА с $M_w \approx 320$ кДа и $\bar{D} \approx 3,4$.

Несмотря на возможность получения высокомолекулярного ПЛА методами поликонденсации, необходимость эффективного удаления воды, длительность процесса и сложность достижения высоких молекулярных масс ограничивают их широкое применение. В связи с этим основным промышленным методом получения высокомолекулярного ПЛА является полимеризация с раскрытием цикла лактида.

Лактид представляет собой циклический димер молочной кислоты и содержит два хиральных центра. В зависимости от их конфигурации существуют три стереоизомерные формы лактида: L-лактид, D-лактид и мезо-лактид (рисунок 1.12).

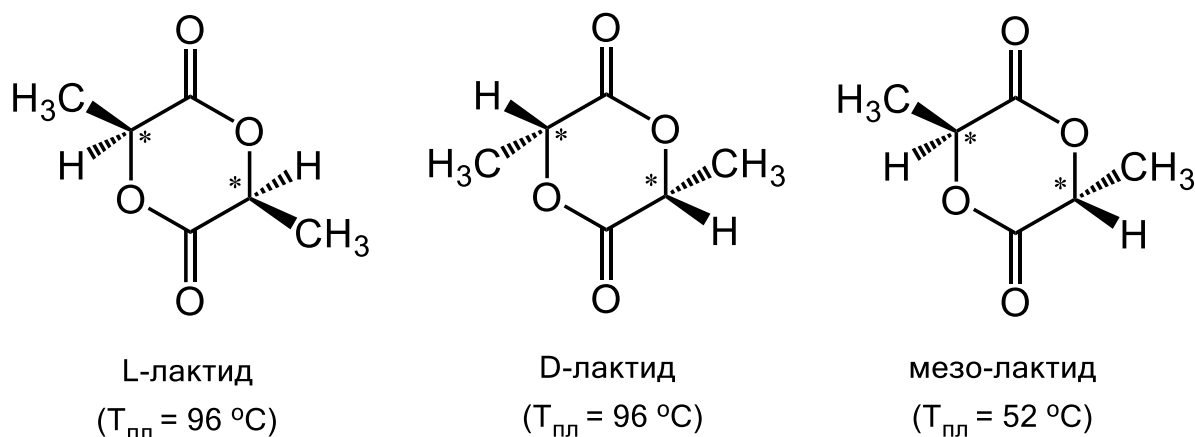


Рисунок 1.12 – Структурные формулы L-, D- и мезо-лактида

L- и D-лактиды являются энантиомерами, тогда как мезо-лактид вследствие внутренней симметрии оптически неактивен. Эквимольная смесь L- и D-лактидов представляет собой рацемический лактид (рас-лактид), который также часто обозначают как D,L-лактид.

Лактид обычно получают в две стадии, включающие предварительную поликонденсацию молочной кислоты и последующую деполимеризацию образовавшихся олигомеров. На первой стадии молочную кислоту конденсируют в присутствии катализатора при 110–180 °С и пониженном давлении с непрерывным удалением образующейся воды. Полученные олигомеры с молекулярной массой 1–5 кДа затем подвергают деполимеризации при 180–215 °С и давлении 0,1–15 мм рт. ст., сопровождающейся циклизацией и отгонкой образующегося лактида. Стереизомерный состав продукта определяется прежде всего конфигурацией исходной молочной кислоты, тогда как температура и природа катализатора могут влиять на протекание побочных процессов, включая рацемизацию и образование мезо-лактида. Очистку полученного лактида от остаточной молочной кислоты, олигомеров и других примесей проводят перекристаллизацией из толуола, этилацетата или их смесей [56].

Полимеризацию лактида с раскрытием цикла проводят преимущественно в расплаве при повышенных температурах или в растворе с использованием различных каталитических и иницирующих систем. В промышленном производстве наиболее широко применяется полимеризация в расплаве в присутствии 2-этилгексаноата олова(II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$). Полимеризация с раскрытием цикла позволяет получать высокомолекулярный ПЛА с регулируемыми молекулярно-массовыми и стереохимическими характеристиками, что обусловило широкое применение данного подхода в промышленном синтезе ПЛА [101].

Кинетика и механизм полимеризации лактида с раскрытием цикла в значительной степени зависят от природы каталитической системы, а также условий проведения реакции. В зависимости от выбранной системы активный центр может образовываться в результате взаимодействия катализатора с мономером (активация мономером) либо с соинициатором (активация

соинициатором). Такая каталитическая система совмещает функции катализатора и инициатора полимеризации. В связи с этим далее для обобщенного описания соединений, обеспечивающих инициирование и протекание полимеризации, используется термин «катализатор/инициатор». Природа каталитической системы также оказывает существенное влияние на молекулярную массу, дисперсность и стереорегулярность образующегося полимера. Кроме того, для материалов биомедицинского назначения важное значение имеет остаточное содержание катализатора и продуктов его превращения в полимере, поскольку оно может ограничивать возможность их применения.

1.4. Катализаторы и инициаторы полимеризации лактида с раскрытием цикла

В зависимости от природы каталитической/инициирующей системы и образующихся активных центров полимеризация лактида с раскрытием цикла может протекать по различным механизмам, определяющим скорость процесса, молекулярно-массовые характеристики и стереорегулярность образующегося полимера [102]. К основным механизмам полимеризации лактида относят анионный, катионный и координационно-вставочный.

Анионная полимеризация с раскрытием цикла лактида. В качестве инициаторов применяют соединения щелочных металлов и сильные основания, в частности трет-бутоксид калия [103], метоксид калия [104], диизопропиламид лития [105], бутиллитий [106] и др. На стадии инициирования нуклеофильный анион атакует карбонильный атом углерода лактида, что приводит к раскрытию цикла с разрывом ацил-кислородной связи. Образующийся алкоксидный конец цепи сохраняет нуклеофильную активность и последовательно взаимодействует со следующими молекулами мономера, обеспечивая рост полимерной цепи. Высокая реакционная способность анионных центров наряду с высокой скоростью полимеризации может способствовать протеканию побочных процессов, включая перэтерификацию и эпимеризацию.

Катионная полимеризация с раскрытием цикла лактида. Для катионной полимеризации используют сильные протонные кислоты, такие как трифторметансульфоновую кислоту ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) и ее производные [107–110]. В присутствии протонного инициатора процесс протекает по механизму активированного мономера: протонирование карбонильной группы повышает электрофильность лактида, после чего гидроксильная группа инициатора или растущей цепи нуклеофильно атакует активированный карбонильный атом углерода. Последующее раскрытие цикла по ацил-кислородной связи приводит к присоединению мономерного звена и регенерации концевой гидроксильной группы, способной участвовать в следующем акте роста цепи.

Координационно-вставочная полимеризация с раскрытием цикла лактида. Данный механизм характерен для широкого круга металлокомплексных каталитических систем и наиболее широко используется для контролируемого получения ПЛА. В качестве катализаторов применяют $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ [111–113], алкоксидные и другие комплексы Al [114], Zn [115], Zr [116], Ti [117], комплексы редкоземельных металлов [118] и карбоксилаты переходных металлов [119]. На первой стадии карбонильный атом кислорода лактида координируется с металлическим центром, вследствие чего повышается электрофильность карбонильного атома углерода. Связанная с металлом алкоксидная группа (M-OR) нуклеофильно атакует активированный карбонильный атом, что сопровождается раскрытием цикла по ацил-кислородной связи и формальным внедрением молекулы лактида в связь металл-алкоксид. Образовавшийся металл-алкоксидный конец полимерной цепи далее взаимодействует со следующими молекулами мономера, обеспечивая ее последовательный рост.

Не все металлокомплексные катализаторы изначально содержат металл-алкоксидную связь. Наиболее характерным примером является $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, для которого в присутствии гидроксилсодержащего соинициатора образование активной формы связано со взаимодействием карбоксилатного комплекса олова со спиртом и формированием Sn-OR -группы. Образующийся алкоксид олова далее участвует в координационно-вставочном росте цепи. Введение спирта

одновременно позволяет за счет реакции передачи цепи регулировать число растущих цепей и, следовательно, молекулярную массу получаемого полимера.

Наряду с металлокомплексными системами для полимеризации лактида используют органические катализаторы [120]. Их действие не относится к классическому координационно-вставочному механизму и может быть основано на активации мономера, гидроксильной группы инициатора или одновременной активации обоих компонентов посредством кислотно-основных взаимодействий и водородных связей.

На практике наиболее широкое распространение при получении высокомолекулярного ПЛА получили металлокомплексные системы, действующие преимущественно по координационно-вставочному механизму. Анионная и катионная полимеризация применяются значительно реже вследствие высокой реакционной способности ионных активных центров и повышенной вероятности побочных процессов, способных осложнять контроль молекулярно-массовых и стереохимических характеристик полимера [102]. Одним из наиболее существенных побочных процессов при полимеризации лактида является переэтерификация – обмен сложноэфирными фрагментами между макромолекулами или внутри одной полимерной цепи (рисунок 1.13).

Межмолекулярная переэтерификация протекает между различными полимерными цепями и приводит к перераспределению их фрагментов. При этом среднечисловая степень полимеризации может существенно не изменяться, однако происходит перераспределение длин цепей и уширение молекулярно-массового распределения. Внутримолекулярная переэтерификация (*backbiting*) обусловлена атакой активного конца на сложноэфирную группу собственной цепи и может сопровождаться образованием циклических олигомеров и укорочением макромолекулы. В результате снижается среднечисловая молекулярная масса и может увеличиваться дисперсность полимера. Таким образом, оба типа переэтерификации снижают степень контроля над молекулярно-массовыми характеристиками полимера.

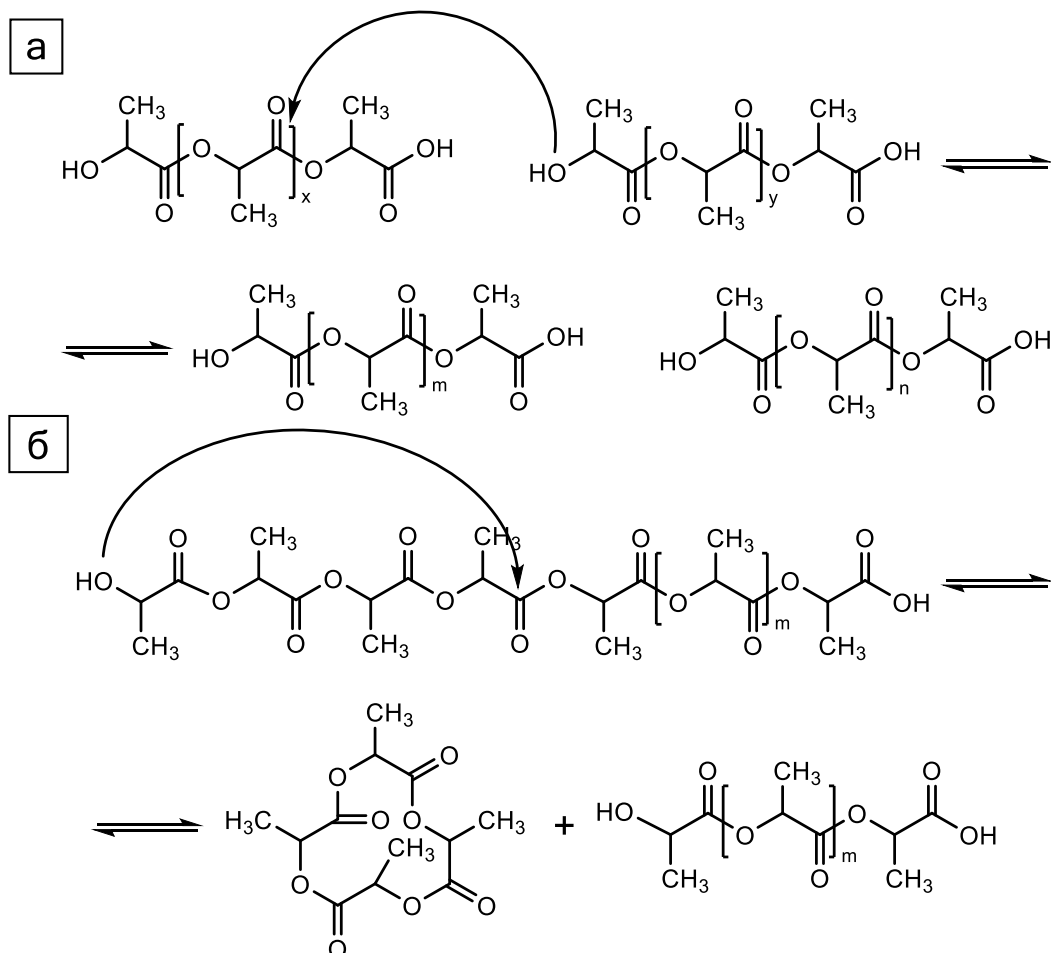


Рисунок 1.13 – Схема межмолекулярной (а) и внутримолекулярной (б) переэтерификации

Интенсивность переэтерификации зависит от температуры, продолжительности процесса, степени конверсии мономера, природы и концентрации каталитической/инициирующей системы, а также соотношения мономера и инициатора [121–124]. Повышение температуры, наряду с ускорением роста цепи, увеличивает скорость обменных реакций, поэтому при высоких температурах вклад переэтерификации, как правило, возрастает. Увеличение продолжительности процесса, особенно после достижения высокой степени конверсии, также способствует накоплению продуктов переэтерификации вследствие продолжительного контакта активных центров с уже образовавшимися макромолекулами. Влияние концентрации инициатора и отношения мономера к инициатору $[M]/[I]$ определяется одновременно изменением числа активных центров, средней длины полимерных цепей и продолжительности процесса, и поэтому зависит от конкретной каталитической системы.

Существенное влияние оказывает также природа металлического центра и связанных с ним лигандов. Для ряда алкоксидных соединений реакционная способность по отношению к уже сформированным полиэфирным цепям уменьшается в последовательности $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OR})_2 > \text{Bu}_3\text{SnOR} > \text{Ti}(\text{OR})_4 > \text{Zn}(\text{OR})_2 > \text{Al}(\text{OR})_3$ [125]. Вклад переэтерификации зависит также от стереохимического состава мономера: при полимеризации D,L-лактида он может быть выше, чем при полимеризации L-лактида, что связывают, в частности, с меньшей регулярностью и большей конформационной подвижностью цепей ПДЛЛА [126].

Наиболее изученным и до настоящего времени широко применяемым катализатором полимеризации лактида как в лабораторной практике, так и в промышленности является 2-этилгексаноат олова(II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$). Его широкое распространение обусловлено высокой каталитической активностью, относительной стабильностью, простотой использования и хорошей растворимостью в большинстве органических растворителей и расплаве мономера. Полимеризация лактида в присутствии $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ протекает по координационно-вставочному механизму и включает несколько последовательных стадий (рисунок 1.14) [112, 113].

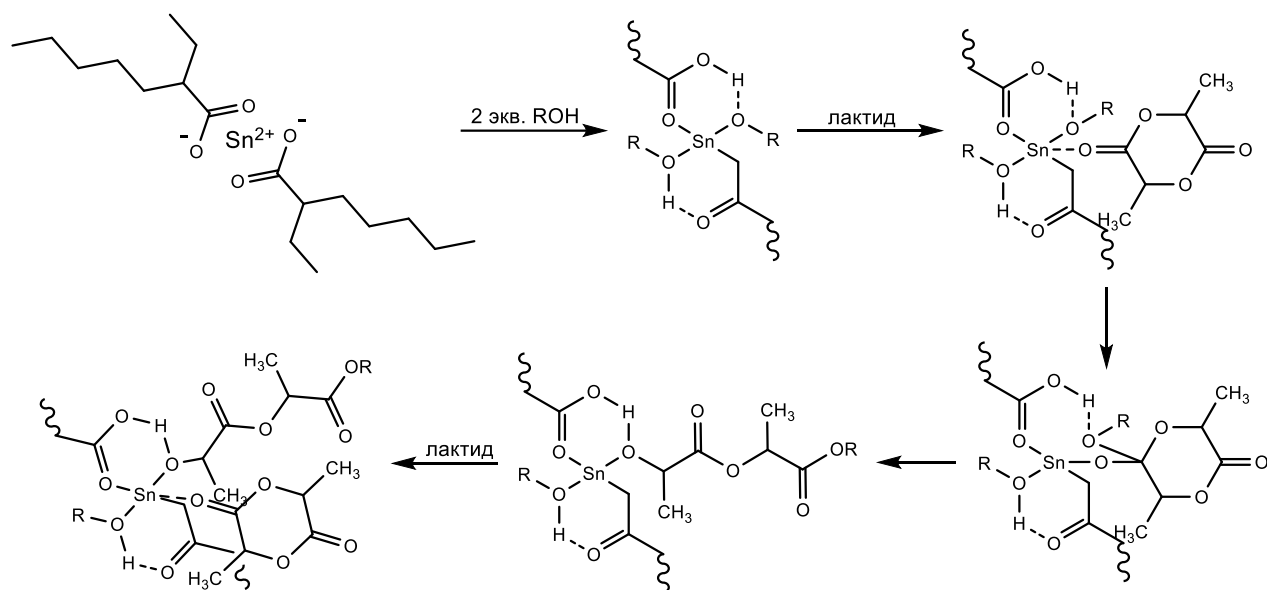


Рисунок 1.14 – Механизм координационно-вставочной полимеризации лактида, инициированной 2-этилгексаноатом олова(II) [127]

В присутствии спирта $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ взаимодействует с ним с образованием алкоксидных производных олова, рассматриваемых в качестве активных центров полимеризации. Далее происходит координация лактида с металлическим центром и нуклеофильная атака алкоксидной группы на карбонильный атом углерода мономера, сопровождающаяся раскрытием цикла. Образующийся металл-алкоксидный конец цепи сохраняет способность к последовательному присоединению следующих молекул лактида, обеспечивая рост макромолекулы.

Высокая каталитическая активность $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ позволяет получать полилактид в широком диапазоне молекулярных масс – от низкомолекулярных олигомеров с молекулярной массой порядка 1 кДа [128, 120] до высокомолекулярных полимеров с молекулярной массой более 470 кДа [129, 130]. Благодаря сочетанию высокой активности, химической и термической стабильности $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ широко применяется при промышленном получении ПЛА [131].

Вместе с тем использование соединений олова вызывает определенные ограничения при получении полимеров биомедицинского назначения вследствие необходимости контроля остаточного содержания металла. Для гомо- и сополимеров лактида, предназначенных для хирургических имплантатов, соответствующие стандарты ASTM предусматривают контроль содержания остаточного катализатора и элементных примесей [132] [133]. Ранее для ряда таких материалов использовалось предельное содержание остаточного олова порядка 150 ppm, тогда как в современных нормативных подходах допустимый уровень рассматривается с учетом назначения изделия, количества имплантируемого полимера, скорости его деградации и возможного высвобождения металла. Особенно строгий контроль остаточного катализатора необходим при разработке материалов для чувствительных биомедицинских применений (например, нейрохирургии), поскольку соединения олова и продукты их превращения оказывают токсическое воздействие на клетки и ткани [134].

Дополнительной проблемой является сложность полного удаления соединений олова из полимера после синтеза. Многократная очистка позволяет существенно снизить содержание остаточного катализатора, однако его следовые количества в любом случае сохраняются в материале [135, 136]. Остаточные соединения олова способны влиять не только на биологические свойства материала, но и на его термическую стабильность и последующую деградацию [135].

В связи с этим актуальным направлением исследований является разработка альтернативных каталитических и иницирующих систем для полимеризации лактида, сочетающих высокую активность и степень контроля процесса с более благоприятным токсикологическим профилем. Значительное внимание уделяется соединениям алюминия, цинка, магния, титана, циркония, висмута и кальция, а также безметалловым органическим катализаторам. При этом универсальной системы, одновременно обеспечивающей высокую активность, устойчивость, контролируемые молекулярно-массовые характеристики, технологичность и низкую токсичность, в настоящее время не существует. Высокоактивные комплексы нередко чувствительны к примесям и условиям проведения реакции, тогда как более устойчивые и технологичные системы могут уступать им по активности или способности контролировать молекулярно-массовые и стереохимические характеристики полимера.

1.4.1. Металлокомплексные катализаторы полимеризации с раскрытием цикла лактида

К эффективной каталитической системе для полимеризации лактида предъявляется ряд требований. Она должна обеспечивать высокую скорость реакции и степень конверсии мономера, возможность регулирования молекулярной массы ПЛА в широком диапазоне – от низкомолекулярных олигомеров до высокомолекулярных полимеров, а также получение полимеров с преимущественно мономодальным молекулярно-массовым распределением.

Возможность направленного регулирования молекулярной массы особенно важна для биомедицинских применений, поскольку она определяет механические свойства, скорость деградации и область применения материала. Не менее важным требованием является низкое остаточное содержание мономера. Согласно ASTM F2579 для аморфных ПЛА и сополимеров лактида с гликолидом, предназначенных для изготовления хирургических имплантатов, оно не должно превышать 3 мас. %. Это обуславливает необходимость достижения высокой степени конверсии мономера. Помимо этого, катализатор должен обладать благоприятным токсикологическим профилем, химической и термической стабильностью и устойчивостью при хранении, что особенно важно для его практического применения.

Одним из основных направлений разработки каталитических систем, отвечающих перечисленным требованиям, является исследование комплексов металлов, в частности соединений Mg, Zn, Al, Ti, Zr и ряда других элементов. Их каталитическая активность определяется природой металлического центра и лигандного окружения, которые влияют на льюисовскую кислотность металла, способность к координации мономера и реакционную способность связи металл–кислород. Для металлоалкоксидных комплексов характерен преимущественно координационно-вставочный механизм, при котором молекула лактида координируется с металлическим центром и последовательно внедряется в связь М-О [137].

Среди металлокомплексных систем полимеризации лактида перспективны соединения циркония. Одним из наиболее изученных представителей является ацетилацетонат циркония(IV) ($\text{Zr}(\text{acac})_4$) – восьмикоординационный комплекс, содержащий четыре хелатирующих β -дикетонатных лиганда (рисунок 1.15) [138, 139].

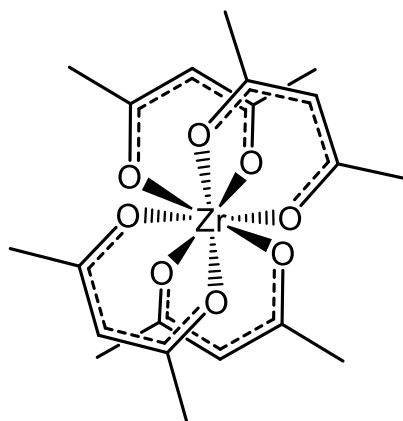


Рисунок 1.15 – Структурная формула ацетилацетоната циркония (IV)

Ацетилацетонат циркония(IV) представляет собой доступное, относительно недорогое и устойчивое при хранении соединение, растворимое в алифатических и ароматических углеводородах. $Zr(acac)_4$ известен как катализатор реакций этерификации и переэтерификации, а также способен инициировать полимеризацию циклических сложных эфиров с раскрытием цикла. В отличие от металлоалкоксидных комплексов, $Zr(acac)_4$ изначально не содержит металл–алкоксидной связи, необходимой для координационно-вставочного роста полимерной цепи. Образование активных центров полимеризации может происходить в результате взаимодействия комплекса непосредственно с лактидом либо при участии дополнительного гидроксилсодержащего соинициатора.

Механизм полимеризации с активацией $Zr(acac)_4$ лактидом. При отсутствии специально введенного соинициатора $Zr(acac)_4$ выступает в качестве прединициатора: активный инициирующий комплекс формируется в результате взаимодействия $Zr(acac)_4$ с лактидом. Согласно механизму, предложенному Добжиньским [116], на первой стадии молекула лактида координируется с атомом циркония через карбонильный атом кислорода с образованием девятикоординационного промежуточного комплекса (рисунок 1.16а).

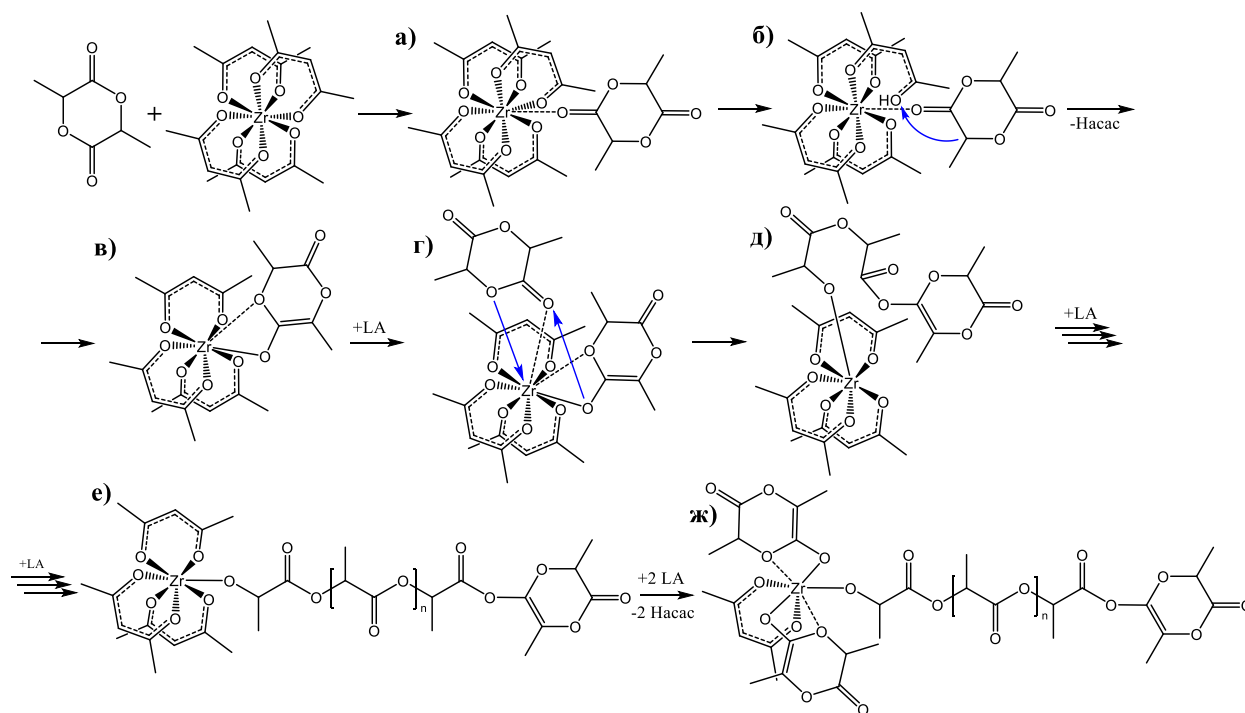


Рисунок 1.16 – Предложенный механизм полимеризации лактида в присутствии ацетилацетоната циркония(IV) [116]

Координация лактида сопровождается изменением геометрии исходного комплекса, имеющего квадратную антипризматическую структуру, и перераспределением электронной плотности в молекуле мономера. В соответствии с предложенным механизмом это способствует переносу протона от лактида к одному из ацетилацетонатных лигандов, нарушению его хелатной структуры и последующему замещению депротонированным производным лактида (рисунок 1.16б). При этом происходит высвобождение ацетилаcetона (Hacac) в енольной форме и образование новой связи Zr–O между центральным атомом циркония и депротонированным лактидом (рисунок 1.16в). В результате лигандного обмена формируется комплекс, содержащий три ацетилацетонатных лиганда и один лиганд, образованный из депротонированного лактида. После перестройки координационной сферы образующийся комплекс принимает восьмикоординационную структуру и выступает в качестве активного центра последующей полимеризации.

На стадии роста цепи следующая молекула лактида координируется с центральным атомом циркония через карбонильный атом кислорода, образуя

девятикоординационный промежуточный комплекс (рисунок 1.16г). Координация мономера сопровождается ослаблением связей в его циклической структуре и изменением взаимодействия между цирконием и депротонированным лактидным лигандом. В результате нуклеофильной атаки кислородного центра последнего на карбонильный атом углерода координированного мономера происходит раскрытие цикла лактида и включение нового мономерного звена в растущую цепь. Образовавшаяся олигомерная цепь остается связанной с центральным атомом циркония через кислородный атом концевой группы (рисунок 1.16д).

Последующее присоединение молекул лактида протекает по аналогичному механизму. При этом образование координационно ненасыщенного комплекса с координационным числом 7 облегчает взаимодействие активного центра со следующими молекулами мономера (рисунок 1.16е). Наряду с ростом цепи возможно замещение дополнительных ацетилацетонатных лигандов на депротонированные производные лактида с образованием двух- и трехзамещенных комплексов (рисунок 1.16ж). Согласно данным [116], увеличение концентрации мономера способствует образованию комплексов с большей степенью замещения, тогда как полное замещение всех четырех ацетилацетонатных лигандов в исследованных условиях не наблюдалось.

Несмотря на возможность образования нескольких замещенных лигандов, в предложенном механизме основной рост полимерной цепи происходит по одному из них. Это связывают с различиями в характере координации лигандов с центральным атомом циркония и их реакционной способности. Таким образом, формирование активного центра включает предварительный лигандный обмен с участием мономера, после которого дальнейший рост цепи протекает по координационно-вставочному механизму.

Механизм полимеризации с активацией $Zr(acac)_4$ гидроксилсодержащим соинициатором. В отличие от рассмотренного выше механизма, предполагающего активацию $Zr(acac)_4$ непосредственно лактидом, в данном случае образование активного центра происходит при взаимодействии комплекса циркония с

гидроксилсодержащим соинициатором ($R-OH$). В результате формируется цирконий–алкоксидная связь ($Zr-OR$), которая участвует в последующем координационно-вставочном росте полимерной цепи. При этом $Zr(acac)_4$ выступает в качестве катализатора, а гидроксилсодержащее соединение участвует в иницировании и обратимой передаче полимерных цепей (рисунок 1.17) [140].

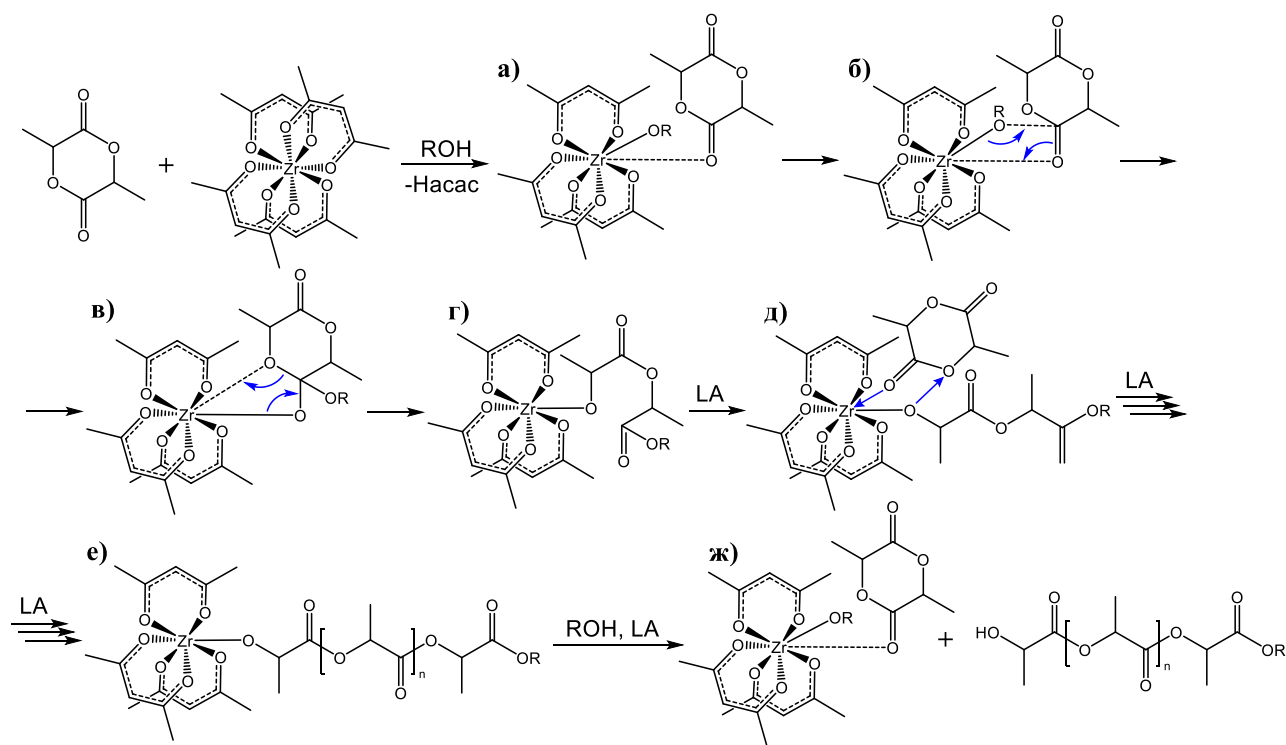


Рисунок 1.17 – Предложенный механизм полимеризации лактида в присутствии ацетилацетоната циркония(IV) и гидроксилсодержащего соинициатора [190]

На стадии образования активного центра происходит взаимодействие гидроксилсодержащего соединения с ацетилацетонатным лигандом, сопровождающееся переносом протона, высвобождением ацетилаcetона и формированием цирконий–алкоксидной связи ($Zr-OR$). В результате лигандного обмена образуется координационно ненасыщенный комплекс циркония, способный взаимодействовать с молекулой лактида (рисунок 1.17а).

Координация мономера с центральным атомом металла через карбонильный атом кислорода приводит к активации карбонильной группы. Последующая нуклеофильная атака алкоксидной группы на карбонильный атом углерода сопровождается образованием новой связи $C-O$ (рисунок 1.17б). Дальнейшая

перестройка координационной сферы комплекса и разрыв ацил-кислородной связи мономера приводят к раскрытию цикла лактида и включению мономерного звена в растущую цепь (рисунок 1.17в). При этом фрагмент исходного спирта включается в состав полимерной цепи, а ее растущий конец остается связанным с атомом циркония через связь Zr–O (рисунок 1.17г).

В присутствии свободного спирта или макромолекул с концевыми гидроксильными группами протекает обратимая передача цепи между активным металл–алкоксидным центром и гидроксилсодержащими соединениями. В результате растущая полимерная цепь переходит в неактивную форму с концевой OH-группой, тогда как другая молекула спирта или полимерная цепь приобретает способность к дальнейшему росту (рисунок 1.17а,е). Обратимый характер этого процесса обеспечивает возможность последовательного роста различных полимерных цепей в присутствии одного каталитического центра.

Введение гидроксилсодержащего соинициатора позволяет регулировать число полимерных цепей и их молекулярную массу посредством изменения соотношения концентраций мономера и соинициатора. При этом эффективность такого подхода определяется соотношением скоростей образования активных центров, роста и передачи цепей, а также вкладом побочных процессов. Следовательно, присутствие соинициатора само по себе не гарантирует контролируемого протекания полимеризации, но создает дополнительные возможности для регулирования ее молекулярно-массовых характеристик.

Эффективность $Zr(acac)_4$ показана при полимеризации различных циклических мономеров, включая L-лактид ($M_n = 73$ кДа, $\bar{D} = 1,8$) [116] и ϵ -капролактон ($M_n = 80$ кДа, $\bar{D} = 2,4$) [141], а также при сополимеризации лактида с гликолидом ($M_n = 90$ кДа, $\bar{D} = 1,9$) [142, 143] и триметиленкарбонатом ($M_n = 129$ кДа, $\bar{D} = 1,9$) [141]. Для сравнения, ацетилацетонаты Al [144, 145], Zn [144] и Fe [146] также способны инициировать полимеризацию лактида с раскрытием цикла, однако в исследованных условиях характеризовались значительно меньшей активностью.

Важным преимуществом $Zr(acac)_4$ при разработке полимеров биомедицинского назначения является относительно низкая токсичность соединений циркония по сравнению с соединениями олова [147]. В частности, в работе [148] отмечена более высокая жизнеспособность клеточных культур при контакте с ПЛГА, синтезированным в присутствии $Zr(acac)_4$, по сравнению с ПЛГА, полученным с использованием $Sn(Oct)_2$. Эти результаты свидетельствуют о возможности применения соединений циркония в качестве альтернативы оловоорганическим катализаторам при синтезе полимеров биомедицинского назначения.

С технологической точки зрения $Zr(acac)_4$ представляет интерес благодаря устойчивости при хранении и относительно низкой чувствительности к воздействию кислорода и влаги. При низких температурах комплекс характеризуется высокой стабильностью и сравнительно низкой реакционной способностью, тогда как при повышении температуры его взаимодействие с мономером сопровождается образованием активных центров полимеризации [149]. Сочетание этих характеристик делает $Zr(acac)_4$ привлекательной каталитической системой для синтеза ПЛА, однако эффективность контроля молекулярно-массовых характеристик зависит от условий проведения реакции и способа инициирования.

К числу альтернативных металлокомплексных катализаторов полимеризации лактида относятся соединения висмута, титана, железа, цинка, алюминия, кальция, магния и других металлов. Они различаются по каталитической активности, условиям проведения полимеризации и способности контролировать молекулярно-массовые характеристики образующихся полимеров. Сравнительные характеристики некоторых из этих систем представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Перспективные металлоорганические катализаторы полимеризации лактида с раскрытием цикла

Мономер	Катализатор	М/л	Среда	Т, °С	τ, ч	α, %	М _n , кДа	Đ
L-лактид	Субсалицилат висмута[150]	1000	Расплав	170	1	97	99	1,65
D,L-лактид	Лактат цинка[115]	2870	Расплав	150	96	97	93	1,60
DL-лактид	Алкоксиды железа [151]	1000	Расплав	130	48	94	61	1,61
L-лактид	Алкоксид титана [117]	300	Расплав	130	15	94	82	1,59
D,L-лактид	Изопропоксид алюминия[114]	1875	Толуол	70	100	93	90	1,45
L-лактид	Пиразolonатный комплекс кальция[152]	500	Дихлорметан	30	3	96	90	1,48
D,L-лактид	Алкоксид цинка (L ^x ZnOBn)[153]	300	Дихлорметан	25	0.15	95	61	1,15
L-лактид	Бисфенольный комплекс натрия[154]	700	Толуол	0	3	97	89	1,44
D,L-лактид	Дибутилмагний[155]	200	Толуол	0	96	85	300 ^a	-

^aРассчитана по уравнению Марка-Хаувинка

Субсалицилат висмута (рисунок 1.18) проявляет высокую активность при полимеризации L-лактида в расплаве при температурах 130–170 °С.

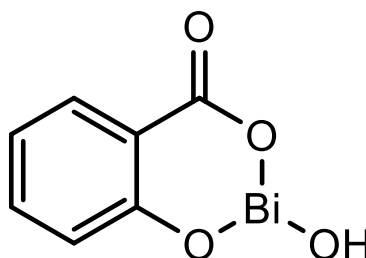


Рисунок 1.18 – Структурная формула субсалицилата висмута

В исследованных условиях равновесная степень конверсии достигается менее чем за 1 ч. В присутствии дополнительных соединений, например 2,2'-

дигидроксидифенила или салициловой кислоты, катализатор позволяет получать ПЛЛА с $M_n > 100$ кДа. Варьирование концентрации соинициатора позволяет регулировать молекулярную массу полимера. При этом повышение температуры и увеличение продолжительности реакции сопровождаются заметным усилением побочных процессов переэтерификации и образованием циклических олигомеров, что приводит к уширению молекулярно-массового распределения. Для ограничения вклада побочных процессов полимеризацию проводят при температурах не выше 170°C в течение 1–2 ч. Кроме того, в исследованных условиях субсалицилат висмута обеспечивает полимеризацию L-лактида без существенной рацемизации [150].

Комплексы титана, в частности алкоксидные производные (рисунок 1.19), также проявляют каталитическую активность при полимеризации лактида.

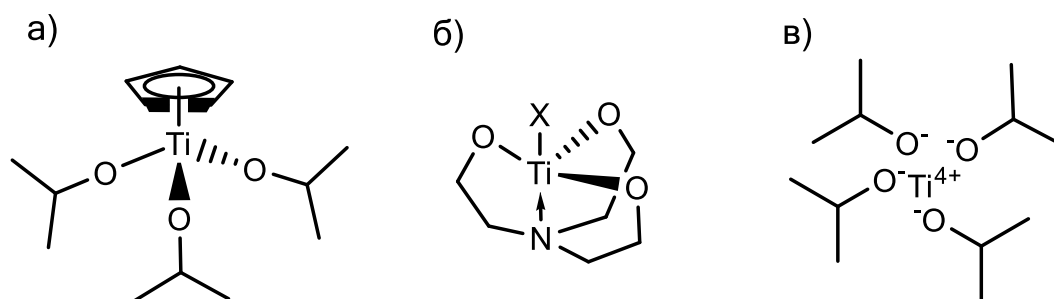


Рисунок 1.19 – Структурные формулы четырех- (а) и пятикоординационных (б) комплексов титана на основе тетрадентатных трисалкокси- или трисарилоксиаминовых подандов и изопророксида титана(IV) (в) [117]

Для ряда таких соединений полимеризация протекает при температурах $100\text{--}130^\circ\text{C}$ в течение 4–15 ч. Существенное влияние на активность и способность контролировать молекулярно-массовые характеристики оказывают структура комплекса и природа лигандного окружения. В частности, среди исследованных титанатранов наиболее высокие значения M_n достигаются при использовании комплексов, содержащих пятичленные циклы. Изопророксид титана(IV) ($\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$) также способен инициировать полимеризацию лактида, однако при полимеризации D,L-лактида обеспечивает лишь невысокую степень гетеротактичности. Частичное замещение изопророксидных групп на атомы хлора

в комплексах $\text{TiCl}_x(\text{O-i-Pr})_{4-x}$ способствует увеличению гетеротактичности образующегося полимера. При полимеризации в растворе с использованием исследованных алкоксидных комплексов титана были получены полимеры с $M_n = 10\text{--}30$ кДа и $\text{Đ} = 1,1\text{--}1,3$. При этом алкоксидная группа участвует в иницировании полимеризации и включается в состав полимерной цепи [117].

Алкоксиды железа(III) (рисунок 1.20) характеризуются сравнительно невысокой каталитической активностью: при полимеризации L-лактида в расплаве при 130°C продолжительность реакции составляет 36–48 ч.

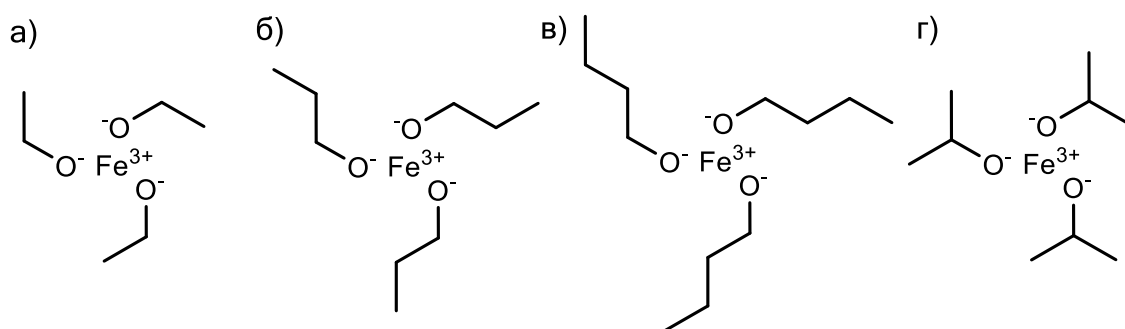


Рисунок 1.20 – Структурные формулы этоксида (а), пропоксида (б), бutoксида (в) и изопропоксида (г) железа (III)

Природа алкоксидного лиганда существенно влияет на молекулярно-массовые характеристики получаемого полимера. Увеличение размера алкоксидного заместителя сопровождается уменьшением M_n и уширением молекулярно-массового распределения, тогда как этоксид железа(III) обеспечивает наиболее эффективный контроль процесса среди исследованных алкоксидов железа(III). Варьирование концентрации комплекса позволяет регулировать молекулярную массу получаемого ПЛА без введения дополнительных соинициаторов. Максимальное значение $M_n = 61$ кДа было получено при соотношении $[\text{M}]/[\text{I}] = 1000$. Кроме того, исследованные алкоксиды железа позволяют проводить полимеризацию L-лактида без существенной рацемизации, а при полимеризации D,L-лактида проявляют стереоселективность с преимущественным образованием изотактических последовательностей [151].

Лактат цинка(II) (рисунок 1.21) представляет интерес в качестве катализатора полимеризации лактида благодаря возможности получения высокомолекулярного ПЛА при использовании соединения металла, присутствующего в организме в качестве микроэлемента [115].

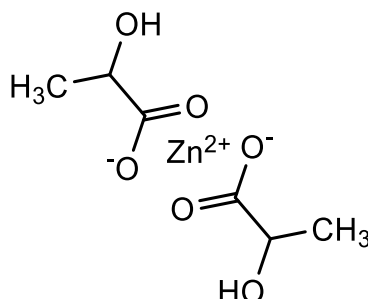


Рисунок 1.21 – Структурная формула лактата цинка(II)

Вместе с тем лактат цинка характеризуется сравнительно низкой каталитической активностью. При полимеризации в расплаве при 140°C в вакууме для достижения степени конверсии около 97 % требуется до 96 ч. В этих условиях при соотношении $[M]/[I] = 2870$ были получены полимеры с $M_n = 90\text{--}95$ кДа и $\bar{D} \approx 1,6$. Проведение полимеризации без создания инертной атмосферы приводит к существенному ухудшению контроля молекулярно-массовых характеристик и увеличению дисперсности вплоть до $\bar{D} = 7,6$ [115].

Наряду с катализаторами, применяемыми преимущественно в расплаве, интерес представляют металлокомплексные системы, обеспечивающие полимеризацию лактида в растворе при более низких температурах. Снижение температуры ограничивает вклад термически активируемых побочных процессов, а использование соответствующего лигандного окружения – повышает каталитическую активность и степень контроля полимеризации.

Алкоксидные комплексы цинка, содержащие донорные лиганды на основе фенолята, амина и пиридина (рисунок 1.22), проявляют высокую активность при полимеризации лактида в растворе метиленхлорида. Обозначение L_x соответствует тридентатному лиганду с фенолятным, аминным и пиридиновым донорными

центрами, а X — пара-заместителю фенолятного фрагмента (NO_2 , Br, t-Bu или OMe) [153].

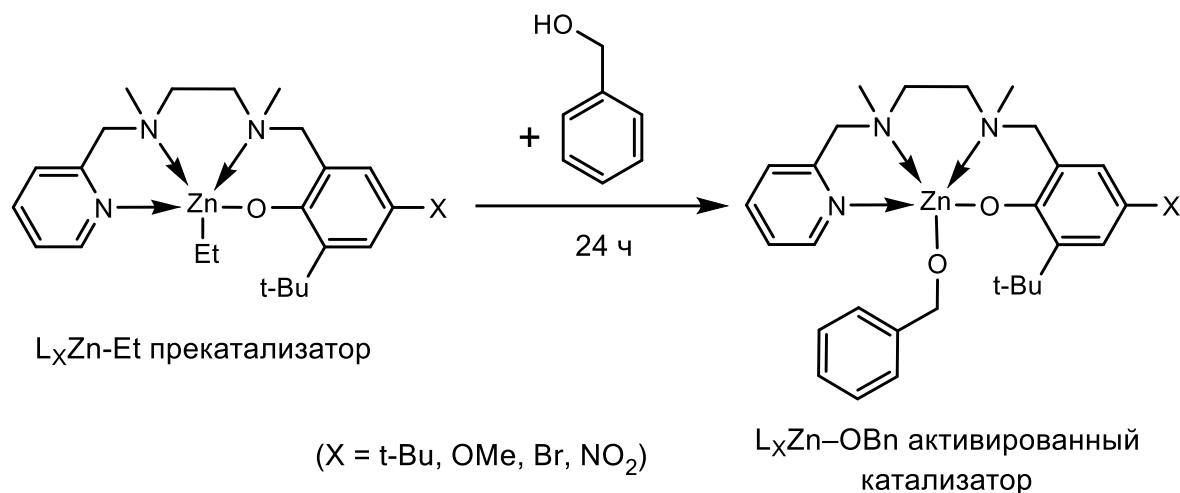


Рисунок 1.22 – Алкоксидные комплексы цинка $\text{L}_\text{X}\text{Zn}$ с различными заместителями

При комнатной температуре продолжительность реакции составляет 6–10 мин. Высокая активность обусловлена образованием крайне реакционноспособного алкоксидного комплекса $\text{L}_\text{X}\text{Zn-OBn}$, который, однако, характеризуется ограниченной стабильностью и склонностью к лигандному обмену, агрегации и структурным превращениям. В связи с этим в качестве исходных соединений используют более стабильные этильные комплексы $\text{L}_\text{X}\text{Zn-Et}$, которые предварительно активируют бензиловым спиртом. Образование соответствующих алкоксидных производных занимает около 24 ч, после чего проводят полимеризацию лактида. В результате были получены стереорегулярные полимеры с M_n около 60 кДа и низкими значениями дисперсности ($\text{Đ} = 1,06\text{--}1,17$). Таким образом, высокая активность данных систем сочетается с необходимостью предварительного получения активной формы катализатора [153].

Комплексы кальция с лигандами на основе N,N,O-тридентатного пиразолоната и основания Шиффа (рисунок 1.23) также обеспечивают высокую активность при полимеризации лактида.

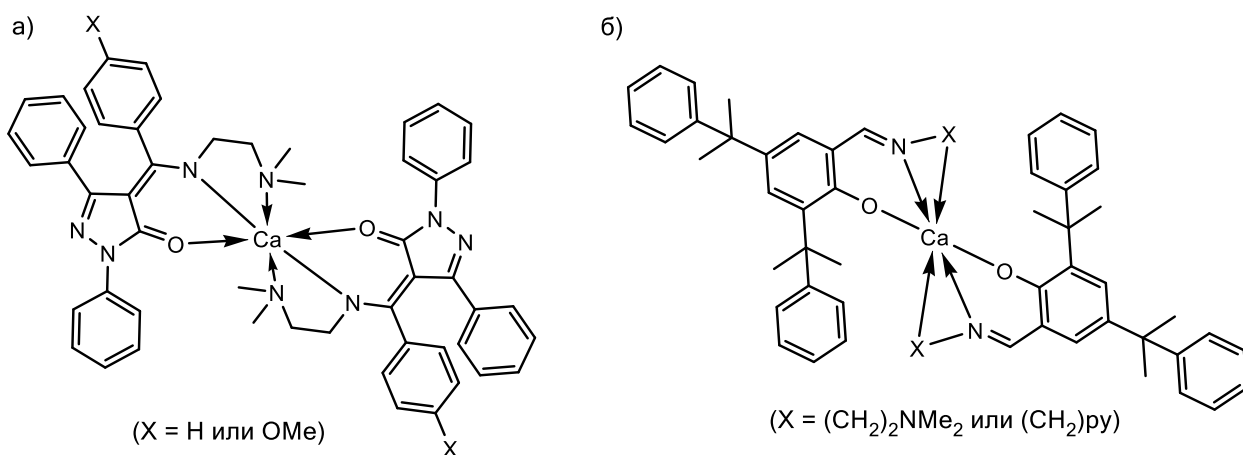


Рисунок 1.23 – Структурные формулы комплексов кальция с лигандами на основе N,N,O-тридентатного пиразолоната (а) и основания Шиффа (б)

В присутствии бензинового спирта в качестве соинициатора полимеризация в растворе CH_2Cl_2 при 30°C протекает с достижением степени конверсии более 90 % за 2–3 ч для пиразолонатных комплексов и за 30–70 мин для комплексов на основе основания Шиффа. Молекулярная масса образующегося полимера линейно зависит от мольного соотношения $[\text{LA}]/[\text{ROH}]$, что связано с участием гидроксилсодержащего соинициатора в обратимом переносе цепи между активным центром и молекулами спирта. Такой механизм позволяет регулировать число формирующихся полимерных цепей и их молекулярную массу посредством изменения содержания соинициатора. При $[\text{LA}]/[\text{ROH}] = 500$ с использованием пиразолонатных комплексов были получены полимеры с молекулярной массой до 90 кДа и $\bar{D} = 1,10\text{--}1,48$. Комплексы на основе основания Шиффа обеспечивают получение полимеров с сопоставимыми молекулярно-массовыми характеристиками, но характеризуются более высокой каталитической активностью. Основным ограничением данных каталитических систем является высокая чувствительность к влаге, способствующей дезактивации активных центров [152].

Изопропоксид алюминия(III) ($\text{Al}(\text{O-i-Pr})_3$, рисунок 1.24) наряду с $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, является одним из наиболее изученных металлоалкоксидных катализаторов полимеризации лактида [156–159].

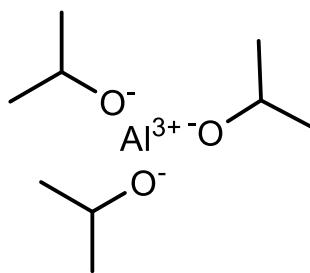


Рисунок 1.24 – Структурная формула изопророксида алюминия(III)

Несмотря на сравнительно невысокую активность, он обеспечивает контролируемое протекание процесса: при полимеризации в толуоле при 70°C время достижения равновесной степени конверсии составляет около 100 ч [114]. В исследованных условиях были получены полимеры с M_n до 90 кДа и $\bar{D} \approx 1,4$. При дальнейшем увеличении молекулярной массы возрастает вклад побочных реакций переэтерификации, сопровождающихся значительным уширением молекулярно-массового распределения.

Бисфенольные комплексы натрия и дибутилмагний (рисунок 1.25) представляют интерес благодаря возможности проведения полимеризации лактида при низких температурах, в том числе при 0°C.

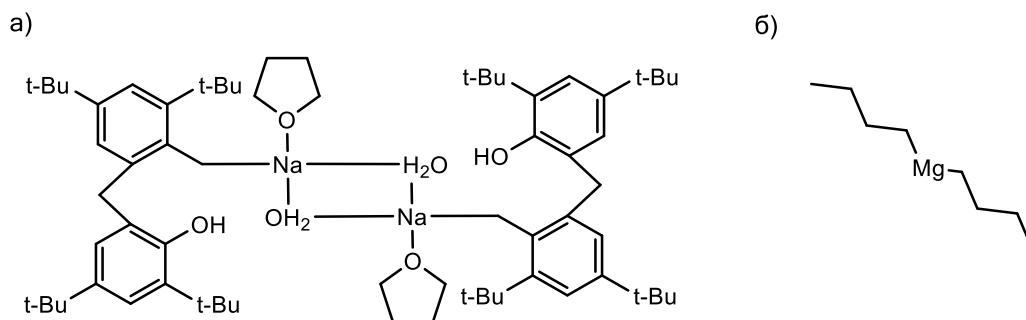


Рисунок 1.25 – Структурные формулы бисфенольного комплекса натрия (а) и дибутилмагния (б)

Для бисфенольного комплекса натрия повышение температуры от 0 до 25 °C сопровождается сокращением продолжительности полимеризации с 3 до 0,5 ч,

однако при этом молекулярная масса получаемого полимера снижается до $M_n \approx 30$ кДа. Несмотря на возможность проведения реакции при низких температурах, полученные полимеры характеризуются дисперсностью порядка 1,4, сопоставимой с результатами, достигаемыми при использовании некоторых кальциевых комплексов при комнатной температуре [160].

Дибутилмагний характеризуется более низкой каталитической активностью: для достижения степени конверсии 97–98 % требуется около 96 ч. Наибольшие значения молекулярной массы, достигающие $M_n \approx 300$ кДа, были получены при введении краун-эфиров. Однако данные значения определены расчетным методом с использованием уравнения Марка–Хаувинка, что необходимо учитывать при сопоставлении с результатами, полученными методами гель-проникающей хроматографии [155].

Таким образом, рассмотренные металлокомплексные катализаторы позволяют получать ПЛА в широком диапазоне молекулярных масс и обеспечивают различную степень контроля процесса. Вместе с тем достижение высокой каталитической активности не всегда сопровождается формированием полимеров с высокими молекулярными массами и узким молекулярно-массовым распределением. Ряд систем, обеспечивающих быстрое протекание полимеризации при более низких температурах, требует предварительной активации, отличается чувствительностью к влаге или сложностью синтеза. В свою очередь, более устойчивые и доступные соединения могут характеризоваться сравнительно низкой активностью, вследствие чего достижение высокой степени конверсии требует продолжительного времени или повышенных температур. Указанные ограничения обуславливают необходимость дальнейшего исследования каталитических систем, сочетающих высокую активность, возможность регулирования молекулярно-массовых характеристик синтезируемого полимера и простоту их применения.

1.4.2. Органические катализаторы полимеризации с раскрытием цикла лактида

Органические катализаторы представляют значительный интерес в качестве альтернативы металлокомплексным системам при синтезе ПЛА биомедицинского назначения. Отсутствие металла в составе таких катализаторов исключает загрязнение полимера металлическими примесями. Кроме того, ряд органических катализаторов обеспечивает крайне высокую активность при полимеризации лактида и позволяет получать полимеры с регулируемой молекулярной массой и узким молекулярно-массовым распределением. Дополнительным преимуществом таких систем является возможность удаления остатков катализатора посредством экстракции, промывки или сорбции на ионообменных смолах. Вместе с тем эффективность очистки и токсикологические характеристики зависят от природы конкретного соединения и не могут рассматриваться как универсальные преимущества всех органических катализаторов.

Механизм действия органических катализаторов определяется их кислотно-основными и нуклеофильными свойствами, а также способностью образовывать водородные связи с мономером и инициатором. В зависимости от природы каталитической системы полимеризация может протекать посредством активации гидроксильной группы инициатора, нуклеофильной активации мономера или одновременной активации обоих компонентов. Наиболее изученными органическими катализаторами полимеризации лактида являются гуанидины, амидины, N-гетероциклические карбены и бинарные системы на основе тиомочевины.

Гуанидины и амидины. Одним из первых высокоактивных гуанидиновых катализаторов полимеризации лактида стал 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (TBD), применение которого было описано в 2006 году (рисунок 1.26) [161].

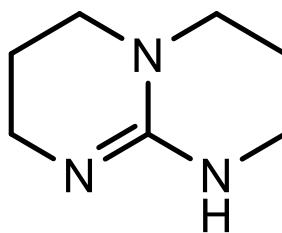


Рисунок 1.26 – Структурная формула 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD)

TBD проявляет высокую каталитическую активность: при полимеризации L-лактида в растворе CH_2Cl_2 при 25°C степень конверсии 95 % достигается менее чем за 1 мин (таблица 1.3). Благодаря высокой основности и способности образовывать водородные связи TBD обеспечивает одновременную активацию иницирующего спирта и мономера, способствуя быстрому росту полимерной цепи. В исследованных условиях были получены полимеры с $M_n = 62$ кДа и узким молекулярно-массовым распределением ($\text{Đ} = 1,11$). Вместе с тем высокая активность TBD может сопровождаться протеканием побочных процессов переэтерификации, вклад которых зависит от условий полимеризации [161].

Таблица 1.3 – Характеристики органических катализаторов полимеризации лактида с раскрытием цикла

Мономер	Катализатор	М/И	Среда	T, °C	τ , мин	α , %	M_n , кДа	Đ
L-лактид	TBD	500	CH_2Cl_2	25	1	95	62	1,11
L-лактид	DBU	500	CHCl_3	25	120	98	85	1,08
L-лактид	NHC	200	THF	25	60	99	13	1,14
D,L-лактид	$\text{P}_2\text{-t-Bu}$	100	Толуол	-75	180	99	23	1,11
L-лактид	Thiourea–Amine	200	CH_2Cl_2	25	105 ч	97	42	1,05

1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, рисунок 1.27) характеризуется меньшей каталитической активностью по сравнению с TBD.

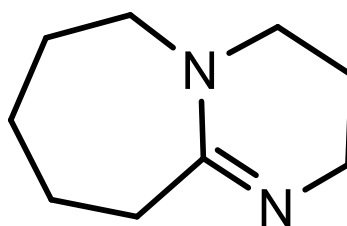


Рисунок 1.27 – Структурная формула 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU)

При полимеризации L-лактида в растворе CHCl_3 при 25°C степень конверсии 98 % достигается за 2 ч. При этом DBU позволяет получать высокомолекулярный ПЛА с $M_n = 85$ кДа и низкой дисперсностью ($\text{Đ} = 1,08$). Таким образом, несмотря на различия в скорости полимеризации, оба катализатора обеспечивают получение ПЛА с узким молекулярно-массовым распределением [161].

N-Гетероциклические карбены (NHC). Данный класс органических катализаторов характеризуется высокой основностью и нуклеофильностью, что обеспечивает возможность активации иницирующего спирта или непосредственного взаимодействия с мономером (рисунок 1.28).

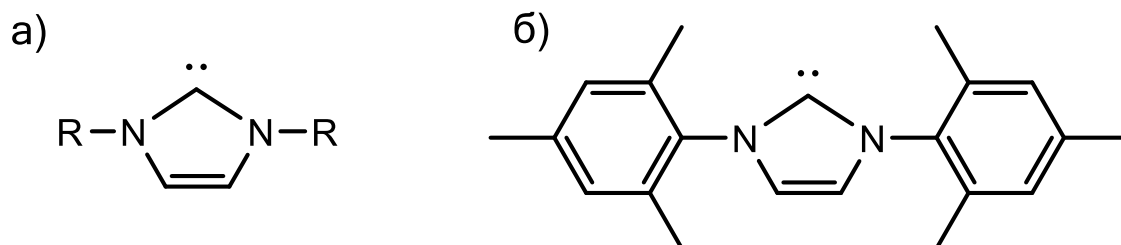


Рисунок 1.28 – Структурные формулы N-гетероциклического карбена (NHC) (а) и 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илидена (IMes) (б)

В зависимости от структуры карбена и условий проведения реакции полимеризация может протекать по различным механизмам, включая образование активных центров при нуклеофильной атаке на молекулу лактида. NHC проявляют высокую активность при полимеризации лактида в растворе при низких температурах. В частности, при 25°C степень конверсии 99 % была достигнута за 60 мин с образованием полимера с $M_n = 13$ кДа и $\text{Đ} = 1,14$ [162].

Существенное влияние на активность ННС оказывает стерическое окружение карбенового центра. Уменьшение стерических затруднений может повышать реакционную способность катализатора, однако одновременно способствует протеканию побочных процессов и снижению стабильности отдельных карбенов [163]. Одним из наиболее изученных представителей данного класса является 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден (IMes, рисунок 1.286). При использовании ННС были получены полимеры с M_n порядка 15–30 кДа и $D = 1,14$ –1,8 [164]. При этом чувствительность свободных карбенов к влаге и кислороду, а также необходимость обеспечения стабильности активной формы могут осложнять их практическое применение.

Бинарные каталитические системы на основе тиомочевины. Значительную группу органических катализаторов составляют системы, сочетающие производные тиомочевины с органическими основаниями. Их действие основано на одновременной активации мономера и иницирующего спирта: тиомочевинный фрагмент образует водородные связи с карбонильными группами лактида, тогда как основание повышает нуклеофильность гидроксильной группы инициатора. Такой механизм позволяет регулировать активность и стереоселективность полимеризации посредством изменения структуры и соотношения компонентов каталитической системы.

В частности, катализатор Такемото (TUC) в сочетании с фосфазеновыми основаниями P_1 -t-Bu и P_2 -t-Bu (рисунок 1.29) обеспечивает полимеризацию D,L-лактида при низких температурах.

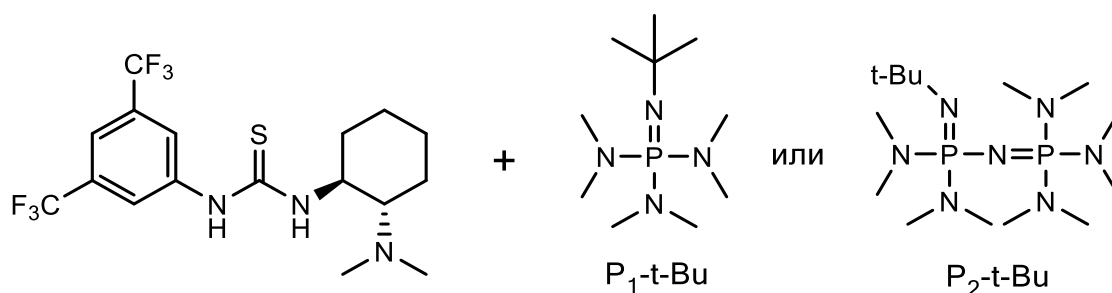
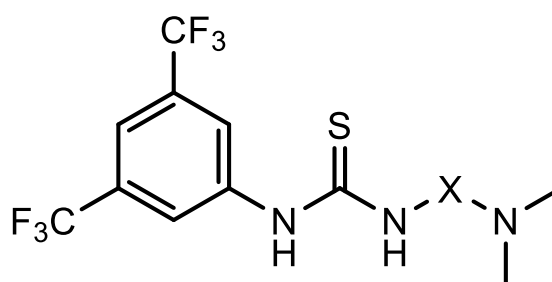


Рисунок 1.29 – Структурные формулы бинарной каталитической системы на основе катализатора Такемото (TUC) и фосфазеновых оснований P_1 -t-Bu и P_2 -t-Bu

Для системы с P_2 -t-Bu при -75°C в растворе толуола степень конверсии 99 % достигается за 180 мин. При этом изменение основности фосфазенового компонента позволяет регулировать скорость и стереоселективность процесса: использование P_1 -t-Bu способствует более высокому стереоконтролю, тогда как применение P_2 -t-Bu обеспечивает более быстрое протекание полимеризации [160]. При полимеризации D,L-лактида с использованием данных систем возможно образование стереоблочных полимеров с длинными изотактическими последовательностями. В исследованных условиях вероятность образования изотактических диад достигала $P_i \approx 0,96$, а температура плавления полученных полимеров около 201°C [165]. Эти результаты показывают возможность направленного регулирования стереохимической структуры ПЛА посредством выбора органической каталитической системы даже при использовании рацемического мономера.

Бинарные системы на основе алкилтиомочевины и аминов. Данные системы характеризуются сравнительно низкой каталитической активностью, однако позволяют получать ПЛА с регулируемой молекулярной массой и узким молекулярно-массовым распределением (рисунок 1.30).



(X = trans-1,2-Cy, 1,2-Et, 1,3-n-Pr)

Рисунок 1.30 – Структурная формула алкилтиомочевины

При полимеризации лактида в растворе CH_2Cl_2 при 25°C степень конверсии 97 % достигается за 48–105 ч. В исследованных условиях были получены полимеры с M_n до 42 кДа и $\bar{D} \approx 1,05$.

Каталитический механизм основан на одновременной активации мономера и иницирующего спирта. Тиомочевина образует водородные связи с карбонильными группами лактида, повышая его электрофильность, тогда как третичный амин способствует активации гидроксильной группы инициатора. Такое сочетание обеспечивает контролируемый рост цепи и позволяет достичь относительно высокой стереоселективности при полимеризации D,L-лактида с вероятностью образования мезо-диад $P_m \approx 0,7$ [166].

Таким образом, органические катализаторы позволяют проводить полимеризацию лактида в широком диапазоне температур и обеспечивают возможность направленного регулирования молекулярно-массовых и стереохимических характеристик ПЛА. Для ряда систем характерны высокая активность при низких температурах, узкое молекулярно-массовое распределение и возможность получения стереорегулярных полимеров. Вместе с тем их практическое применение ограничивается чувствительностью отдельных соединений к влаге и кислороду, необходимостью предварительной активации и сложностью обеспечения стабильности каталитической системы. Кроме того, высокая активность не всегда сопровождается эффективным контролем побочных процессов, а снижение температуры полимеризации в отдельных случаях приводит к значительному увеличению ее продолжительности. Поэтому выбор органического катализатора определяется необходимым сочетанием активности, степени контроля процесса, устойчивости и требований к конечному полимеру.

Рассмотренные металлокомплексные и органические каталитические системы существенно различаются по активности, условиям применения и способности контролировать молекулярно-массовые характеристики ПЛА. Несмотря на значительные успехи в разработке альтернативных катализаторов, достижение высокой скорости полимеризации, регулируемой молекулярной массы полимера и узкого молекулярно-массового распределения при сохранении технологической простоты процесса остается актуальной задачей. В этом отношении интерес представляет $Zr(acac)_4$, сочетающий доступность,

устойчивость при хранении и способность обеспечивать синтез высокомолекулярного ПЛА. Возможность его использования в качестве альтернативы $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ при получении полимеров биомедицинского назначения обуславливает необходимость дальнейшего исследования кинетики полимеризации лактида, механизмов образования активных центров и влияния гидроксилсодержащих соинициаторов на молекулярно-массовые характеристики получаемых полимеров.

1.5. Термодинамика полимеризации лактида с раскрытием цикла

Полимеризация лактида с раскрытием цикла определяется как термодинамическими, так и кинетическими факторами. Термодинамические параметры реакции определяют положение равновесия между мономером и полимером, и максимально достижимую равновесную конверсию при заданных условиях, тогда как кинетические факторы определяют скорость приближения системы к равновесному состоянию. Термодинамическая возможность протекания полимеризации в прямом направлении определяется знаком энергии Гиббса (ΔG_p):

$$\Delta G_p = \Delta H_p - T\Delta S_p \quad (1.1)$$

где ΔH_p – энтальпия полимеризации, ΔS_p – энтропия полимеризации и T – абсолютная температура.

Полимеризация термодинамически разрешена при $\Delta G_p < 0$, тогда как условие $\Delta G_p = 0$ соответствует состоянию равновесия между мономером и полимером. Для элементарного акта роста цепи, заключающегося в присоединении молекулы мономера к активной макромолекуле, изменение энергии Гиббса может быть выражено следующим образом:

$$\Delta G_p = \Delta G_p^\circ + RT \ln \frac{[\dots - (m)_{i+1} m^*]}{[M][\dots - (m)_i m^*]} \quad (1.2)$$

где ΔG_p – изменение энергии Гиббса полимеризации, ΔG_p° – стандартное изменение энергии Гиббса полимеризации, $[M]$ – концентрация мономера, $[\dots - (m)_{i+1}m^*]$ и $[\dots - (m)_im^*]$ – концентрации активных цепей длиной i и $i + 1$ звеньев соответственно.

В соответствии с принципом Флори предполагается, что реакционная способность активного центра достаточно длинной макромолекулы не зависит от степени ее полимеризации. В этом случае стандартное изменение энергии Гиббса элементарного акта роста цепи можно считать независимым от ее длины и представить в виде:

$$\Delta G_p^\circ = \Delta H_p^\circ - T\Delta S_p^\circ \quad (1.3)$$

где ΔH_p° и ΔS_p° – стандартные изменения энтальпии и энтропии полимеризации соответственно.

При дополнительном допущении о близости активностей макромолекул, различающихся на одно мономерное звено, выражение (1.2) упрощается:

$$\Delta G_p = \Delta H_p^\circ - T(\Delta S_p^\circ + R\ln[M]) \quad (1.4)$$

В состоянии термодинамического равновесия изменение энергии Гиббса полимеризации равно нулю ($\Delta G_p=0$). Следовательно, равновесная концентрация мономера $[M]_{eq}$ определяется величинами стандартных термодинамических потенциалов и температурой:

$$\ln[M]_{eq} = \frac{\Delta H_p^\circ(T)}{RT} - \frac{\Delta S_p^\circ(T)}{R} \quad (1.5)$$

$$[M]_{eq} = \exp\left(\frac{\Delta H_p^\circ(T)}{RT} - \frac{\Delta S_p^\circ(T)}{R}\right) \quad (1.6)$$

Таким образом, равновесная концентрация мономера определяется температурой и температурной зависимостью термодинамических характеристик

полимеризации и задает равновесную степень конверсии мономера в условиях термодинамического равновесия.

Одной из основных движущих сил полимеризации циклических мономеров с раскрытием цикла является снижение энтальпии системы вследствие устранения деформации цикла. Величина этой деформации определяется отклонением валентных углов от энергетически предпочтительных значений, конформационными ограничениями и стерическим взаимодействием атомов и заместителей. При этом термодинамическая возможность полимеризации зависит не только от величины деформации цикла, но и от соотношения энтальпийного и энтропийного вкладов в изменение энергии Гиббса.

Лактид представляет собой шестичленный циклический диэфир, содержащий два сложноэфирных фрагмента, которые накладывают геометрические ограничения на конформацию цикла. Его раскрытие при полимеризации сопровождается снижением энтальпии системы, что обуславливает отрицательное значение энтальпии полимеризации ($\Delta H_p < 0$). Одновременно полимеризация сопровождается уменьшением энтропии системы ($\Delta S_p < 0$), связанным преимущественно с потерей трансляционных степеней свободы при объединении молекул мономера в полимерные цепи. В результате энтальпийный вклад способствует протеканию полимеризации, тогда как энтропийный вклад, наоборот, противодействует ей.

С повышением температуры положительный вклад $-T\Delta S_p$ в изменение энергии Гиббса возрастает, вследствие чего равновесие полимеризации лактида смещается в сторону мономера. Таким образом, повышение температуры, способствующее увеличению скорости реакции, одновременно может приводить к снижению равновесной конверсии. Данное обстоятельство необходимо учитывать при выборе температурных условий полимеризации и интерпретации экспериментальных кинетических зависимостей.

1.5.1. Экспериментальные исследования термодинамики полимеризации лактида

Термодинамические характеристики полимеризации лактида, определяющие положение равновесия между мономером и полимером, были экспериментально исследованы в ряде работ [167–170]. Для определения энтальпии и энтропии полимеризации применяли как калориметрические методы, основанные на измерении стандартных энтальпий образования и теплоемкостей мономера и полимера, так и подходы, предусматривающие определение температурной зависимости равновесного содержания мономера.

В работе Кулагиной и соавт. (1982 г.) исследованы термодинамические свойства D,L-лактида, поли(D,L-лактида) и процесса полимеризации [167]. Методом адиабатической калориметрии определяли температурную зависимость удельной теплоемкости при постоянном давлении (C_p) D,L-лактида в диапазоне 8–430 К и поли(D,L-лактида) в диапазоне 8–360 К. На основании полученных данных, а также температур и энтальпий фазовых переходов рассчитывали температурные зависимости $H^\circ(T) - H^\circ(0)$, $S^\circ(T)$ и $G^\circ(T) - H^\circ(0)$ для мономера и полимера. Дополнительно методом калориметрии сгорания определяли энтальпии сгорания, а на основании совокупности полученных данных рассчитывали стандартные энтальпии, энтропии и энергии Гиббса образования исследуемых соединений.

Стандартную энтальпию полимеризации (ΔH_p°) при 298,15 К рассчитывали по разности энтальпий образования мономера и полимера, а ее температурную зависимость определяли с использованием уравнения Кирхгофа. Стандартную энтропию полимеризации (ΔS_p°) рассчитывали по разности абсолютных энтропий исходного и конечного продуктов. Полученные значения ΔH_p° и ΔS_p° для перехода от расплава D,L-лактида к аморфному полимеру в растеклованном (жидком) состоянии при 400 К составили $-27,0$ кДж/моль и $-13,0$ Дж/(моль·К) соответственно. На основании указанных термодинамических параметров авторы рассчитали верхнюю предельную температуру полимеризации T_c , составившую

2160 К [167]. Полученное значение имеет характер формальной термодинамической оценки, поскольку основано на экстраполяции температурных зависимостей и лежит значительно выше температуры деструкции мономера и полимера.

Другой подход к определению термодинамических параметров полимеризации был использован Дудой и Пенчеком (1990 г.) при исследовании термодинамики полимеризации L-лактида в 1,4-диоксане в температурном диапазоне 80–133 °С [169]. В отличие от подхода, использованного Кулагиной и соавт. [167], термодинамические параметры определяли на основании температурной зависимости равновесной концентрации мономера $[M]_{eq}$, которую измеряли методом гель-проникающей хроматографии. Полученные значения $[M]_{eq}$ использовали для построения зависимости $\ln[M]_{eq}$ от $1/T$, по наклону и пересечению которой с осью ординат определяли стандартные энтальпию и энтропию полимеризации в соответствии с уравнением (1.6). Значения ΔH_p° и ΔS_p° составили –22,9 кДж/моль и –41,1 Дж/(моль·К) соответственно. На основании полученных термодинамических параметров авторы также рассчитали верхнюю предельную температуру полимеризации в массе, составившую 914 К [171].

Аналогичный подход был использован Вангом и Хиллмайером при исследовании полимеризации D,L-лактида в толуоле в температурном диапазоне 70–120 °С [170]. На основании температурной зависимости равновесной концентрации мономера получены стандартные значения энтальпии и энтропии полимеризации, составившие –23,9 кДж/моль и –43,8 Дж/(моль·К) соответственно.

Наряду с определением равновесной концентрации мономера при различных температурах, в литературе применяются подходы, учитывающие обратимость полимеризации непосредственно при анализе кинетических данных. В работе Витзке и соавт. (1997 г.) полимеризацию L-лактида в расплаве в присутствии 2-этилгексаноата олова(II) исследовали в температурном диапазоне 130–220 °С с

применением обратимой кинетической модели [168]. Для описания процесса использовали уравнение, учитывающее как прямую реакцию полимеризации, так и обратную деполимеризации. Равновесное содержание мономера определяли по экспериментальным данным полимеризации и деполимеризации, а константы скорости роста цепи путем аппроксимации кинетических зависимостей с использованием обратимой модели. Равновесное содержание лактида в аморфной фазе полилактида при 130, 160, 190 и 220 °С составило 1,32, 2,15, 3,27 и 4,72 мас.% соответственно. На основании температурной зависимости равновесного содержания мономера были определены энтальпия и энтропия полимеризации, составившие $-23,3 \pm 1,5$ кДж/моль и $-22,0 \pm 3,2$ Дж/(моль·К) соответственно [172].

Сводные значения стандартной энтальпии и энтропии полимеризации лактида, определенные в работах [167–170], приведены в таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Термодинамические параметры полимеризации L- и D,L-лактида

Работа	Мономер	Условия	Температурный диапазон	ΔH_p° , кДж/моль	ΔS_p° , Дж/(моль·К)
Кулагина и др.	D,L-лактид	расплав	0–430 К; приведенные значения при 400 К	–27,0	–13,0
Дуда и Пенчек	L-лактид	1,4-диоксан	0–133 °С	–22,9	–41,1
Ванг и Хиллмайер	D,L-лактид	толуол	70–120 °С	–23,9	–43,8
Витзке и Нараян	L-лактид	расплав	130–220 °С	$-23,3 \pm 1,5$	$-22,0 \pm 3,2$

Таким образом, приведенные литературные данные показывают, что значения термодинамических параметров полимеризации лактида зависят от

условий их определения, в том числе от фазового состояния мономера и полимера, и используемой реакционной среды. Рассчитанные верхние предельные температуры полимеризации превышают температуру термической деструкции полилактида и поэтому имеют преимущественно теоретическое значение [173].

1.5.2. Кинетика псевдоживой полимеризации лактида с раскрытием цикла

Полимеризация лактида с раскрытием цикла в ряде каталитических систем может протекать по псевдоживому механизму, характеризующемуся сохранением способности полимерных цепей к дальнейшему росту и увеличением среднечисловой молекулярной массы пропорционально степени конверсии мономера. Реализация такого механизма определяется соотношением скоростей инициирования, роста и переноса цепи, а также вкладом побочных реакций. При преобладании реакций роста цепи над конкурирующими процессами наблюдается поведение, близкое к идеальной живой полимеризации. Вместе с тем обратимость роста цепей, реакции переэтерификации и случайного расщепления макромолекул могут приводить к отклонениям от псевдоживого механизма, влияя на кинетику полимеризации и молекулярно-массовые характеристики получаемого полимера. Вклад указанных процессов зависит от природы каталитической системы, температуры, состава реакционной смеси и продолжительности полимеризации.

Одно из наиболее подробных кинетических описаний полимеризации лактида предложено в работах Ю и соавт., посвященных полимеризации L-лактида в присутствии 2-этилгексаноата олова(II) и 1-додеканола [174, 175]. На основании экспериментальных кинетических данных и результатов исследования молекулярно-массовых характеристик полилактида авторами разработана обобщенная кинетическая схема (1.7–1.15), учитывающая обратимую активацию катализатора, рост и перенос цепи, межмолекулярную переэтерификацию и случайное расщепление макромолекул. Данная модель позволяет рассматривать не только изменение степени конверсии мономера, но и формирование молекулярно-массовых характеристик полимера в зависимости от условий проведения реакции.



В рассматриваемой кинетической модели образование активных центров полимеризации происходит в результате взаимодействия катализатора с гидроксилсодержащими соединениями, присутствующими в реакционной системе. На стадии (1.7) катализатор C взаимодействует со спиртовым соинициатором с образованием металлоалкоксидного комплекса R_n – активного центра полимеризации и побочного продукта активации A . Данная реакция является обратимой, вследствие чего концентрация активной формы катализатора определяется равновесием между исходными компонентами и продуктами их взаимодействия. Соотношение активной и неактивной форм катализатора определяет концентрацию активных центров и влияет на скорость последующего роста полимерных цепей.

На стадии роста цепи (1.8) происходит последовательное присоединение молекул лактида M к активным центрам посредством координации мономера и раскрытия его цикла. Каждая присоединенная молекула лактида приводит к включению в полимерную цепь двух звеньев молочной кислоты P_{n+2}^* . Реакция роста является обратимой и сопровождается протеканием обратной реакции деполимеризации, в результате чего в системе устанавливается равновесие между мономером и полимером. Как показано в предыдущем подразделе, повышение температуры приводит к увеличению равновесной концентрации мономера, что может ограничивать предельно достижимую степень конверсии. При преобладании скорости роста цепей над скоростью деполимеризации и сохранении числа макромолекул, способных к дальнейшему росту, среднечисловая молекулярная масса полимера увеличивается пропорционально степени конверсии мономера, что характерно для псевдоживой полимеризации.

Одновременно с ростом цепей в системе протекает обратимый перенос цепи (1.9), сопровождающийся обменом активными центрами между активными и неактивными макромолекулами, а также гидроксилсодержащими соединениями. В результате данного процесса первоначально активная макромолекула R_n переходит в неактивное состояние D_i , тогда как другая макромолекула приобретает способность к дальнейшему росту. Обратимый перенос цепи непосредственно не изменяет длину участвующих макромолекул и степень конверсии мономера, однако влияет на распределение активных центров между цепями и, следовательно, на формирование молекулярно-массовых характеристик полимера. При этом переход макромолекулы в неактивное состояние не является необратимым обрывом цепи, поскольку сохраняется возможность ее повторной активации и дальнейшего роста.

Наряду с реакциями роста и переноса цепи в системе могут протекать процессы межмолекулярной переэтерификации (1.10–1.12), заключающиеся в обмене фрагментами макромолекул посредством разрыва и образования сложноэфирных связей. В рассматриваемой кинетической модели данные реакции

протекают с участием активных R_j , неактивных D_j и «мертвых» G_j макромолекул. В отличие от обратимого переноса активного центра, межмолекулярная переэтерификация непосредственно изменяет длину участвующих полимерных цепей, вызывая перераспределение молекулярных масс без изменения суммарного количества мономерных звеньев в системе. Данные процессы могут приводить к расширению молекулярно-массового распределения и отклонению его характеристик от значений, ожидаемых для идеальной псевдоживой полимеризации.

Помимо межмолекулярного обмена эфирных связей, возможно протекание внутримолекулярной переэтерификации, сопровождающейся образованием циклических олигомеров и макроциклов. В отличие от межмолекулярной переэтерификации, данный процесс сопровождается образованием циклических продуктов, не содержащих активных концевых групп. Их образование может влиять на молекулярно-массовые характеристики полимера и распределение продуктов реакции, причем вклад внутримолекулярной переэтерификации зависит от условий полимеризации и характеристик образующихся циклических соединений.

При повышенных температурах и длительном выдерживании реакционной смеси существенное влияние на молекулярно-массовые характеристики полилактида могут оказывать процессы нерадикального случайного расщепления макромолекул (1.13–1.15). В рассматриваемой кинетической модели данные реакции приводят к разрыву сложноэфирных связей с образованием более коротких полимерных фрагментов, в том числе макромолекул, утративших способность к дальнейшему росту. В отличие от обратимого переноса цепи и межмолекулярной переэтерификации, случайное расщепление сопровождается увеличением числа макромолекул и снижением их средней длины. В результате протекания данных процессов возможно уменьшение среднечисловой и средневесовой молекулярных масс полимера, особенно при длительном

выдерживании расплава в условиях, когда скорость роста цепей существенно снижается.

Несмотря на возможность протекания побочных реакций, при определенных условиях кинетика полимеризации лактида может приближаться к кинетике живой полимеризации. Такое поведение наблюдается при быстром инициировании относительно роста цепей ($k_i \geq k_p$) и незначительном вкладе процессов, приводящих к необратимой потере активности макромолекул или изменению их количества. В этом случае число полимерных цепей, способных к дальнейшему росту, остается практически постоянным. При постоянной концентрации активных центров и пренебрежимо малом вкладе обратной реакции деполимеризации скорость расходования мономера может быть описана уравнением (1.16):

$$R_p = -\frac{d[M]}{dt} = k_p \sum [P_n^*] [M] - k_d \sum [P_n^*], \quad (1.16)$$

Интегрирование уравнения 1.16 приводит к полулогарифмической зависимости концентрации мономера от времени (1.17):

$$\frac{\ln([M]_0 - [M]_{eq})}{[M] - [M]_{eq}} = k_p \sum [P_n^*] t = k_p \sum [I]_0 t, \quad (1.17)$$

Таким образом, при выполнении указанных условий логарифм отношения начальной и текущей концентраций мономера линейно зависит от времени, что соответствует кинетике первого порядка по мономеру. При этом отклонения от линейности могут быть обусловлены изменением концентрации активных центров, влиянием обратной реакции деполимеризации и протеканием других конкурирующих процессов.

При сохранении числа полимерных цепей среднечисловая степень полимеризации DP_n возрастает пропорционально степени конверсии мономера. В случае быстрого и полного инициирования, а также отсутствия существенного вклада реакций, изменяющих число макромолекул, данная зависимость может быть выражена уравнением (1.18):

$$DP_n = \frac{[M]_0 - [M]}{[I]_0} = \frac{[M]_0}{[I]_0} \times \frac{[M]_0 - [M]}{[M]_0}; [I]_0 = \sum [P_n^*] \quad (1.18)$$

Следовательно, линейная зависимость среднечисловой степени полимеризации DP_n или среднечисловой молекулярной массы M_n от степени конверсии мономера является одним из характерных признаков живой и псевдоживой полимеризации. Сохранение данной зависимости свидетельствует о приблизительно постоянном числе полимерных цепей в ходе реакции и незначительном вкладе процессов, приводящих к изменению их количества. Вместе с тем линейный рост молекулярной массы сам по себе не является достаточным подтверждением живого характера полимеризации, поскольку не исключает протекания обратимого переноса цепи и других процессов, не сопровождающихся существенным изменением числа макромолекул.

Таким образом, кинетическое поведение полимеризации лактида определяется соотношением скоростей инициирования, роста и переноса цепи, а также вкладом конкурирующих процессов деполимеризации, переэтерификации и деструкции макромолекул. При преобладании реакций инициирования и роста цепей и незначительном вкладе побочных процессов полимеризация может протекать по механизму, близкому к псевдоживому. Однако изменение соотношения скоростей элементарных реакций в зависимости от температуры, состава реакционной системы и степени конверсии мономера может приводить к отклонениям от такого поведения. Поэтому при исследовании кинетики

полимеризации лактида необходимо учитывать не только скорость расходования мономера, но и изменение молекулярно-массовых характеристик образующегося полилактида.

1.6. Исследование кинетики полимеризации лактида методом ДСК

Оценка каталитической активности новых катализаторов и инициаторов полимеризации, как правило, основывается на анализе кинетических зависимостей степени конверсии мономера от времени. Традиционно такие данные получают путем периодического отбора проб из реакционной системы с последующим определением содержания остаточного мономера, например методом ЯМР-спектроскопии, и молекулярно-массовых характеристик образующегося полимера методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ). Однако данный подход имеет ряд ограничений, затрудняющих проведение кинетических исследований, особенно в условиях быстрой полимеризации в расплаве.

Одним из основных ограничений является сравнительно низкое временное разрешение, определяемое частотой отбора проб. Это особенно существенно при исследовании быстрых процессов полимеризации, когда значительное изменение степени конверсии происходит в течение короткого промежутка времени. В таких условиях затрудняется описание начального участка кинетической кривой, определение продолжительности индукционного периода и выявление изменений скорости реакции, связанных с переходом между отдельными кинетическими стадиями.

Дополнительным источником погрешности является возможность продолжения полимеризации после отбора пробы до момента ее полного охлаждения или дезактивации каталитической системы. В результате определяемая степень конверсии может отличаться от значения, соответствующего фактическому времени отбора. Величина данного отклонения зависит от скорости реакции, массы пробы и эффективности используемого способа ее охлаждения или дезактивации. Кроме того, при многократном отборе проб возникает

необходимость поддержания постоянного состава реакционной среды и сохранения инертной атмосферы. Недостаточная герметичность системы может приводить к попаданию атмосферной влаги и изменению содержания летучих компонентов, что способно влиять на кинетику полимеризации и молекулярно-массовые характеристики образующегося полимера.

Альтернативным подходом является проведение серии независимых экспериментов, в каждом из которых полимеризацию прекращают через заданный промежуток времени. Однако в этом случае каждая экспериментальная точка соответствует отдельной реакционной системе, что увеличивает влияние погрешностей дозирования компонентов и различий в условиях подготовки реакционной смеси. Кроме того, проведение большого числа независимых экспериментов, особенно с учетом необходимости повторных измерений, сопровождается значительным расходом реагентов.

Перечисленные ограничения обуславливают целесообразность применения методов исследования кинетики полимеризации *in situ*, обеспечивающих оценку степени конверсии мономера без периодического отбора проб. К таким методам относятся ИК-спектроскопия, спектроскопия комбинационного рассеяния (КР-спектроскопия), ЯМР-спектроскопия, а также дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК). В отличие от спектроскопических методов, позволяющих непосредственно определять изменение содержания мономера, ДСК обеспечивает регистрацию теплового эффекта полимеризации, величина которого связана с количеством прореагировавшего мономера.

В рекомендациях Комитета по кинетике Международной конфедерации по термическому анализу и калориметрии (International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry, ICTAC) ДСК рассматривается как один из основных методов исследования кинетики экзотермических процессов полимеризации и отверждения [176, 177]. Метод позволяет непрерывно регистрировать тепловой поток в ходе реакции при заданной температурной программе и оценивать степень конверсии путем интегрирования соответствующего теплового эффекта. При этом

высокая частота регистрации экспериментальных данных, а также малая масса образца, уменьшающая эффекты связанные с тепловой инерцией системы, обеспечивает возможность детального анализа начальных и переходных участков кинетических кривых, выявления индукционных периодов и изменений скорости реакции.

При условии пропорциональности теплового эффекта количеству прореагировавшего мономера степень превращения может быть определена как отношение выделившегося к рассматриваемому моменту времени тепла к полному тепловому эффекту реакции. Дифференцирование полученной зависимости позволяет определить скорость превращения и исследовать ее изменение в зависимости от температуры и степени конверсии. При этом корректность кинетического анализа определяется возможностью выделения теплового эффекта полимеризации из суммарного теплового потока, регистрируемого в ходе эксперимента.

Вместе с тем применение ДСК для исследования кинетики полимеризации требует учета особенностей регистрируемого теплового эффекта. Наложение тепловых эффектов полимеризации и сопутствующих экзотермических и эндотермических процессов, таких как фазовые переходы и побочные химические реакции, погрешности определения базовой линии, температурные градиенты в образце могут влиять на определяемые кинетические характеристики. В связи с этим достоверность результатов кинетического анализа определяется не только точностью регистрации теплового потока, но и корректностью выбора экспериментальных условий и обработки полученных данных.

Использование ДСК позволяет проводить кинетические исследования как в изотермическом режиме при постоянной температуре, так и в динамическом режиме при непрерывном изменении температуры с заданной скоростью.

1.6.1. Изотермические и динамические режимы ДСК

Одним из основных факторов, определяющих условия проведения ДСК-эксперимента и последующего кинетического анализа, является выбор температурной программы. Исследование кинетики полимеризации методом ДСК может проводиться в изотермическом и динамическом режимах, каждый из которых имеет определенные преимущества и ограничения.

В изотермическом режиме температура образца поддерживается постоянной, а конверсионную кривую получают на основании изменения теплового потока во времени. Такой подход позволяет исследовать ход реакции при фиксированной температуре и использовать относительно простые математические методы обработки экспериментальных данных. Основным ограничением изотермических экспериментов является диапазон температур, в котором возможно проведение кинетических измерений. При низких температурах скорость реакции может быть настолько мала, что достижение заданной степени конверсии требует значительного времени, а низкая интенсивность тепловыделения затрудняет регистрацию теплового потока. При высоких температурах характерное время реакции может становиться сопоставимым со временем выхода образца на заданную температуру, вследствие чего часть реакции протекает до установления изотермического режима. Это особенно существенно для процессов с замедляющейся кинетикой, скорость которых максимальна на начальном участке, поскольку потеря данной части кинетической кривой затрудняет последующее корректное определение кинетических параметров.

В динамическом режиме температура образца изменяется с заданной скоростью нагрева, что позволяет исследовать кинетику реакции в более широком температурном интервале. Начало нагрева при температуре, существенно более низкой, чем температура заметного протекания реакции, позволяет уменьшить вероятность потери начального участка кинетической зависимости. Однако в динамических условиях одновременно изменяются температура и степень

конверсии, что усложняет разделение их влияния на скорость реакции. Кроме того, при непрерывном нагреве затрудняется выявление индукционных периодов и установление формы кинетической зависимости, соответствующей фиксированной температуре. В связи с этим для определения кинетической модели целесообразно совместное использование изотермических и динамических экспериментов, результаты которых должны согласованно описываться одним набором кинетических параметров в пределах области применимости выбранной модели [178, 166].

1.6.2. Формальное кинетическое описание

Независимо от выбранного температурного режима количественное описание кинетики полимеризации может осуществляться в рамках формального кинетического подхода, основанного на зависимости скорости реакции от температуры и степени превращения. В общем виде данная зависимость выражается уравнением:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T) \cdot f(\alpha) \quad (1.19)$$

где α – степень конверсии, $k(T)$ – константа скорости, а $f(\alpha)$ – функция модели реакции, характеризующая зависимость скорости реакции от степени превращения при фиксированной температуре.

При использовании ДСК степень превращения α_j в момент времени t_j определяется как отношение тепла, выделившегося к данному моменту времени, к полному тепловому эффекту рассматриваемого процесса:

$$\alpha_j = \frac{Q_j}{\Delta Q} = \frac{\int_{t_i}^{t_j} \left(\frac{dQ}{dt} \right) dt}{\int_{t_i}^{t_f} \left(\frac{dQ}{dt} \right) dt}, \quad (1.20)$$

где t_j и t_f – время начала и завершения регистрируемого процесса соответственно.

При таком способе нормировки степень превращения изменяется от 0 до 1 по мере выделения полного теплового эффекта. Однако измеряемый тепловой поток является суммарной величиной, которая может включать вклады нескольких одновременно протекающих процессов. Поэтому степень превращения, рассчитанная на основании интегрирования теплового потока, не всегда может быть непосредственно отождествлена со степенью конверсии мономера.

В случае протекания нескольких реакций суммарная скорость превращения определяется вкладом каждой из них. Например, для двух параллельных процессов, характеризующихся индивидуальными степенями превращения α_1 и α_2 , суммарная скорость может быть представлена следующим образом:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k_1(T) \cdot f_1(\alpha_1) + k_2(T) \cdot f_2(\alpha_2) \quad (1.21)$$

При этом общая степень конверсии, определяемая по суммарному тепловому эффекту, представляет собой взвешенную сумму частных степеней превращения:

$$\alpha = \omega_1 \alpha_1 + \omega_2 \alpha_2 \quad (1.22)$$

где ω_i – весовой коэффициент, характеризующий вклад соответствующей стадии в общий регистрируемый эффект.

Таким образом, даже в случае, когда экспериментальная зависимость удовлетворительно описывается одностадийной кинетической моделью, это не обязательно означает, что механизм реакции включает только одну стадию. Формально одностадийное кинетическое поведение может наблюдаться и для многостадийных процессов, если одна из стадий определяет общую скорость реакции. Например, в случае двух последовательных реакций, первая из которых

протекает значительно медленнее второй, общая кинетика может определяться преимущественно скоростью первой стадии.

Температурную зависимость константы скорости реакции обычно описывают уравнением Аррениуса:

$$k(T) = A \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) \quad (1.23)$$

где A – предэкспоненциальный множитель, E – энергия активации, R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура.

Зависимость скорости реакции от степени превращения может быть описана различными кинетическими моделями, некоторые из которых приведены в таблице 1.5.

Таблица 1.5 – Некоторые модели реакций, используемые в химической кинетике

№	Модель реакции	Символ	$f(\alpha)$
1	Степенной закон	P1	$4\alpha^{3/4}$
2	Степенной закон	P2	$3\alpha^{2/3}$
3	Степенной закон	P3	$2\alpha^{1/2}$
4	Степенной закон	P4	$2/3\alpha^{-1/2}$
5	I порядок	F1	$1-\alpha$
6	II порядок	F2	$(1-\alpha)^2$
7	Аврами-Ерофеев	A4	$4(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{3/4}$
8	Аврами-Ерофеев	A3	$3(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{2/3}$
9	Аврами-Ерофеев	A2	$2(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{1/2}$
10	Сжимающаяся сфера	R3	$3(1-\alpha)^{2/3}$

11	Сжимающийся цилиндр	R2	$2(1 - \alpha)^{1/2}$
12	Одномерная диффузия	D1	$1/2\alpha^{-1}$
13	Двумерная диффузия	D2	$[-\ln(1 - \alpha)]^{-1}$
14	Трехмерная диффузия	D3	$3/2(1 - \alpha)^{2/3}[1 - (1 - \alpha)^{1/3}]^{-1}$

Несмотря на разнообразие кинетических моделей, по характеру зависимости скорости реакции от степени превращения при фиксированной температуре их можно разделить на три основных типа: ускоряющиеся, замедляющиеся и сигмоидальные (рисунок 1.31).

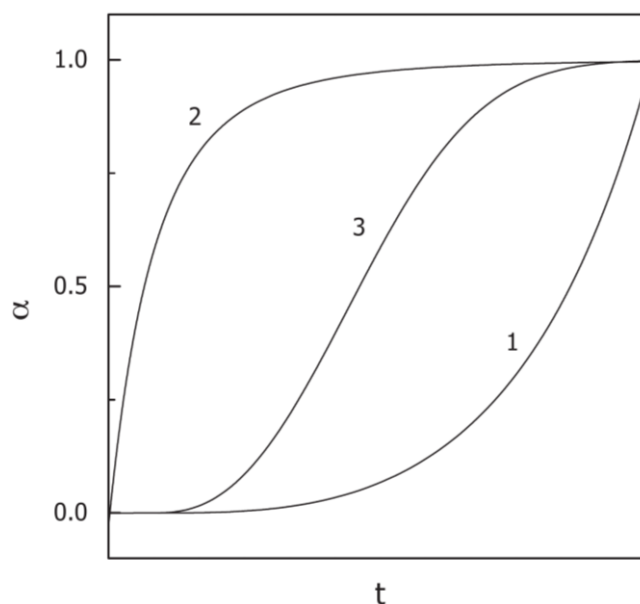


Рисунок 1.31 – Характерные кинетические кривые $\alpha(t)$ для ускоряющихся (1), замедляющихся (2) и сигмоидальных моделей реакции (3).

Ускоряющиеся кинетические модели описывают процессы, скорость которых возрастает по мере увеличения степени превращения. Примером является степенная модель, в которой скорость реакции определяется выражением:

$$f(\alpha) = n\alpha^{\frac{n-1}{n}} \quad (1.24)$$

где n – параметр модели, определяющий форму кинетической зависимости.

Замедляющиеся кинетические модели характеризуются максимальной скоростью реакции в начальный момент времени и ее последующим снижением по мере увеличения степени превращения. Наиболее распространенным примером является модель реакции n -го порядка:

$$f(\alpha) = (1 - \alpha)^n \quad (1.25)$$

где n – порядок реакции. К замедляющимся моделям также относятся диффузионные модели (модели 12-14 в таблице 1.5).

Сигмоидальные кинетические модели описывают процессы, скорость которых первоначально возрастает, достигает максимума при промежуточных значениях степени превращения, а затем снижается по мере завершения реакции. Характерным примером являются модели Аврами–Ерофеева (модели 7–9 в таблице 1.5), описываемые выражением:

$$f(\alpha) = n(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{\frac{n-1}{n}} \quad (1.26)$$

Следует учитывать, что приведенная классификация относится к зависимости скорости реакции от степени превращения при фиксированной температуре. В изотермических условиях константа скорости $k(T)$ остается постоянной, поэтому форма кинетической кривой определяется функцией $f(\alpha)$. В динамическом режиме одновременно изменяются температура и степень конверсии, вследствие чего температурное увеличение константы скорости может компенсировать снижение скорости, обусловленное расходом реагентов. В результате даже процессы с замедляющейся кинетикой могут характеризоваться сигмоидальной формой зависимости $\alpha(t)$, что затрудняет идентификацию кинетической модели непосредственно по форме экспериментальной кривой.

Таким образом, выбор функции $f(\alpha)$ требует количественного анализа экспериментальных данных. При этом удовлетворительное описание кинетической

зависимости определенной формальной моделью не является однозначным подтверждением соответствующего молекулярного механизма реакции.

1.6.3. Методы модельной кинетики

Данные методы основаны на аппроксимации экспериментальных кинетических зависимостей выбранной моделью реакции с определением ее параметров путем минимизации расхождения между экспериментальными и расчетными значениями. В качестве целевой функции обычно используют сумму квадратов остатков:

$$RSS = \sum (y_{exp} - y_{calc})^2 \quad (1.27)$$

Минимизация расхождения между экспериментальными и расчетными данными может осуществляться с использованием линейных и нелинейных методов оптимизации. Линейные методы предусматривают преобразование исходного кинетического уравнения к линейной форме, что позволяет определять кинетические параметры по наклону и свободному члену соответствующей зависимости. Такой подход применим к сравнительно простым кинетическим моделям, допускающим линеаризацию исходного уравнения.

Однако для многостадийных процессов приведение кинетического уравнения к линейной форме, как правило, невозможно. В этих случаях для определения кинетических параметров используют методы нелинейной регрессии.

Необходимо учитывать, что нелинейная многопараметрическая оптимизация может приводить к нахождению локального, а не глобального минимума целевой функции. Кроме того, различные сочетания параметров могут обеспечивать близкое качество аппроксимации экспериментальных данных, что затрудняет их однозначное определение. Поэтому при использовании нелинейной регрессии необходимо оценивать устойчивость и однозначность полученного решения, в том

числе путем повторной оптимизации при различных начальных приближениях параметров.

В качестве начальных приближений могут использоваться значения кинетических параметров, предварительно определенные линейными или изоконверсионными методами. Последние заслуживают отдельного рассмотрения, поскольку позволяют оценивать зависимость энергии активации от степени конверсии без предварительного выбора конкретной кинетической модели.

1.6.4. Изоконверсионный анализ

Изоконверсионные методы основаны на определении температурной зависимости скорости реакции при фиксированной степени конверсии без предварительного выбора функции кинетической модели $f(\alpha)$. В рамках формального кинетического подхода при заданной степени конверсии функция $f(\alpha)$ остается постоянной, вследствие чего изменение скорости реакции определяется температурной зависимостью константы скорости.

Данный принцип может быть продемонстрирован путем дифференцирования логарифма общего кинетического уравнения по обратной температуре при фиксированной степени превращения:

$$\left[\frac{\partial \ln \left(\frac{d\alpha}{dt} \right)}{\partial T^{-1}} \right]_{\alpha} = \left[\frac{\partial \ln k(T)}{\partial T^{-1}} \right]_{\alpha} + \left[\frac{\partial \ln f(\alpha)}{\partial T^{-1}} \right]_{\alpha} \quad (1.28)$$

где нижний индекс α указывает на то, что производная вычисляется при фиксированной степени конверсии. При $\alpha = \text{const}$ функция $f(\alpha)$ является постоянной величиной, второй член в правой части уравнения (1.28) равен нулю. В результате получаем уравнение (1.29), которое и лежит в основе изоконверсионного принципа:

$$\left[\frac{\partial \ln \left(\frac{d\alpha}{dt} \right)}{\partial T^{-1}} \right]_{\alpha} = - \frac{E_{\alpha}}{R} \quad (1.29)$$

Следовательно, изоконверсионный анализ позволяет определять зависимость эффективной энергии активации от степени конверсии, не задавая заранее конкретную кинетическую модель. Изменение E_{α} по мере протекания реакции может указывать на усложнение кинетического поведения, изменение относительного вклада отдельных стадий или смену кинетического режима. При этом характер зависимости E_{α} от α сам по себе не позволяет однозначно установить молекулярный механизм реакции.

В литературе предложено несколько вариантов изоконверсионного анализа, различающихся математической формой используемых зависимостей и способом обработки экспериментальных данных. Основными являются дифференциальные методы, основанные на анализе скорости реакции $d\alpha/dt$, и интегральные методы, использующие температурные зависимости достижения заданной степени превращения $\alpha(T)$.

Наиболее известным дифференциальным изоконверсионным методом является метод Фридмана, основанный на анализе зависимости логарифма скорости реакции от обратной температуры при фиксированной степени превращения. Для каждой выбранной степени превращения используется соотношение [179]:

$$\ln \left(\frac{d\alpha}{dt} \right)_{\alpha,i} = \ln[f(\alpha)A_{\alpha}] - \frac{E_{\alpha}}{RT_{\alpha,i}} \quad (1.30)$$

где индекс i соответствует различным экспериментальным условиям (например, скоростям нагрева).

Зависимость логарифма скорости реакции от обратной температуры при фиксированной степени конверсии позволяет определить эффективную энергию активации E_{α} по наклону соответствующей линейной зависимости.

Дифференциальные методы отличаются относительной простотой реализации и позволяют оценивать изменение эффективной энергии активации по мере протекания реакции. Вместе с тем они чувствительны к экспериментальному шуму, поскольку для расчета используется мгновенная скорость превращения. Это может приводить к повышенной неопределенности вычисляемых кинетических параметров, особенно на начальных и заключительных участках реакции, характеризующихся низкой интенсивностью тепловыделения.

Интегральные изоконверсионные методы, такие как методы Одзавы–Флинна–Уолла (OFW) и Киссинджера–Акахиры–Суносе (KAS), основаны на интегрировании кинетического уравнения после разделения переменных. В рамках данных подходов анализируют температурные зависимости достижения фиксированной степени конверсии при различных скоростях нагрева.

Для метода OFW используют зависимость $\log \beta$ от $1/T_\alpha$, тогда как метод KAS основан на анализе зависимости $\ln(\beta/T_\alpha^2)$ от $1/T_\alpha$, где β – скорость нагрева, а T_α – температура достижения заданной степени превращения [171, 180]:

$$g(\alpha) = \int_0^\alpha \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = \frac{A}{\beta} \int_0^T \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) dT, \quad (1.31)$$

Поскольку данные методы используют интегральные зависимости, они не требуют численного дифференцирования экспериментальных данных и, как правило, характеризуются меньшей чувствительностью к случайному шуму по сравнению с дифференциальными методами.

Вместе с тем точность определения энергии активации интегральными методами зависит от используемых приближений температурного интеграла, например приближений Дойла или Мюррея–Уайта. Дополнительные ограничения возникают при анализе сложных многостадийных процессов, для которых эффективная энергия активации может существенно изменяться в пределах рассматриваемого интервала степени превращения [172, 181].

Дальнейшим развитием изоконверсионного подхода являются нелинейные изоконверсионные методы, в частности метод Вязовкина и его модификации. В рамках данного подхода эффективную энергию активации определяют путем численной минимизации функционала, связывающего экспериментальные данные, полученные при различных температурных программах:

$$I(E_{\alpha}, T_{\alpha,i}) = \int_{T_{\alpha-\Delta\alpha,i}}^{T_{\alpha,i}} \exp\left(-\frac{E_{\alpha}}{RT}\right) dT \quad (1.32)$$

В отличие от линейных интегральных методов, данный подход предусматривает численный расчет температурного интеграла без использования его аналитических приближений. Это позволяет уменьшить погрешности, связанные с соответствующими аппроксимациями, и определять зависимость эффективной энергии активации от степени конверсии. Вместе с тем нелинейные изоконверсионные методы требуют применения численных процедур оптимизации и отличаются большей вычислительной сложностью по сравнению с линейными подходами.

Следует отметить, что все перечисленные изоконверсионные методы позволяют определять зависимость эффективной энергии активации от степени конверсии, однако не обеспечивают непосредственного определения предэкспоненциального множителя и функции модели реакции. Для оценки этих характеристик могут использоваться дополнительные подходы, в том числе основанные на анализе кинетического компенсационного эффекта.

1.6.5. Кинетический компенсационный эффект

Кинетический компенсационный эффект заключается в существовании корреляции между энергией активации E и предэкспоненциальным множителем A в уравнении Аррениуса. При увеличении энергии активации соответствующее увеличение предэкспоненциального множителя может частично

компенсировать ее влияние на константу скорости реакции. В результате различные сочетания параметров E и A могут обеспечивать близкие значения константы скорости в определенном температурном интервале.

В рамках формального кинетического анализа компенсационный эффект может возникать при аппроксимации одних и тех же экспериментальных данных различными кинетическими моделями [182–185]. В этом случае между полученными значениями энергии активации и предэкспоненциального множителя может наблюдаться линейная зависимость:

$$\ln A_i = \frac{E_i}{RT} + \ln \left[\frac{\left(\frac{d\alpha}{dt} \right)}{f(\alpha)} \right] = aE_i + b \quad (1.33)$$

где a и b – компенсационные параметры, а индекс i соответствует различным кинетическим моделям, использованным для аппроксимации экспериментальных данных.

Для определения компенсационных параметров может применяться дифференциальный метод подбора кинетической модели Ачара–Бриндли–Шарпа (Achar–Brindley–Sharp, ABS). В рамках данного подхода экспериментальные данные анализируют с использованием различных функций $f(\alpha)$, в частности моделей, приведенных в таблице 1.5. Для каждой модели рассчитывают значения энергии активации и предэкспоненциального множителя, на основании которых строят компенсационную зависимость.

Полученные компенсационные параметры совместно с результатами изоконверсионного анализа могут быть использованы для оценки предэкспоненциального множителя A_α и восстановления функции кинетической модели $f(\alpha)$ в зависимости от степени превращения:

$$f_i(\alpha) = \left(\frac{d\alpha}{dt} \right)_{\alpha,i} \left[\frac{\exp\left(\frac{E_\alpha}{RT_{\alpha,i}}\right)}{A_\alpha} \right] \quad (1.34)$$

Таким образом, совместное использование изоконверсионного анализа и кинетического компенсационного эффекта позволяет оценивать полный кинетический триплет реакции, включающий эффективную энергию активации, предэкспоненциальный множитель и функцию модели реакции. При этом определение A_α и $f(\alpha)$ требует дополнительных допущений относительно применимости компенсационной зависимости и не является полностью безмодельной процедурой.

Кроме того, восстановленная функция $f(\alpha)$ представляет собой формальное описание кинетической зависимости и не обязательно однозначно определяет механизм реакции. Поэтому для получения более полной информации о кинетике полимеризации целесообразно совместное использование изоконверсионных методов и подходов, основанных на аппроксимации экспериментальных данных выбранной кинетической моделью.

Таким образом, дифференциальная сканирующая калориметрия в сочетании с модельными и изоконверсионными методами кинетического анализа представляет собой эффективный подход к исследованию кинетики полимеризации с раскрытием цикла. Возможность применения данного метода продемонстрирована при исследовании полимеризации различных циклических эфиров, включая лактид, ϵ -капролактон и гликолид [186–189].

Применение ДСК в изотермическом и динамическом режимах позволяет исследовать температурную зависимость скорости полимеризации, определять кинетические параметры и выявлять изменения кинетического поведения на различных стадиях реакции. При этом достоверность получаемых результатов зависит от корректности выбора экспериментальных условий, выделения

теплового эффекта полимеризации и применения соответствующих методов обработки кинетических данных.

Комплексный анализ экспериментальных зависимостей степени конверсии от времени и температуры позволяет оценивать влияние условий проведения реакции и природы каталитической системы на кинетику полимеризации, а также определять параметры, необходимые для разработки и оптимизации процессов синтеза полилактида.

Постановка задачи

Проведенный анализ литературных данных показывает, что полилактид и сополимеры лактида с гликолидом и ϵ -капролактоном представляют значительный интерес для создания биоразлагаемых материалов медицинского назначения, включая ортопедические имплантаты, системы доставки лекарственных средств и матрицы для тканевой инженерии. Одним из наиболее широко используемых катализаторов полимеризации лактида является 2-этилгексаноат олова(II), характеризующийся высокой каталитической активностью. Вместе с тем присутствие остаточных соединений олова в синтезированных полимерах требует контроля их содержания, особенно при разработке материалов для биомедицинского применения. В связи с этим актуален поиск альтернативных каталитических систем, обеспечивающих эффективное протекание полимеризации при использовании соединений с меньшей токсичностью. Одним из перспективных катализаторов является ацетилацетонат циркония(IV). Несмотря на имеющиеся исследования полимеризации лактида в присутствии ацетилацетоната циркония(IV), кинетические закономерности данного процесса остаются недостаточно изученными. В частности, необходим систематический анализ влияния температуры, концентрации катализатора и гидроксилсодержащего соинициатора на скорость полимеризации и молекулярно-массовые характеристики образующегося полилактида. Изучение указанных закономерностей позволит установить условия, обеспечивающие эффективное

протекание полимеризации и более высокий контроль над молекулярно-массовыми характеристиками полимера. При этом для достоверного определения кинетических параметров необходимо учитывать особенности применяемых экспериментальных методов.

Таким образом, целью настоящей работы является анализ кинетики полимеризации L- и D,L-лактида в расплаве, инициированной ацетилацетонатом циркония, а также оптимизация условий реакции для синтеза полилактидов с контролируемой молекулярной массой.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Реактивы и материалы

Мономеры. В работе использовали L-лактид и D,L-лактид (99%, *Corbion*, Нидерланды). Перед применением мономеры дважды перекристаллизовывали из сухого этилацетата для удаления примесей молочной кислоты и воды. Полученные кристаллы сушили под вакуумом при 80°C в течение 3 ч. Содержание воды в очищенных L- и D,L-лактиде составляло около 20 ppm. Содержание карбоксильных примесей, выраженное в пересчете на молочную кислоту, составляло около $4 \cdot 10^{-8}$ моль/г. Содержание воды определяли методом титрования по Карлу Фишеру, карбоксильных примесей – спектрофотометрически.

Инициаторы и катализаторы. В качестве инициатора полимеризации использовали ацетилацетонат циркония(IV) (97%, Sigma-Aldrich, США), а для сравнительных экспериментов катализатор 2-этилгексаноат олова(II) (95%, Sigma-Aldrich, США). Оба комплекса использовали без дополнительной очистки.

Соинициатор. В качестве гидроксилсодержащего соинициатора применяли 1,12-додекандиол (99%, Sigma-Aldrich, США) без дополнительной очистки.

Растворители. Этилацетат (особо чистый, Компонент-реактив, Россия) использовали для перекристаллизации мономеров, толуол (особо чистый, Компонент-реактив, Россия) для приготовления растворов инициатора/катализатора. Для ЯМР-спектроскопии применяли дейтерированный хлороформ (99,8%, Solvex-D, Россия), для гель-проникающей хроматографии – тетрагидрофуран (для спектроскопии, Компонент-реактив, Россия). Органические растворители хранили над молекулярными ситами (3 Å) для предотвращения накопления влаги.

2.2. Экспериментальные методы анализа

Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС). Чистоту мономеров контролировали на приборе Agilent 7890A с масс-селективным детектором 5975C

и колонкой HP-5ms (28 м × 0,25 мм × 0,25 мкм). Программа нагрева: 70–280 °С, скорость 5 °С/мин. Масс-спектры регистрировали в режиме полного ионного тока (50–900 m/z). Идентификацию соединений проводили с использованием библиотеки NIST 17.

Титрование по Карлу Фишеру. Содержание воды определяли кулонометрически на титраторе Mettler Toledo C10SX с платиновыми электродами (диапазон 0–24 ± 0,1 мкА, чувствительность 1 ppm). Калибровку проводили с использованием стандарта 1-метокси-2-пропанола (0,1% воды). Концентрация анализируемого раствора лактида в хлороформе составляла 100 мг/мл.

Спектрофотометрия. Содержание карбоксильных примесей, выраженное в пересчете на молочную кислоту, определяли на спектрофотометре Shimadzu UV-3600 с использованием кварцевых кювет объемом 3 мл и родамина 6G в качестве индикатора [176]. Образцы L- и D,L-лактида растворяли в бензоле с концентрацией 0,25 мг/мл. Метод основан на взаимодействии карбоксильных групп с красителем, сопровождающемся изменением оптической плотности при 515 нм. Концентрацию карбоксильных групп рассчитывали по уравнению (2.1):

$$[\text{COOH}] = K \times \frac{\Delta D}{C_p} \quad (2.1)$$

где ΔD – изменение оптической плотности при 515 нм, C_p – концентрация мономера (г/л), K – константа пропорциональности равная $1,77 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК). Кинетику полимеризации D,L-лактида в изотермическом режиме исследовали на приборе Mettler DSC30 при температурах 160, 170, 180, 200 и 220 °С. До заданной температуры образцы нагревали со скоростью 100 °С/мин.

Кинетику полимеризации L- и D,L-лактида в динамическом режиме исследовали на приборе Perkin-Elmer DSC8500 (25–240 °С, скорости нагрева 2–35 °С/мин). Калибровку проводили по температуре и энтальпии плавления индия и

цинка (99,999%). Точность измерений: температуры $\pm 0,1^\circ\text{C}$, теплового эффекта $\pm 0,01$ Дж/г. Образцы исследовали в потоке азота (50 мл/мин).

Определение базовой линии ДСК-кривых. Для определения базовой линии в динамическом режиме ДСК дополнительно записывали кривые нагрева L- и D,L-лактида без $\text{Zr}(\text{асас})_4$ при тех же скоростях нагрева и сопоставимых массах образцов. Базовую линию расплава мономера Φ_{monomer} определяли по второму и последующим циклам нагрева после завершения плавления. В качестве базовой линии расплава полимера Φ_{polymer} использовали линейный участок ДСК-кривой после завершения полимеризации. В температурном интервале протекания реакции между указанными участками строили сигмоидальную базовую линию (рисунок 2.1), учитывающую изменение теплоемкости системы по мере превращения мономера в полимер:

$$\Phi_{\text{baseline}} = (1 - \alpha)\Phi_{\text{monomer}} + \alpha\Phi_{\text{polymer}} \quad (2.2)$$

где α – степень конверсии, рассчитанная по уравнению (1.20).

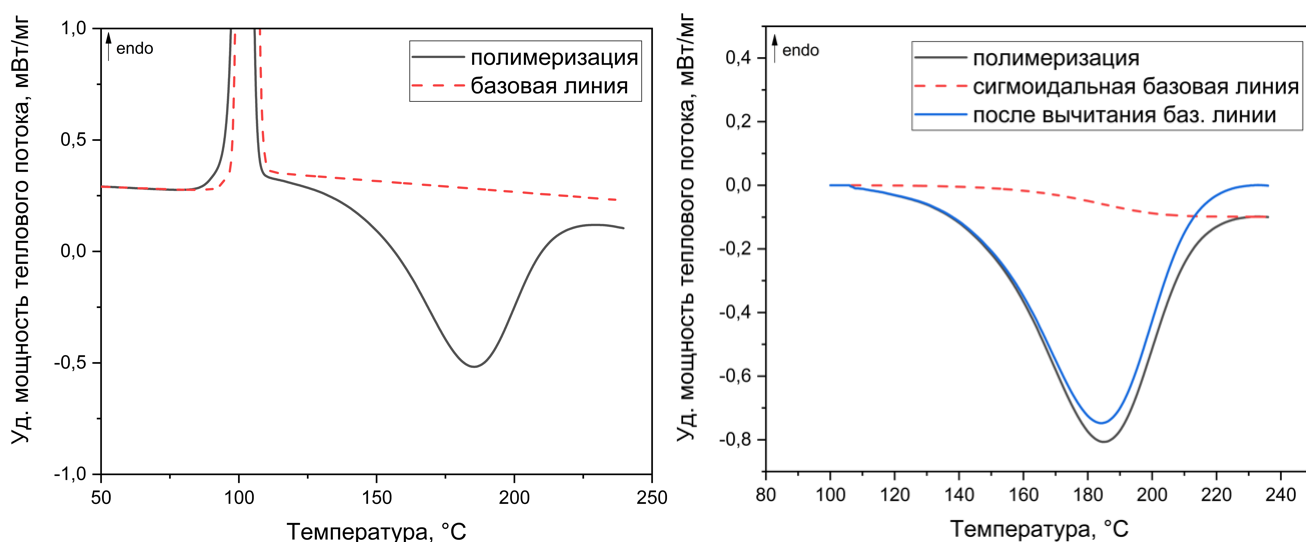


Рисунок 2.1 – ДСК-кривые полимеризации L-лактида с базовой линией плавления (плавление мономера без $\text{Zr}(\text{асас})_4$) (слева) и вычисленная базовая линия ($C_p(\alpha, T)/dT$) как функция температуры (справа)

Реакционную смесь готовили в предварительно прокаленных при 160°C под вакуумом колбах. Ацетилацетонат циркония(IV) растворяли в толуоле, полученный раствор добавляли к навеске лактида, после чего растворитель удаляли

под вакуумом. Концентрация $Zr(acac)_4$ составляла 0,025–0,10 мол.% в изотермических экспериментах и 0,5–2,0 мол.% в динамических. Навеску подготовленной реакционной смеси массой около 4 мг помещали в герметичные ДСК-чашки высокого давления, рассчитанные на давление до 3 атм.

1H ядерно-магнитный резонанс (1H ЯМР). Для ЯМР-анализа образцы полученных полимеров растворяли в дейтерированном хлороформе. Спектры 1H ЯМР регистрировали на спектрометре Varian VNRMS-700 при 30°C. Степень конверсии α рассчитывали по уравнению (2.3):

$$\alpha = \frac{I_{polymer}^a + I_{end\ unit}^b}{I_{polymer}^a + I_{monomer}^m + I_{end\ unit}^b}, \quad (2.3)$$

где $I_{polymer}^a$ – сигнал метиновых групп основной цепи поли(лактида) ($\delta = 5,10$ – $5,25$ м.д.), $I_{end\ unit}^b$ – сигнал метиновых групп концевой звена ($\delta = 4,35$ м.д.), $I_{monomer}^m$ – сигнал метиновых групп мономера лактида ($\delta = 5,00$ – $5,05$ м.д.).

Среднечисленную молекулярную массу M_n определяли по уравнению (2.4):

$$M_n = \frac{I_{Polymer}^a + I_{end\ unit}^b}{I_{end\ unit}^b} \cdot 72 \quad (2.4)$$

где 72 г/моль – молярная масса повторяющегося звена полилактида.

Гель-проникающая хроматография (ГПХ). Молекулярно-массовые характеристики полимеров определяли на приборе Knauer (Германия) с рефрактометрическим детектором Smartline RI2300 и колонкой PLgel MIXED-C. В качестве элюента использовали тетрагидрофуран, скорость потока 1 мл/мин, температура 40°C. Колонку калибровали по полистирольным стандартам. Образцы готовили с концентрацией 5–6 мг/мл. Обработку результатов проводили на программном обеспечении *ClarityChrom*.

ИК-спектроскопия. Для исследования методом ИК-спектроскопии использовали спектрометр Thermo Fisher Scientific Nicolet iS5 с НПВО-приставкой iD5 (диапазон 4000–600 см⁻¹).

Пассивация ДСК-чашек. Пассивацию поверхности ДСК-чашек поли(*n*-ксилиленом) проводили на установке SCS Labcoter PDS 2010 (США) методом газофазной полимеризации. Толщина покрытия составляла ~500 нм.

Термогравиметрия (ТГА). Термостабильность ацетилацетоната циркония(IV) исследовали на приборе Mettler TA 3000 в токе инертного газа. В динамическом режиме образец нагревали от 25 до 700 °С со скоростью 10°С/мин. Дополнительно проводили изотермический эксперимент при 180°С в течение 80 мин с непрерывной регистрацией изменения массы.

Полимеризация D,L-лактида в колбах. Полимеризацию D,L-лактида проводили в предварительно прокаленных под вакуумом при 160°С колбах Эрленмейера объемом 10 мл. В колбы загружали перекристаллизованный и высушенный мономер, после чего вводили раствор ацетилацетоната циркония(IV) в толуоле. В экспериментах с участием соинициатора вводили расчетное количество 1,12-додекандиола. Толуол удаляли под вакуумом, затем колбы заполняли аргоном и герметизировали. Полимеризацию проводили в масляной бане при заданной температуре при интенсивном перемешивании в течение 3 ч. После завершения заданного времени реакции образцы отбирали для последующего анализа методами ГПХ и ¹H ЯМР-спектроскопии [190].

2.3. Кинетический анализ

2.3.1. Изоконверсионный анализ

Изоконверсионный анализ экспериментальных данных проводили дифференциальным методом Фридмана (1.30), подробно рассмотренным в разделе 1.6. Для каждой фиксированной степени конверсии α эффективную энергию

активации E_α определяли по наклону линейной зависимости $\ln(da/dt)_{\alpha,i}$ от $1/T_{\alpha,i}$, где индекс i соответствует различным температурным программам, а $T_{\alpha,i}$ – температуре достижения заданной степени превращения α в i -й программе нагрева. Расчет проводили в диапазоне $\alpha = 0,05\text{--}0,95$ с шагом 0,05.

Оценку эффективного предэкспоненциального множителя A_α и определение функции модели реакции $f(\alpha)$ проводили с использованием подхода, основанного на кинетическом компенсационном эффекте (1.33). Для набора модельных функций $f_j(\alpha)$ по каждой экспериментальной кривой рассчитывали пары аррениусовских параметров E_j и $\ln A_j$, по линейной зависимости между которыми определяли компенсационные параметры a и b . Значения E_α , полученные методом Фридмана, использовали для расчета $\ln A_\alpha$ по компенсационной зависимости. Затем на основании полученных значений E_α , $\ln A_\alpha$ и экспериментально определенных da/dt определяли $f(\alpha)$ для каждой температурной программы.

2.3.2. Модельный кинетический анализ

Для модельного анализа кинетики полимеризации L-лактида использовали упрощенную двухстадийную кинетическую схему, включающую необратимое инициирование и обратимый рост цепи [156, 168]:



...



где I – $Zr(acac)_4$, LA – мономер лактид, P_j^* – растущая цепь со степенью полимеризации j ; k_i , k_p и k_d – константы скорости инициирования, роста цепи и деполимеризации соответственно.

Полная кинетическая схема полимеризации лактида, включающая наряду с иницированием и ростом цепи процессы переноса цепи, переэтерификации и деструкции макромолекул, рассмотрена в разделе 1.5.1 [174, 175]. В настоящей работе модель была сокращена до стадий, непосредственно определяющих кинетику расходования мономера, регистрируемую методом ДСК. Процессы переноса цепи и переэтерификации не изменяют количество активных цепей и, как следствие, не влияют на зависимость степени конверсии от времени [191].

Обратимость стадии роста цепи учитывали в соответствии с моделью обратимой полимеризации Витзке [168]. Скорость расходования мономера при обратимом росте цепи определяли разностью скоростей прямой и обратной реакций:

$$-\frac{d[LA]}{dt} = k_p[LA][I] - k_d[I] = k_p I (LA - LA_{eq}) \quad (2.9)$$

где k_p и k_d – константа скорости роста цепи и деполимеризации соответственно, $[LA]$ – концентрация мономера, $[I]$ – концентрация катализатора, LA_{eq} – равновесная концентрация мономера.

С учетом условия равновесия обратную реакцию выражали через равновесную концентрацию мономера LA_{eq} , температурную зависимость которой рассчитывали из термодинамических параметров полимеризации:

$$LA_{eq} = \frac{k_d}{k_p} = \frac{1}{k_{eq}} = \exp\left(\frac{\Delta H_{lc}}{RT} - \frac{\Delta S_{lc}}{R}\right) \quad (2.10)$$

где ΔH_{lc} и ΔS_{lc} – энтальпия и энтропия полимеризации для равновесия между жидким мономером и растеклованным аморфным полимером. В расчетах использовали литературные значения $\Delta H_{lc} = -23,3$ кДж/моль и $\Delta S_{lc} = -22,0$ Дж/(моль·К), определенные Витзке и соавт. для полимеризации L-лактида в температурном диапазоне 130–220 °С [168].

В результате скорость обратимого роста цепи может быть записана через отклонение текущей концентрации мономера от равновесной. Совместно с необратимой стадией инициирования это приводит к системе дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{d[I]}{dt} = -k_i[I][LA] \\ \frac{d[LA]}{dt} = -k_i[I][LA] - k_p([I]_0 - [I])([LA] - [LA]_{eq}) \end{cases} \quad (2.11)$$

где $[I]$ и $[LA]$ – концентрации $Zr(acac)_4$ и мономера, а $[LA]_{eq}$ – равновесная концентрация мономера.

При быстром и количественном инициировании $k_i \gg k_p$ концентрация растущих цепей после расходования инициатора остается постоянной, и уравнение расходования мономера имеет аналитическое решение [174, 175]. При медленном инициировании $k_i \ll k_p$ концентрация активных цепей изменяется во времени, система дифференциальных уравнений (2.11) не решается аналитически, поэтому необходимо численное решение

В неизотермических условиях константы скорости инициирования k_i и роста цепи k_p являются функциями температуры. Их температурные зависимости описывали репараметризованным уравнением Аррениуса [192, 193]:

$$k = k_{T_{ref}} \exp \left[-\frac{E}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref}} \right) \right], \quad (2.12)$$

где $k_{T_{ref}}$ – константа скорости при референсной температуре T_{ref} (которую часто выбирают равной средней температуре экспериментов [194]). Такая параметризация математически эквивалентна традиционному уравнению Аррениуса, но позволяет уменьшить корреляцию между оцениваемыми кинетическими параметрами k_{ref} и E_α [192, 193].

Параметры модели $E_i, k_{T_{ref},i}, E_p, k_{T_{ref},p}$ определяли совместной нелинейной аппроксимацией экспериментальных зависимостей степени конверсии, полученных при различных скоростях нагрева. В качестве целевой функции использовали среднеквадратичное отклонение между экспериментальными и рассчитанными значениями степени конверсии:

$$SD = \sum_{i=1}^K \frac{1}{NE_i - NP} \sum_{j=1}^{NE_i} \left(\alpha_j^{model} - \alpha_j^{exp} \right)^2, \quad (2.13)$$

где SD – среднеквадратичное отклонение между рассчитанными и экспериментальными значениями степени конверсии α ; K – количество температурных программ (скоростей нагрева); NE_i – число экспериментальных точек для i -й программы; $NP = 4$ – число параметров модели.

Вклад каждой температурной программы нормировали на число содержащихся в ней экспериментальных точек ($NE_i - NP$). Такая нормировка необходима, поскольку при одинаковом временном интервале регистрации сигнала, ДСК-кривые, полученные при меньших скоростях нагрева, содержат больше экспериментальных точек и без нормирования вносили бы непропорционально большой вклад в целевую функцию.

Поскольку нелинейная многопараметрическая оптимизация может приводить к различным локальным минимумам в зависимости от выбранного начального приближения, устойчивость найденного решения проверяли с использованием нескольких алгоритмов глобальной оптимизации, реализованных

в библиотеке SciPy [195]: basin-hopping [196] с локальной оптимизацией методом Нелдера-Мида, двойного отжига [197] и дифференциальной эволюции [198]. Все использованные алгоритмы приводили к одному и тому же минимуму целевой функции и практически совпадающим значениям оптимизируемых параметров

Стандартные отклонения оцененных параметров определяли с помощью линейной аппроксимации ковариационной матрицы [193]:

$$V = \sigma^2 H^{-1}, \quad (2.14)$$

где H^{-1} – матрица Гессе целевой функции, а σ^2 – оценка дисперсии экспериментальных данных. Матрицу Гессе аппроксимировали через матрицу Якоби J :

$$H \approx 2J^T J, \quad (2.15)$$

где J – матрица Якоби (первые производные функции α^{model} по параметрам модели).

Матрицу Якоби рассчитывали численно с использованием пакета *numdifftools*. Стандартные отклонения параметров определяли как квадратные корни диагональных элементов ковариационной матрицы. Корреляционную матрицу параметров рассчитывали по уравнению:

$$\rho_{ij} = \frac{v_{ij}}{\sqrt{v_{ii}v_{jj}}} \quad (2.16)$$

Энергии активации стадий инициирования E_i и роста цепи E_p при оптимизации ограничивали диапазоном 50–80 кДж/моль, согласующимся с диапазоном значений эффективной энергии активации, полученных изоконверсионным методом. Параметры $k_{i,ref}$ и $k_{p,ref}$ варьировали в области положительных значений. Первоначально референсную температуру T_{ref} принимали равной 430 К (157 °С), что соответствует средней температуре исследованного диапазона. После предварительной оптимизации рассчитывали корреляционную матрицу параметров и варьировали T_{ref} в соответствии с

подходом Швааба и соавт. [192, 193] с целью минимизации ее нормы. После выбора T_{ref} , обеспечивающей минимальную взаимную корреляцию параметров, оптимизацию повторяли.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Исследование кинетики полимеризации L- и D,L-лактида, и молекулярно-массовых характеристик получаемых полимеров

Исследование кинетики полимеризации лактида необходимо для количественной оценки влияния условий процесса на скорость превращения мономера и характеристики образующегося полимера. Температура, концентрация инициатора и особенности образования активных центров определяют скорость полимеризации, и могут влиять на молекулярно-массовое распределение продукта и вклад побочных процессов переэтерификации и термодеструкции. В связи с этим в настоящей главе исследованы кинетические закономерности полимеризации L- и D,L-лактида, инициированной ацетилацетонатом циркония(IV), в изотермическом и динамическом режимах ДСК.

3.2. Исследование кинетических закономерностей полимеризации D,L-лактида в изотермическом режиме ДСК

На первом этапе проведено сравнение каталитической активности $Zr(acac)_4$ и традиционно применяемого при полимеризации D,L-лактида $Sn(Oct)_2$. Затем исследовано влияние температуры и концентрации $Zr(acac)_4$ на скорость реакции и предельную степень конверсии мономера [199].

3.2.1. Сравнение каталитической активности 2-этилгексаноата олова(II) и ацетилацетоната циркония(IV)

Сравнение каталитической активности ацетилацетоната циркония(IV) и 2-этилгексаноата олова(II) проводили в изотермическом режиме ДСК при температуре 180 °C и концентрации катализатора/инициатора 0,1 мол.% (рисунок 3.1).

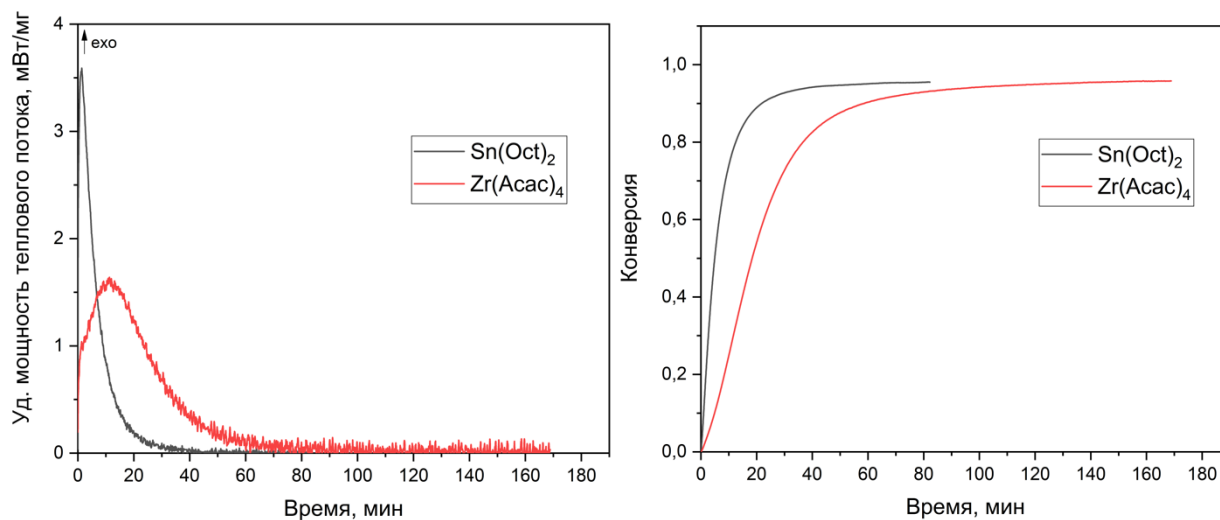


Рисунок 3.1 – ДСК-кривые (слева) и конверсионные кривые (справа) полимеризации D,L-лактоида при 180 °С в присутствии $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ и $\text{Zr}(\text{acac})_4$. Концентрация каждого инициатора составляла 0,1 мол. %.

На ДСК-кривых наблюдается единственный экзотермический пик, соответствующий полимеризации. В присутствии $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ регистрируется узкий интенсивный экзотермический эффект, тогда как для $\text{Zr}(\text{acac})_4$ он существенно шире и характеризуется постепенным увеличением теплового потока на начальном участке реакции. Кинетические кривые получали интегрированием экзотермического эффекта полимеризации с последующим нормированием на конечную степень конверсии, определенную методом ^1H ЯМР. Вследствие обратимого характера полимеризации с раскрытием цикла лактида достигаемая предельная степень конверсии в рассматриваемых условиях ниже единицы и для большинства исследованных образцов составляла 0,95–0,96. Полученные кинетические кривые показывают, что скорость полимеризации, инициированной $\text{Zr}(\text{acac})_4$ ниже, чем при использовании $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. Время достижения предельной степени конверсии составляет около 120 мин для $\text{Zr}(\text{acac})_4$ и около 60 мин для $\text{Sn}(\text{Oct})_2$.

Таким образом, при одинаковой молярной концентрации $\text{Zr}(\text{acac})_4$ обеспечивает достижение сопоставимой предельной степени конверсии, однако время ее достижения примерно в два раза больше, чем для $\text{Sn}(\text{Oct})_2$.

3.2.2. Влияние температуры и концентрации катализатора на кинетику полимеризации D,L-лактида

Кинетические закономерности полимеризации D,L-лактида, инициированной $Zr(acac)_4$ исследовали в изотермическом режиме ДСК в диапазоне температур 160–220 °С при концентрациях $Zr(acac)_4$ 0.025-0.1 мол.%. На рисунке 3.2 представлены ДСК-кривые и соответствующие кинетические кривые при концентрации $Zr(acac)_4$ 0.1 мол.%.

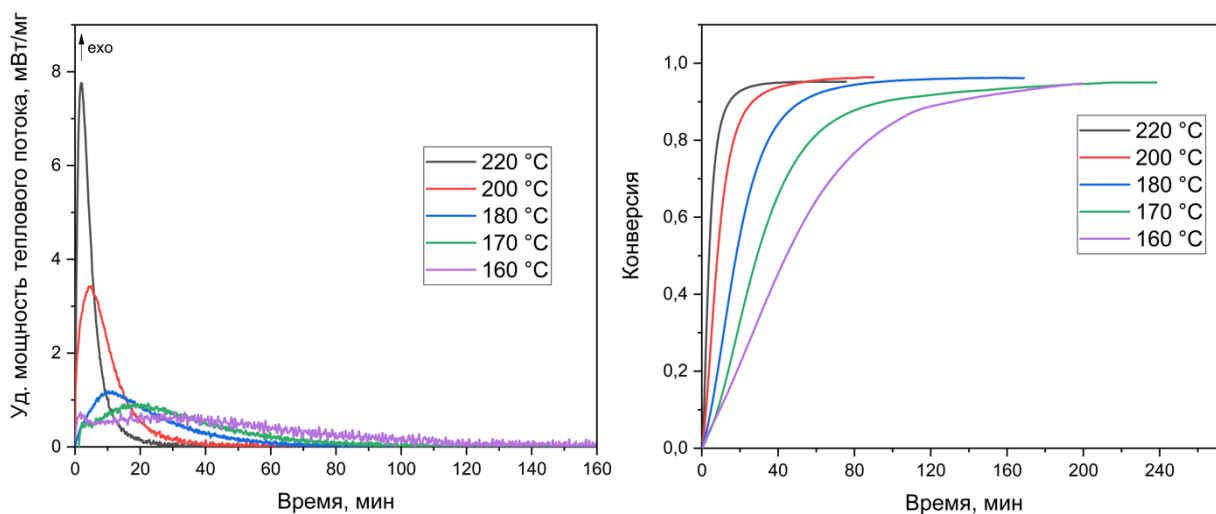


Рисунок 3.2 – ДСК-кривые (слева) и конверсионные кривые (справа) полимеризации D,L-лактида в интервале температур 160–220 °С и концентрации $Zr(acac)_4$ 0,1 мол.%.

Увеличение температуры приводит к закономерному ускорению полимеризации и изменению формы экзотермического эффекта. При 160–170 °С сигнал растянут во времени и характеризуется выраженным низкоинтенсивным «хвостом», тогда как при 200–220 °С основная часть теплового эффекта регистрируется в значительно более узком временном интервале. Кроме того, при пониженных температурах в начале процесса наблюдается артефакт, вероятно, связанный с переходным процессом, отсутствующий при более высоких температурах. Время достижения предельной степени конверсии уменьшается примерно с 240 мин при 160 °С до 45 мин при 220 °С. Снижение концентрации $Zr(acac)_4$ до 0,075 мол.% увеличивает время достижения предельной конверсии до 140 мин при 180 °С и до 75 мин при 220 °С (рисунок 3.3).

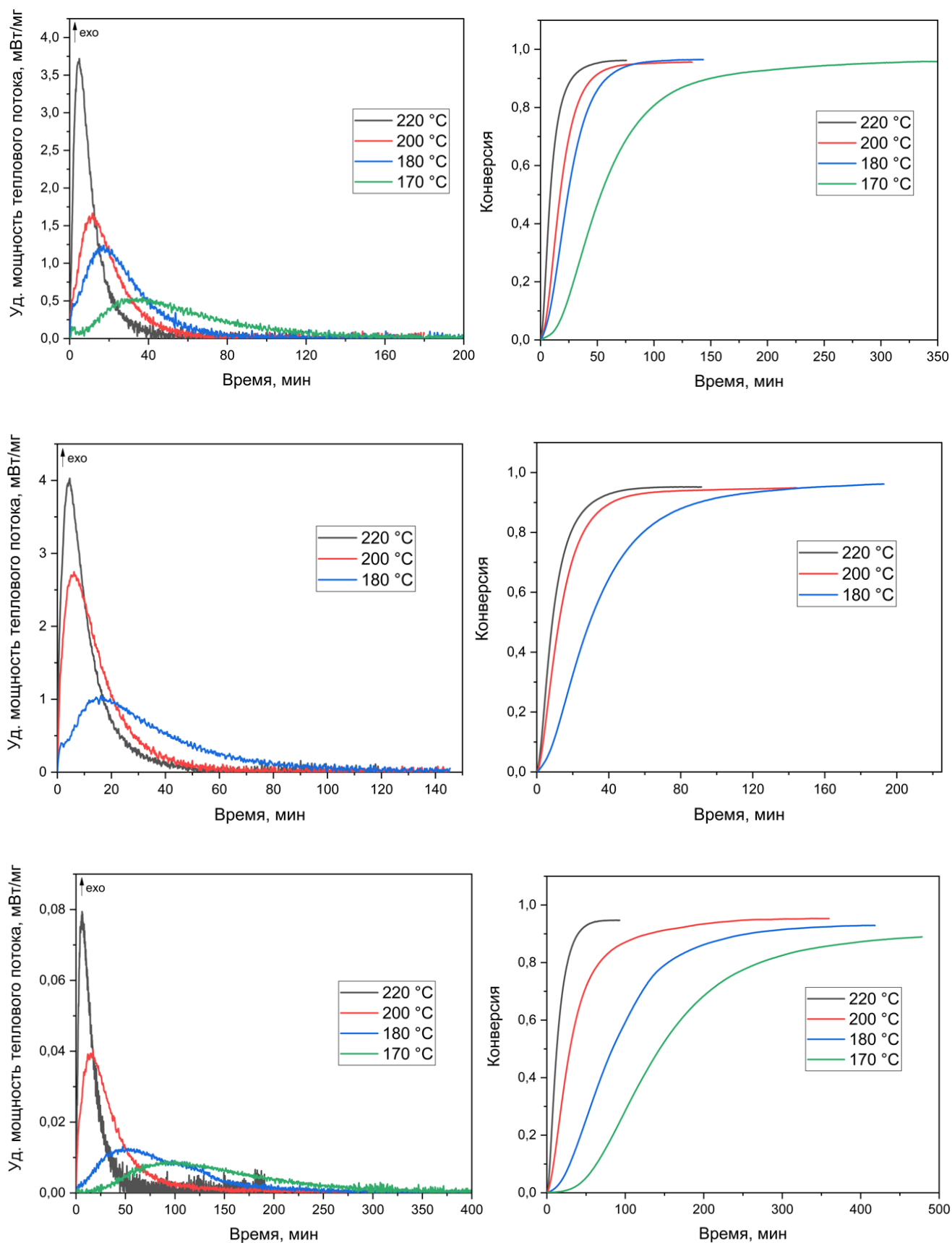


Рисунок 3.3 – ДСК-кривые (слева) и кинетические кривые (справа) полимеризации D,L-лактида в интервале температур 170–220 °C и концентрации катализатора 0,075, 0,05 и 0,025 мол.%.

При дальнейшем уменьшении концентрации до 0,050 мол.% процесс замедляется до 190 мин при 180°C и 90 мин при 220°C. Наиболее выраженное замедление наблюдается при концентрации 0,025 мол.%: при 200°C предельная степень конверсии достигается примерно за 320 мин, тогда как при 160–170 °C она не достигается даже в течение 450 мин ($\alpha = 0,89 - 0,91$).

Помимо общего замедления реакции, при пониженных температурах на кинетических кривых появляется выраженный участок с относительно низкой скоростью превращения, продолжительность которого возрастает при снижении температуры. Такое поведение может быть связано с медленным образованием активных центров на молекулах $\text{Zr}(\text{acac})_4$. Согласно предложенному в литературе механизму, их образование сопровождается изменением координационной сферы циркония и замещением ацетилацетонатных лигандов депротонированным лактидом или гидроксилсодержащим соинициатором (см. раздел 1.4.1).

Данные ТГА свидетельствуют о заметном снижении термической стабильности $\text{Zr}(\text{acac})_4$ в исследуемом температурном диапазоне: в интервале 130–250 °C наблюдается потеря около 45 % массы комплекса (рисунок 3.4).

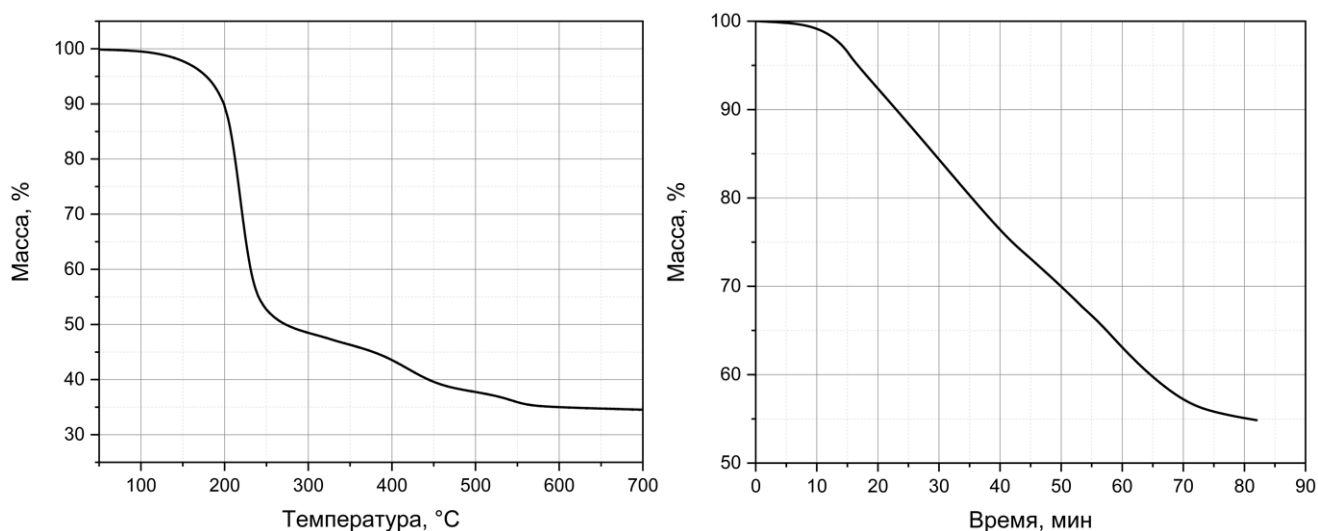


Рисунок 3.4 – ТГА-кривые ацетилацетоната циркония в динамическом (10 °C/мин, слева) и изотермическом (180°C, справа) режимах

Эти результаты указывают на повышение лабильности лигандов $Zr(acac)_4$ при нагревании, хотя сами по себе не позволяют однозначно установить состав образующихся продуктов и механизм формирования активных центров в реакционной смеси. Тем не менее повышение температуры может способствовать более быстрому замещению лигандов и образованию активных центров на молекулах $Zr(acac)_4$, что согласуется с сокращением начального участка с низкой скоростью реакции на конверсионных кривых.

Изменение условий образования активных центров отражается не только на скорости полимеризации, но и на молекулярно-массовых характеристиках образующегося полимера. Повышение температуры со 180 до 220 °С при концентрации $Zr(acac)_4$ 0,1 мол.% сопровождается снижением молекулярной массы со 113 до 30 кДа, что может быть связано прежде всего с увеличением эффективной концентрации активных центров и, соответственно, числа формирующихся полимерных цепей, а также с возрастанием вклада побочных процессов переэтерификации и термодеструкции (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Влияние условий полимеризации на молекулярно-массовые характеристики полимеров.

Средневесовая молекулярная масса M_w , кДа; индекс дисперсности (Đ)				
T, °C	$[Zr(acac)_4]$, мол.%			
	0,1	0,075	0,05	0,025
220	30 (2,02)	34 (2,10)	82 (2,00)	89 (2,06)
200	-	-	103 (1,74)	-
180	113 (1,73)	120 (1,81)	148 (1,94)	187 (1,90)

При этом следует учитывать, что дополнительный вклад в снижение молекулярной массы при повышенной температуре может вносить усиление

вклада побочных реакций переэтерификации и термодеструкции. Для образцов, синтезированных при 220°C, характерны значения $\bar{D} \approx 2$ и заметное окрашивание полимера (янтарный оттенок после 30 мин реакции).

Аналогичная зависимость наблюдается и при изменении концентрации $Zr(acac)_4$ при постоянной температуре. Поскольку $Zr(acac)_4$ в исследуемой системе способен инициировать полимеризацию без дополнительного введения соинициатора, изменение его концентрации сопровождается изменением числа формирующихся полимерных цепей и, соответственно, молекулярной массы получаемого полимера. Так, при 180°C увеличение концентрации $Zr(acac)_4$ от 0,025 до 0,1 мол.% приводит к снижению молекулярной массы со 187 до 113 кДа.

Зарегистрированный тепловой эффект полимеризации ΔQ_{rxn} , нормированный на степень конверсии, снижется от $-17,6 \pm 0,3$ кДж/моль при 220°C до $-13,1 \pm 0,9$ кДж/моль при 160–170 °C (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Тепловой эффект ΔQ_{rxn} (кДж/моль) полимеризации D,L-лактида в расплаве при температурах 160–220 °C и концентрациях $Zr(acac)_4$ 0,025–0,1 мол.%.

T, °C	[Zr(acac) ₄], мол.%			
	0,1	0,075	0,05	0,025
220	-17,3	-17,6	-17,6	-17,9
200	-16,8	-14,6	-15,5	-15,3
180	-15,1	-14,0	-14,0	-12,3
170	-13,8	-12,6	-	-12,1
160	-14,0	-	-	-

Полученные значения теплового эффекта реакции заметно ниже литературного значения энтальпии полимеризации D,L-лактида ($-27,0$ кДж/моль),

определенного Кулагиной и соавт. по термохимическим данным [167]. Занижение наблюдаемого теплового эффекта в изотермическом режиме ДСК может быть обусловлено совокупностью методических факторов. Прежде всего, часть реакции протекает уже на стадии быстрого нагрева образца и выхода прибора на заданную температуру, вследствие чего часть экзотермического эффекта не включается в интегрируемый изотермический сигнал. Дополнительный вклад может вносить неопределенность положения базовой линии, особенно для медленно протекающих реакций [200]. Характерно, что измеренный тепловой эффект уменьшается с увеличением продолжительности реакции. Эта зависимость указывает на возрастающую методическую неопределенность оценки интегрального теплового эффекта при низких скоростях процесса. Для таких экспериментов экзотермический сигнал становится менее интенсивным и растянутым во времени, что затрудняет выбор базовой линии и снижает точность определения теплового эффекта.

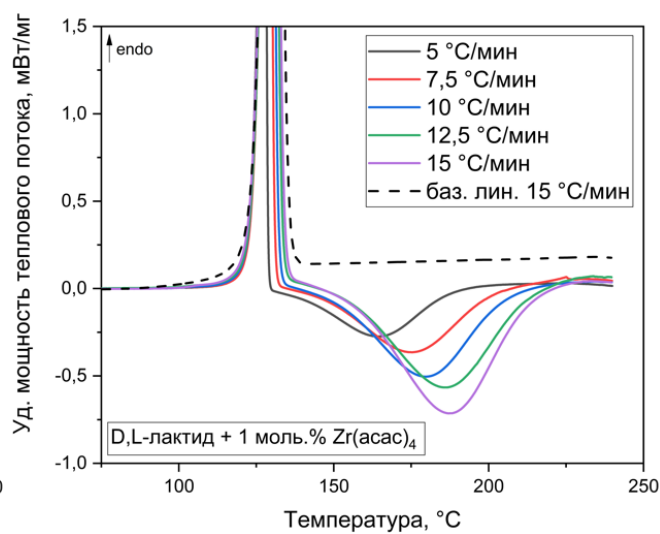
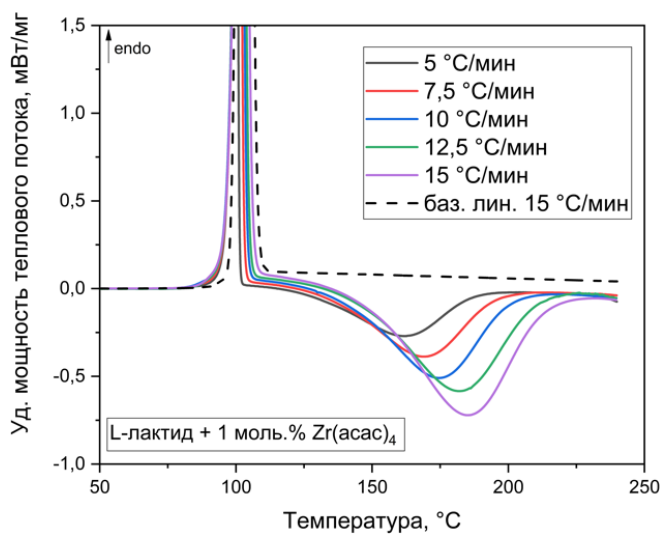
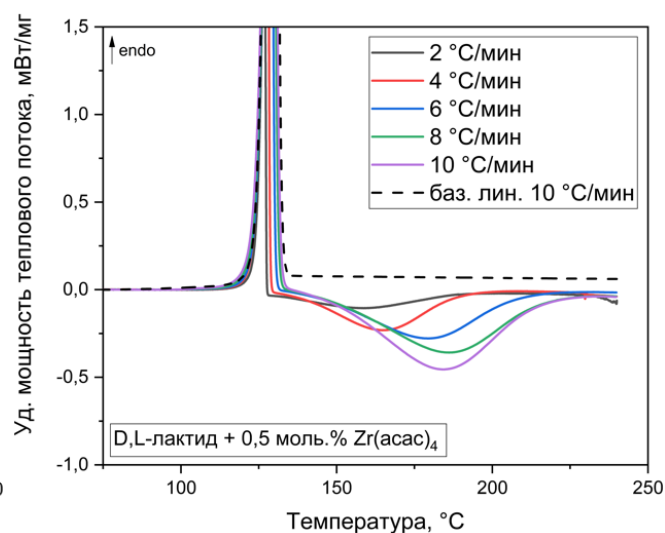
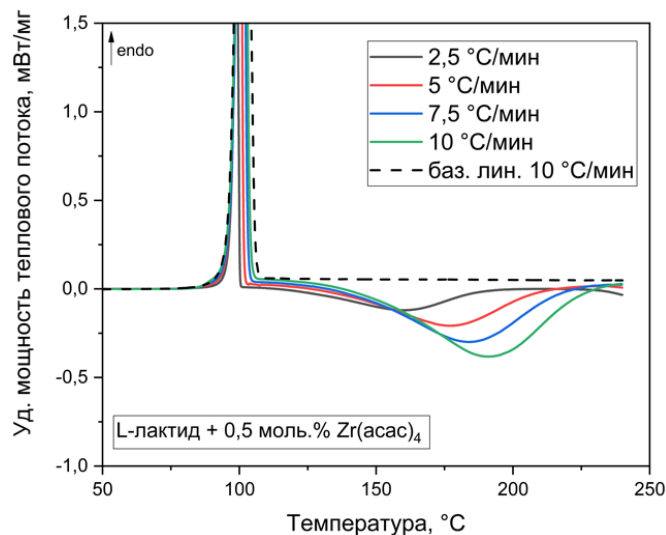
Таким образом, температура и концентрация $Zr(acac)_4$ определяют как скорость полимеризации D,L-лактида, так и молекулярно-массовые характеристики образующегося поли(D,L-лактида). Повышение температуры и концентрации инициатора ускоряет достижение предельной степени конверсии, но одновременно сопровождается снижением молекулярной массы полимера, а при высоких температурах возрастает вклад побочных процессов. Вместе с тем при проведении изотермических экспериментов наблюдалось неполное соответствие регистрируемого теплового эффекта ожидаемому тепловому эффекту полимеризации. При относительно низких температурах и большой продолжительности эксперимента это может быть связано с трудностями корректного выбора базовой линии, а также с частичным испарением мономера или ацетилацетона. При повышенных температурах дополнительный вклад могут вносить процессы термодеструкции. В связи с этим для более детального исследования кинетических закономерностей полимеризации дальнейшие эксперименты проводили в динамическом режиме ДСК.

3.3. Исследование кинетических закономерностей полимеризации L- и D,L-лактида в динамическом режиме ДСК

В отличие от изотермического режима, при котором начальная стадия полимеризации может протекать во время выхода прибора на заданную температуру, в динамическом режиме регистрацию теплового потока можно начинать при температуре существенно ниже температуры начала реакции. Это позволяет отделить переходные процессы, связанные с установлением температурного режима калориметра, от теплового эффекта полимеризации и зарегистрировать полный температурный профиль реакции — от ее начала до завершения. Кроме того, при динамическом нагреве время пребывания образца в области высоких температур существенно меньше, чем при изотермическом эксперименте, что снижает вероятность протекания термодеструкции и ее вклад в регистрируемый тепловой эффект. Ранее данный подход был применен при исследовании полимеризации L-лактида, инициированной $\text{Zr}(\text{acac})_4$ [201].

Для исследования температурной зависимости кинетики полимеризации L- и D,L-лактида измерения проводили в интервале температур 25–240 °C при скоростях нагрева 2–35 °C/мин и концентрациях $\text{Zr}(\text{acac})_4$ 0,5, 1 и 2 мол.% (рисунок 3.5). На ДСК-кривых наблюдаются два тепловых эффекта: низкотемпературный узкий эндотермический пик, соответствующий плавлению мономера (температура начала плавления около 96°C для L-лактида и 126°C для D,L-лактида), и более широкий экзотермический эффект полимеризации. Частичное перекрытие этих эффектов более выражено для D,L-лактида вследствие его более высокой температуры плавления. При снижении скорости нагрева экзотермический эффект полимеризации смещается в область более низких температур и сильнее перекрывается с плавлением мономера, поэтому нижнюю границу скорости нагрева выбирали таким образом, чтобы обеспечить достаточное разделение этих процессов. Верхнюю границу, напротив, ограничивали условием завершения

полимеризации до $\sim 230^{\circ}\text{C}$, поскольку при более высоких температурах вклад термодеструкции полимера начинает существенно влиять на ДСК-сигнал. Таким образом, диапазон скоростей нагрева выбирали так, чтобы минимизировать перекрытие эффектов плавления и полимеризации и одновременно сохранить после завершения реакции участок, пригодный для определения базовой линии.



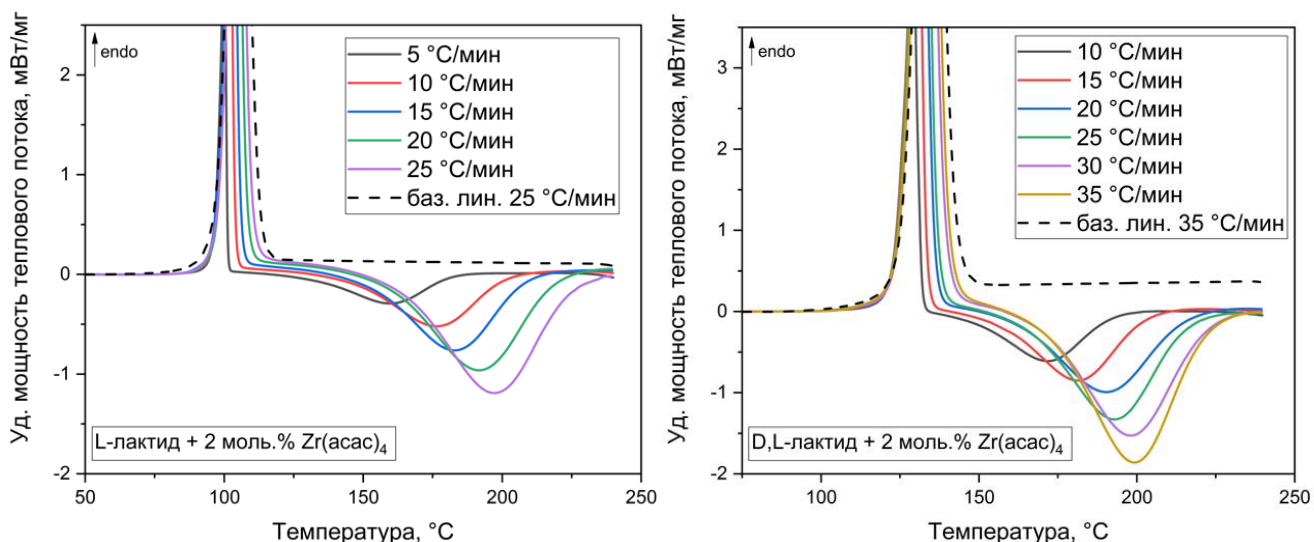


Рисунок 3.5 – ДСК-кривые полимеризации L-лактида (слева) и D,L-лактида (справа). В качестве базовой линии использовали ДСК-кривые нагрева мономера без инициатора. Концентрация $\text{Zr}(\text{acac})_4$: 0,5, 1 и 2 мол.%.

На ДСК-кривых наблюдаются два тепловых эффекта: низкотемпературный узкий эндотермический пик, соответствующий плавлению мономера (температура начала плавления около 96°C для L-лактида и 126°C для D,L-лактида), и более широкий экзотермический эффект полимеризации. Частичное перекрытие этих эффектов более выражено для D,L-лактида вследствие его более высокой температуры плавления. При снижении скорости нагрева экзотермический эффект полимеризации смещается в область более низких температур и сильнее перекрывается с плавлением мономера, поэтому нижнюю границу скорости нагрева выбирали таким образом, чтобы обеспечить достаточное разделение этих процессов. Верхнюю границу, напротив, ограничивали условием завершения полимеризации до $\sim 230^\circ\text{C}$, поскольку при более высоких температурах вклад термодеструкции полимера начинает существенно влиять на ДСК-сигнал. Таким образом, диапазон скоростей нагрева выбирали так, чтобы минимизировать перекрытие эффектов плавления и полимеризации и одновременно сохранить после завершения реакции участок, пригодный для определения базовой линии.

При обработке ДСК-кривых базовую линию строили с учетом изменения теплоемкости реакционной системы в ходе полимеризации по методике, описанной в подразделе 2.2 (рисунок 2.1). Плавление мономера сопровождается

изменением теплоемкости ΔC_p , составляющим $97,5 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ для L-лактида и $53,4 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ для D,L-лактида [177], вследствие чего после плавления происходит смещение уровня базовой линии, величина которого зависит от скорости нагрева.

После вычитания сигмоидальной базовой линии ДСК-кривые нормировали на интегральный тепловой эффект полимеризации ΔQ_{rxn} . Полученные кривые скорости превращения и соответствующие зависимости степени конверсии от температуры приведены на рисунке 3.6.

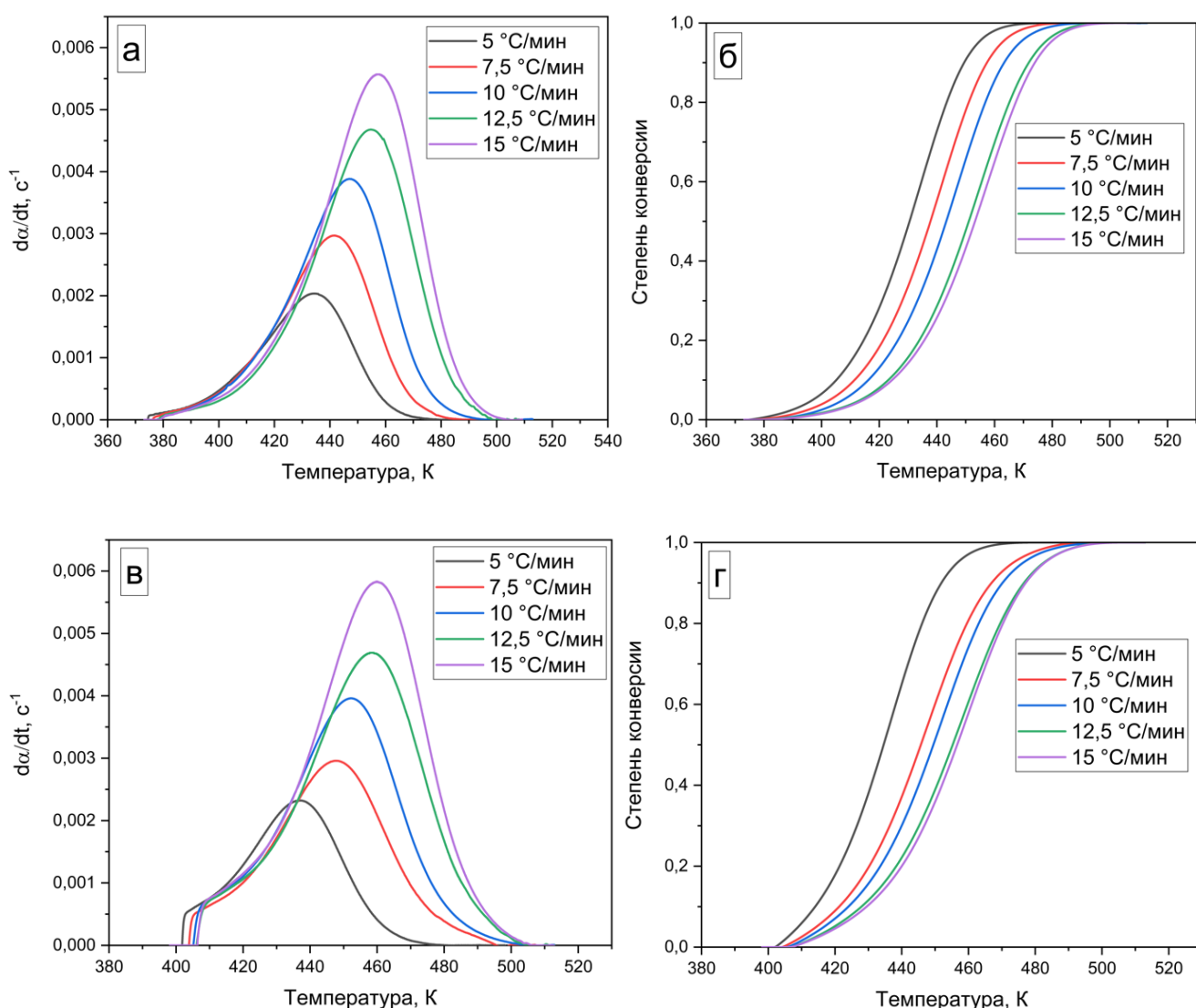


Рисунок 3.6 – ДСК-кривые (а – L-лактид; в – D,L-лактид) после вычитания сигмоидальной базовой линии и нормирования на ΔQ_{rxn} и соответствующие зависимости степени конверсии от температуры (б – L-лактид; г – D,L-лактид). Концентрация $\text{Zr}(\text{асас})_4$ – 1.0 мол. %.

Полученные значения теплового эффекта полимеризации L-лактида несколько ниже литературного значения энтальпии полимеризации в расплаве ($\Delta H = -23,3 \pm 1,5$ кДж/моль [168]) (таблица 3.3). Однако с учетом нормирования теплового эффекта на конечную степень конверсии, определенную методом ^1H ЯМР ($\sim 0,96$), а также величины стандартного отклонения экспериментальные значения можно считать согласующимися с литературными данными. Для D,L-лактида более высокая температура плавления ($\sim 126^\circ\text{C}$) приводит к более выраженному перекрытию эндотермического эффекта плавления и экзотермического эффекта полимеризации. В результате начальная часть экзотермического сигнала не может быть надежно отделена от плавления мономера, что приводит к занижению определяемого теплового эффекта по сравнению с литературными значениями энтальпии полимеризации ($-23 - -27,0$ кДж/моль [167, 170]). На рисунке 3.7в это проявляется в виде усеченного начала экзотермического эффекта в области 390–405 К.

Таблица 3.3 – Тепловой эффект полимеризации L- и D,L-лактида в динамическом режиме ДСК.

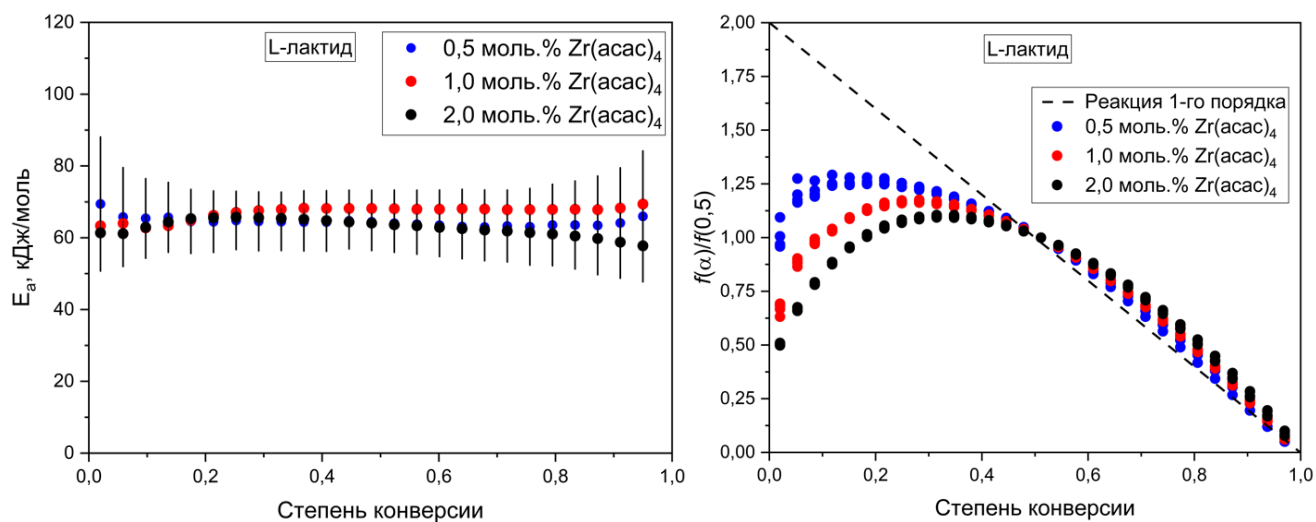
Мономер	[I], мол.%	ΔQ_{rxn} , кДж/моль
L-лактид	0,5	$-19,1 \pm 0,3$
	1	$-21,0 \pm 2,0$
	2	$-19,5 \pm 1,0$
D,L-лактид	0,5	$-19,8 \pm 0,1$
	1	$-21,2 \pm 1,0$
	2	$-19,5 \pm 0,5$

Функцию модели реакции $f(\alpha)$ оценивали безмодельным методом на основе кинетического компенсационного эффекта (уравнение (1.33)). Рассчитанные компенсационные параметры a и b полимеризации L- и D,L-лактида приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Компенсационные параметры a и b полимеризации L- и D,L-лактида

Мономер	[I], мол.%	a , моль/кДж	b
L-лактид	0,5	$0,273 \pm 0,002$	$-6,2 \pm 0,2$
	1	$0,274 \pm 0,002$	$-5,6 \pm 0,2$
	2	$0,271 \pm 0,002$	$-5,3 \pm 0,2$
D,L-лактид	0,5	$0,273 \pm 0,002$	$-6,2 \pm 0,1$
	1	$0,272 \pm 0,002$	$-5,6 \pm 0,2$
	2	$0,266 \pm 0,002$	$-4,7 \pm 0,2$

Эффективная энергия активации E_a , оцененная методом Фридмана и нормированная функция модели реакции $f(\alpha)/f(0,5)$, оцененная безмодельным методом на основе компенсационного эффекта, от степени конверсии α для L-лактида (сверху) и D,L-лактида (снизу) приведены на рисунке 3.7.



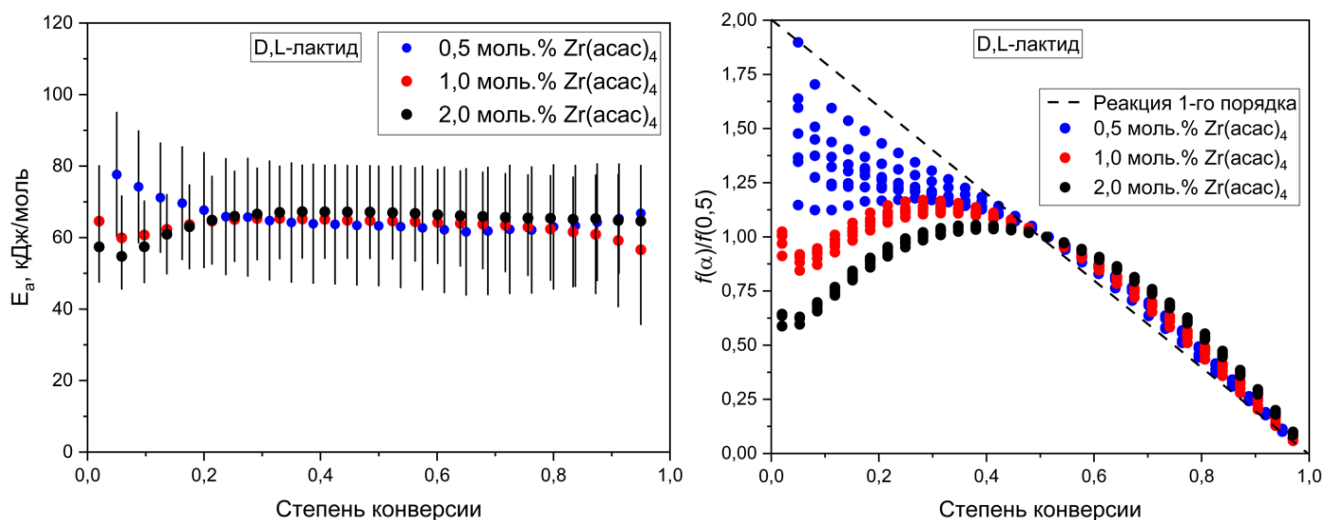


Рисунок 3.7 – Эффективная энергия активации E_α , оцененная методом Фридмана, и нормированная функция модели реакции $f(\alpha)/f(0,5)$, оцененная безмодельным методом на основе компенсационного эффекта от степени конверсии α для L-лактида (сверху) и D,L-лактида (снизу).

Расчетные значения эффективной энергии активации E_α находятся преимущественно в диапазоне 60–70 кДж/моль. Наиболее выраженные отклонения наблюдаются на начальных и конечных участках процесса полимеризации, особенно для D,L-лактида при концентрации $Zr(acac)_4$ 0,5 мол.%. Наблюдаемые отклонения в значительной степени обусловлены методической погрешностью, связанной с вычитанием базовой линии. В этих областях интенсивность теплового эффекта невелика, а экспериментальные ДСК-кривые приближаются к базовой линии, вследствие чего после ее вычитания возрастает относительный уровень шума и, соответственно, неопределенность рассчитываемых кинетических параметров.

Для образцов с одинаковой концентрацией $Zr(acac)_4$ значения функции $f(\alpha)$, полученные при различных скоростях нагрева, хорошо согласуются между собой. Исключение составляет полимеризация D,L-лактида при концентрации $Zr(acac)_4$ 0,5 мол.%, для которой более выраженное перекрытие эффектов плавления и полимеризации приводит к увеличению погрешности определения $f(\alpha)$. При изменении концентрации $Zr(acac)_4$ форма зависимости $f(\alpha)$ систематически изменяется для обоих мономеров. Полученные зависимости $f(\alpha)$ имеют максимум

при промежуточных степенях конверсии и, следовательно, не описываются простой монотонно убывающей моделью 1-го порядка (пунктирная черная линия). Для их формальной аппроксимации использовали модель Камаля [202, 203]:

$$f(a) = (B + \alpha^m)(1 - \alpha)^n \quad (3.1)$$

Значения оценочных параметров с их стандартными отклонениями для модели Камаля приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Рассчитанные параметры модели Камаля (3.1) для данных, представленных на рисунке 3.7.

Мономер	[I], мол.%	B	m	n
L-лактид	0,5	$0,43 \pm 0,14$	$0,40 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,06$
	1,0	$0,11 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,01$
	2,0	$0,07 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,03$
D,L-лактид	0,5	$0,73 \pm 0,21$	$1,22 \pm 0,28$	$1,10 \pm 0,03$
	1,0	$0,26 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,05$	$1,08 \pm 0,05$
	2,0	$0,13 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,02$

Значения параметра n для всех исследованных систем близки к единице, что формально согласуется с первым порядком по мономеру, характерным для полимеризации лактида с раскрытием цикла. Для обоих мономеров параметр m возрастает с увеличением концентрации $Zr(acac)_4$: для L-лактида от 0,40 до 0,52 при концентрациях $Zr(acac)_4$ 0,5–2 мол.%, для D,L-лактида от 0,76 до 0,85 при концентрациях $Zr(acac)_4$ 1–2 мол.%. Значение $m = 1,22 \pm 0,28$, полученное для D,L-лактида при концентрации $Zr(acac)_4$ 0,5 мол.%, характеризуется существенно большей погрешностью. Наиболее выраженная зависимость наблюдается для параметра B , который с увеличением концентрации $Zr(acac)_4$ уменьшается с 0,43 до

0,07 для L-лактида и с 0,73 до 0,13 для D,L-лактида. В рамках модели Камалья это соответствует уменьшению относительного вклада неавтокаталитической составляющей и более выраженному ускоряющемуся характеру начальной стадии процесса при увеличении концентрации $Zr(acac)_4$.

3.4. Экзотермический эффект на первом нагреве ДСК лактида без $Zr(acac)_4$ и роль поверхности алюминиевой ДСК-чашки

При регистрации ДСК-кривых L-лактида без $Zr(acac)_4$, использованных в предыдущем разделе для определения базовой линии расплава мономера, был обнаружен дополнительный тепловой эффект. На каждом первом цикле нагрева L-лактида в стандартной алюминиевой ДСК-чашке наблюдался небольшой экзотермический эффект в температурном интервале 130–200 °С величиной около 1 кДж/моль, что составляет примерно 5 % от теплового эффекта полимеризации L-лактида (рисунок 3.8, красная кривая).

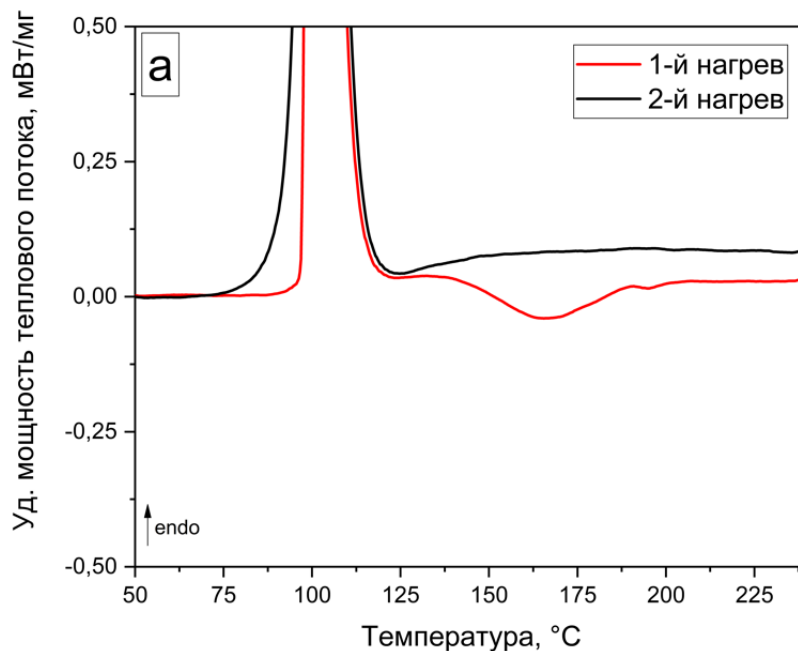


Рисунок 3.8 – Первый и второй цикл нагрева в ДСК для L-лактида без $Zr(acac)_4$ в обычной алюминиевой ДСК-чашке. Скорость нагрева 20 °С/мин.

Однако при втором и последующих циклах нагрева данный экзотермический эффект отсутствует (рисунок 3.9, черная кривая). При исследовании исходного L-

лактида методом ГХ-МС дополнительные пики, соответствующие посторонним примесям, в исследованном диапазоне не обнаружены. На хроматограмме раствора L-лактида наблюдается единственный интенсивный пик со временем удерживания 9,19 мин, соответствующий мономеру (рисунок 3.9).

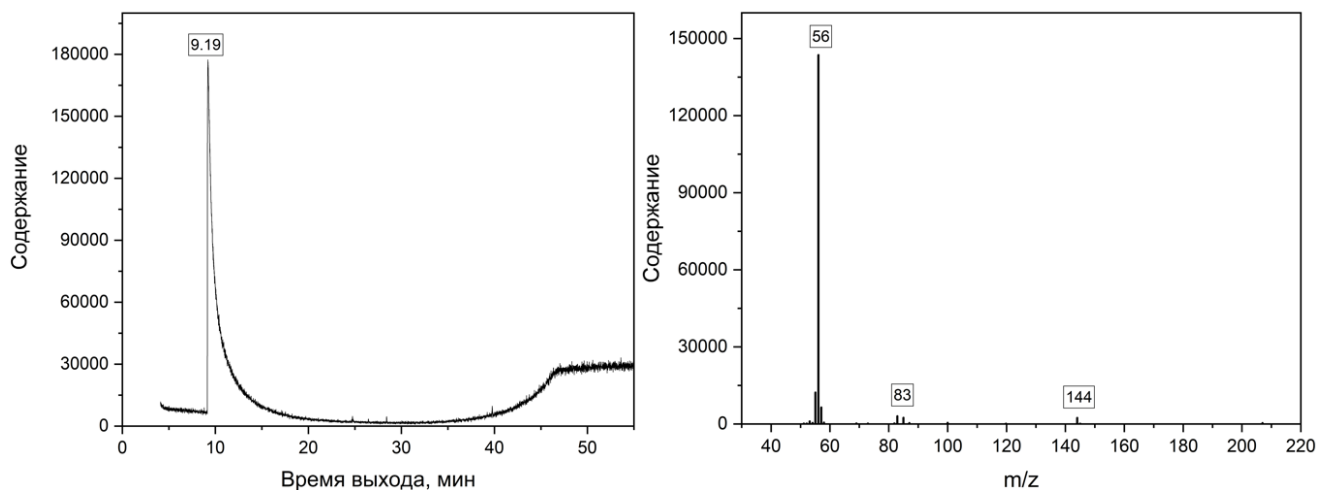


Рисунок 3.9 – Хроматограмма (слева) и масс-спектр (справа) L-лактида.

Масс-спектр вершины пика в диапазоне 50–150 m/z совпадает со спектром L-лактида из библиотеки NIST 17. Основной пик при $m/z = 56$ соответствует иону $(C_3H_3O)^+$ – фрагменту молекулы лактида.

Анализ методом 1H ЯМР содержимого ДСК-чашки после первого нагрева также не выявил образования растворимых олигомерных или полимерных продуктов. Полученный спектр соответствовал спектру исходного L-лактида. НПВО-ИК-спектры поверхности ДСК-чашки после удаления L-лактида демонстрируют полосы, характерные для поли(L-лактида) (рисунок 3.10).

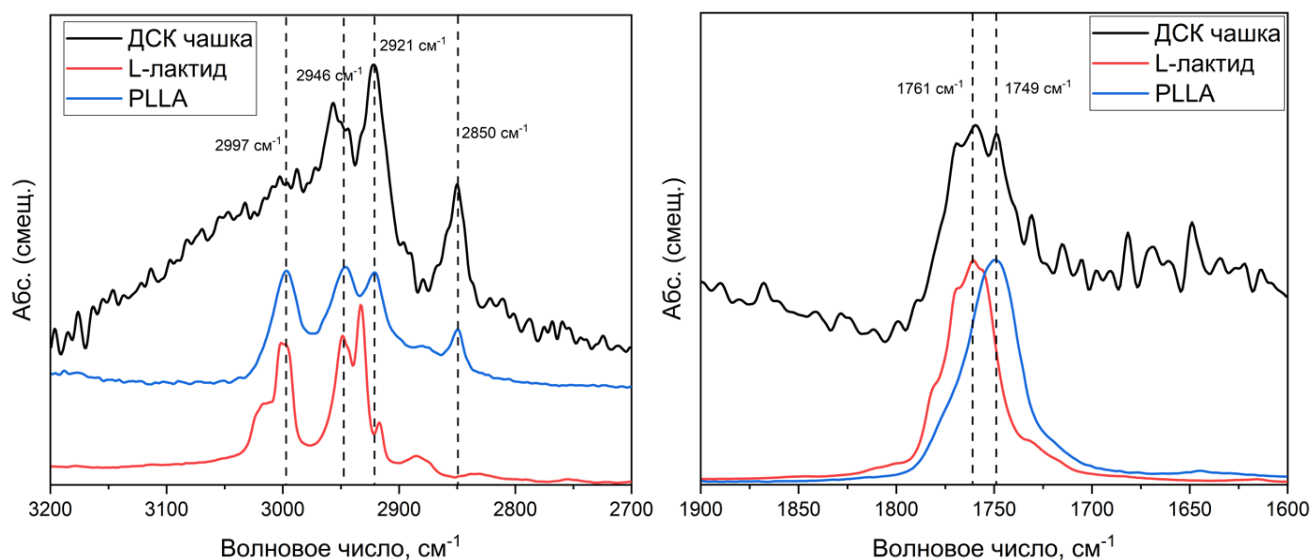


Рисунок 3.10 – Спектры НРВО–ИК поверхности ДСК-чашки после первого нагрева L-лактида: а) в области $1900\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ (валентные колебания $\text{C}=\text{O}$) и б) в области $3200\text{--}2700\text{ см}^{-1}$ (валентные колебания $\text{C}\text{--}\text{H}$) в сравнении со спектрами эталонных соединений – L-лактида и поли(L-лактида). Вертикальные пунктирные линии отмечают полосы, характерные для мономера и полимера.

Возможность влияния алюминийсодержащих соединений на процесс полимеризации подтверждается литературными данными. Алюминийорганические комплексы проявляют высокую каталитическую активность в полимеризации лактида с раскрытием цикла [204–206], а эфирные группы способны взаимодействовать с кислотно-основными центрами поверхности Al_2O_3 с оценочной энтальпией адсорбции $20\text{--}25\text{ кДж/моль}$ [207]. Совокупность полученных данных позволяет предположить взаимодействие L-лактида с поверхностью алюминиевых чашек ДСК, сопровождающееся раскрытием цикла. Вместе с тем нельзя полностью исключить вклад адсорбированного или связанного L-лактида. Исчезновение экзотермического эффекта при повторном нагреве, вероятно, связано с пассивацией реакционноспособных центров поверхности продуктами данного взаимодействия.

Для исключения наблюдаемого взаимодействия стандартные ДСК-чашки пассивировали тонким ($\sim 500\text{ нм}$) конформным однородным покрытием поли(*n*-ксилилена), полученным методом осаждения из газовой фазы [208]. Поли(*n*-ксилилен) химически инертен, обладает низкой газопроницаемостью и не

демонстрирует фазовых переходов в температурной области полимеризации лактида [209]. Также было проверено, что это покрытие на поверхности ДСК чашек не влияет на результаты калибровки ДСК. После пассивации поли(*n*-ксилиленом) ДСК кривые нагрева L-лактида не имеют каких-либо дополнительных эффектов и совпадают на первом и всех последующих циклах нагрева (рисунок 3.11).

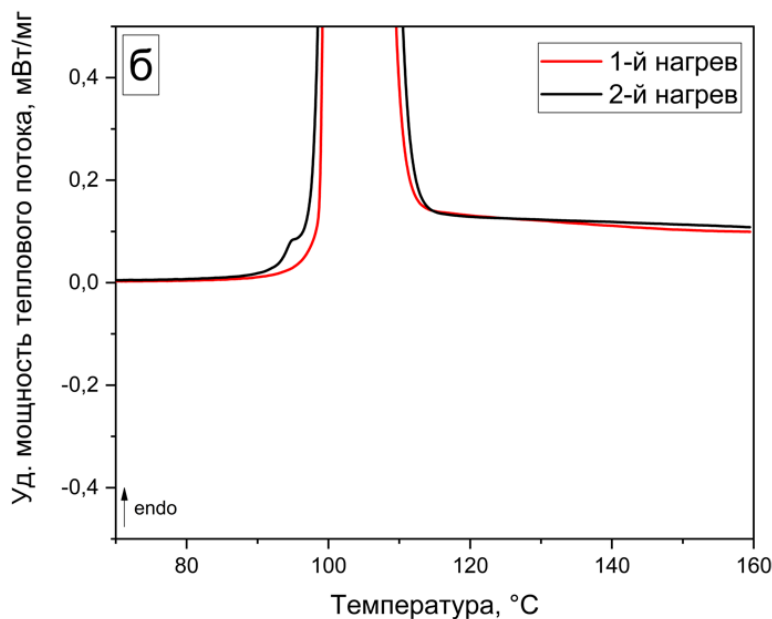


Рисунок 3.11 – Первый и второй цикл нагрева в ДСК для L-лактида без $\text{Zr}(\text{асас})_4$ в алюминиевой ДСК-чашке, пассивированной тонким покрытием поли(*n*-ксилилена). Скорость нагрева составляет 20 °C/мин

Таким образом, L-лактид способен взаимодействовать с поверхностью стандартных алюминиевых ДСК-чашек, что проявляется появлением небольшого экзотермического эффекта при первом нагреве. Пассивация поверхности поли(*n*-ксилиленом) устраняет данный эффект и позволяет исключить вклад взаимодействия мономера с поверхностью чашки в регистрируемый ДСК-сигнал. В связи с этим для более достоверного определения кинетических параметров полимеризации L-лактида кинетические эксперименты были повторены в пассивированных поли(*n*-ксилиленом) ДСК-чашках, поскольку ранее полученные данные в стандартных алюминиевых чашках могли содержать дополнительный вклад поверхностного взаимодействия.

3.5. Исследование кинетических закономерностей полимеризации L- и D,L-лактида в динамическом режиме ДСК в пассивированных поли(*n*-ксилиленом) алюминиевых ДСК-чашках

После установления влияния поверхности алюминиевой ДСК-чашки кинетические эксперименты по полимеризации L- и D,L-лактида были повторены в чашках, пассивированных поли(*n*-ксилиленом). Измерения проводили в интервале температур 25–240 °С при скоростях нагрева 5–20 °С/мин и концентрациях $Zr(acac)_4$ 0,5 и 1,0 мол. %.

На рисунке 3.12 представлены ДСК-кривые после вычитания сигмоидальной базовой линии и нормирования на тепловой эффект реакции ΔQ_{rxn} , а также соответствующие зависимости степени конверсии от температуры.

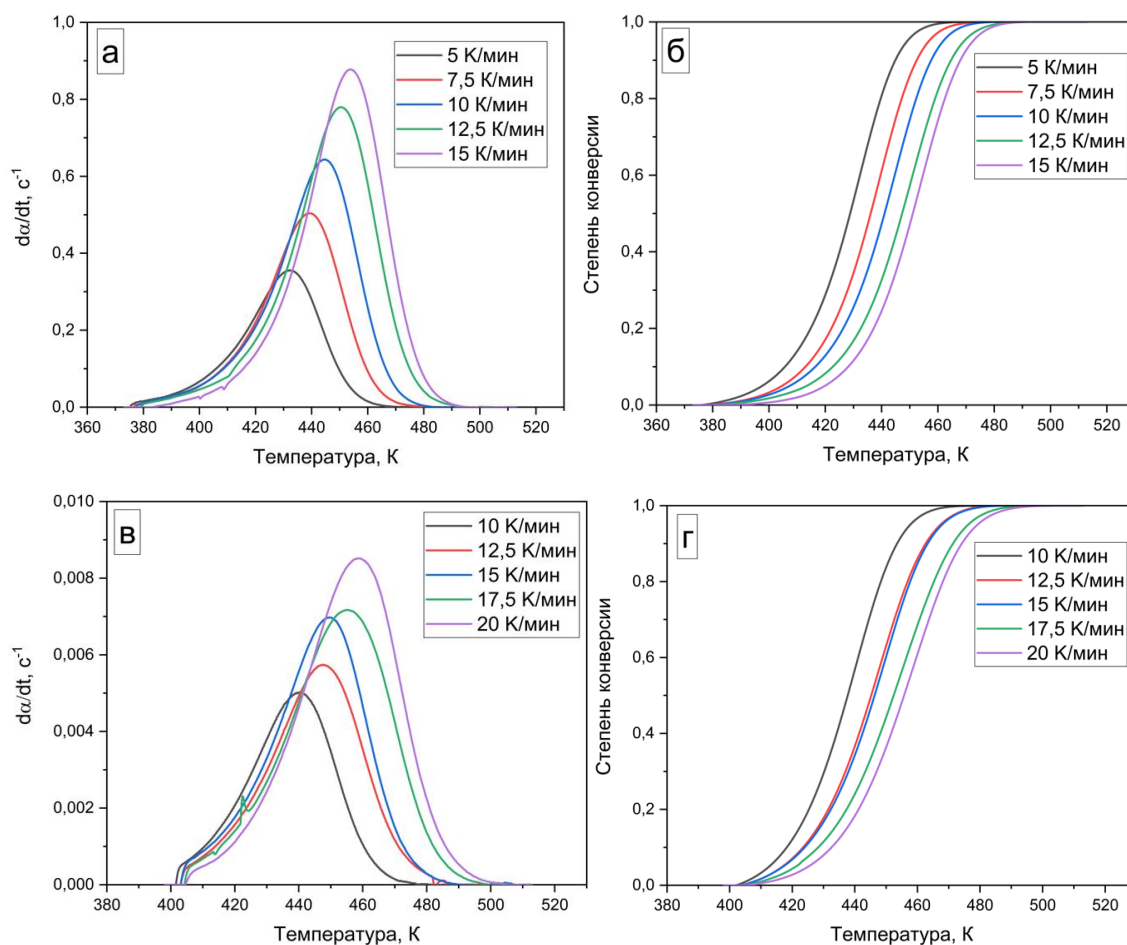


Рисунок 3.12 – ДСК-кривые (а – L-лактид, в – D,L-лактид) и соответствующие зависимости степени конверсии (б – L-лактид, г – D,L-лактид) при концентрации $Zr(acac)_4$ 1 мол. %.

Для L-лактида значения теплового эффекта полимеризации в пассивированных ДСК-чашках составляют около 20–21 кДж/моль и в пределах экспериментальной погрешности соответствуют значениям, полученным ранее в стандартных алюминиевых чашках (таблица 3.6). Для D,L-лактида после пассивации наблюдаются несколько меньшие значения – около 18–19 кДж/моль. При этом энтальпия плавления мономера существенно не изменилась по сравнению с экспериментами в непассивированных чашках. Однако вследствие сохраняющегося значительного перекрытия эндотермического эффекта плавления и экзотермического эффекта полимеризации для D,L-лактида точное определение начального участка реакции остается затрудненным.

Таблица 3.6 – Тепловой эффект полимеризации L- и D,L-лактида в пассивированных поли(*n*-ксилиленом) ДСК-чашках

Мономер	[I], мол.%	ΔQ_{rxn} , кДж/моль
L-лактид	0,5	-20 ± 2
	1	-21 ± 2
D,L-лактид	0,5	$-18,4 \pm 0,5$
	1	$-19,4 \pm 1,0$

В связи с этим дальнейший изоконверсионный анализ проводили только для L-лактида (рисунок 3.13).

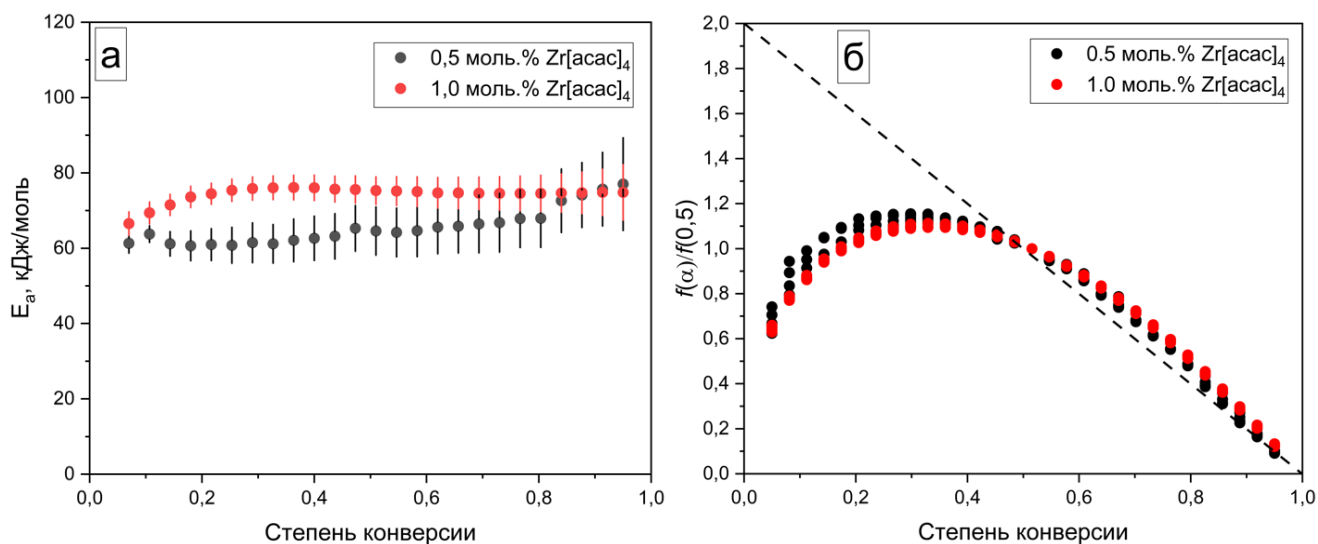


Рисунок 3.13 – Зависимости эффективной энергии активации E_α , оцененной изоконверсионным методом Фридмана и нормированной функции модели реакции $f(\alpha)/f(0,5)$, оцененной с использованием безмодельного метода на основе кинетического компенсационного эффекта от степени конверсии α при полимеризации L-лактида.

Значения эффективной энергии активации E_α монотонно возрастают приблизительно от 60 до 75 кДж/моль в интервале степеней конверсии 0,2–0,8. При этом для системы с большей концентрацией $Zr(асас)_4$ 1,0 мол.% увеличение E_α выражено несколько сильнее. В целом диапазон изменения E_α соответствует значениям, полученным ранее в непассивированных алюминиевых чашках. Нормированные функции $f(\alpha)/f(0,5)$ для обеих концентраций $Zr(асас)_4$ практически совпадают и образуют общую колоколообразную зависимость (рисунок 3.14б), тогда как в непассивированных ДСК-чашках форма $f(\alpha)/f(0,5)$ заметно зависела от концентрации инициатора (рисунок 3.7). Рассчитанные параметры модели Камалы (3.1) приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Параметры модели Камалы (3.1) для полимеризации L-лактида в пассивированных поли(*n*-ксилиленом) ДСК-чашках

[I], мол.%	B	m	n
0,5	$0,03 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,14$	$1,04 \pm 0,06$
1,0	$0,02 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,01$

После пассивации поверхности значения параметра B для обеих концентраций $Zr(acac)_4$ снижаются до нуля в пределах стандартного отклонения. В непассивированных чашках параметр B , напротив, принимал положительные значения и уменьшался с увеличением концентрации $Zr(acac)_4$. Это согласуется с тем, что дополнительный вклад, описываемый параметром B , был связан с взаимодействием L-лактида с поверхностью алюминиевой чашки. Значения $n = 1$ формально согласуются с первым порядком реакции по мономеру, характерным для полимеризации лактида с раскрытием цикла, а значения m находятся в диапазоне, полученном ранее для систем с более высоким содержанием $Zr(acac)_4$.

При этом после устранения поверхностного вклада колоколообразная форма $f(\alpha)/f(0,5)$ сохраняется. Одной из возможных причин такого поведения является постепенное образование активных центров вследствие относительно медленного инициирования $Zr(acac)_4$ полимеризации лактида [210–212]. Для проверки этой гипотезы экспериментальные данные, полученные в пассивированных чашках, далее были проанализированы с использованием двухстадийной кинетической модели, учитывающей отдельно стадии необратимого инициирования и обратимого роста цепи.

3.6. Анализ кинетики полимеризации L-лактида с применением двухстадийной кинетической модели

Для аппроксимации экспериментальных зависимостей степени конверсии от температуры при полимеризации L-лактида использовали упрощенную двухстадийную кинетическую модель обратимой полимеризации с раскрытием цикла (2.11). Модель позволяет разделять стадии инициирования и роста цепи, тогда как вклад обратной реакции определяется термодинамическим равновесием полимеризации. Такой подход дает возможность оценить кинетические параметры отдельных стадий процесса и установить, с какой из них преимущественно связаны наблюдаемые изменения скорости полимеризации.

Результаты аппроксимации экспериментальных зависимостей степени конверсии для полимеризации L-лактида с 0,5 и 1,0 мол.% $\text{Zr}(\text{асас})_4$ приведены на рисунке 3.14.

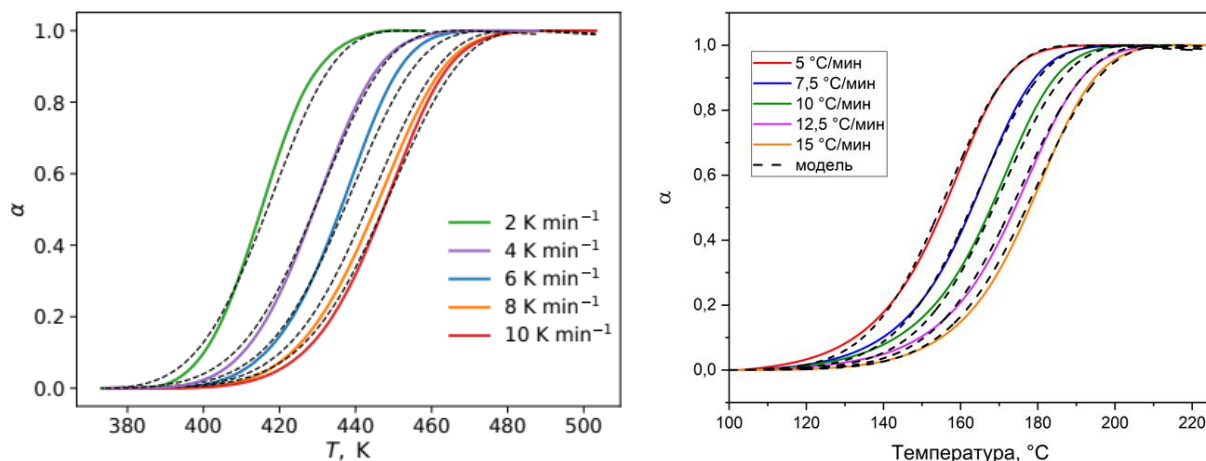


Рисунок 3.14 – Экспериментальные кривые степени конверсии от температуры (цветные линии) и их аппроксимация двухстадийной моделью (черные пунктирные линии) для образцов с 0,5 (а) и 1,0 (б) мол.% $\text{Zr}(\text{асас})_4$.

Оценка значений параметров кинетической модели с их стандартными отклонениями приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Оценка значений параметров двухстадийной кинетической модели (2.11).

[I], мол. %	$k_i \cdot 10^3, \text{с}^{-1}$ (при $T_{\text{ref}} = 430 \text{ K}$)	$E_i,$ кДж/моль	$k_p \cdot 10^1, \text{с}^{-1}$ (при $T_{\text{ref}} = 430 \text{ K}$)	$E_p,$ кДж/моль
0,5	$8,03 \pm 0,08$	$57,9 \pm 0,5$	$8,00 \pm 0,13$	$77,0 \pm 0,2$
1,0	$6,28 \pm 0,12$	$56,0 \pm 1,3$	$6,88 \pm 0,07$	$76,9 \pm 0,7$

Температурные зависимости констант скорости иницирования k_i и роста цепи k_p , рассчитанные на основании полученных параметров модели, представлены на рисунке 3.15.

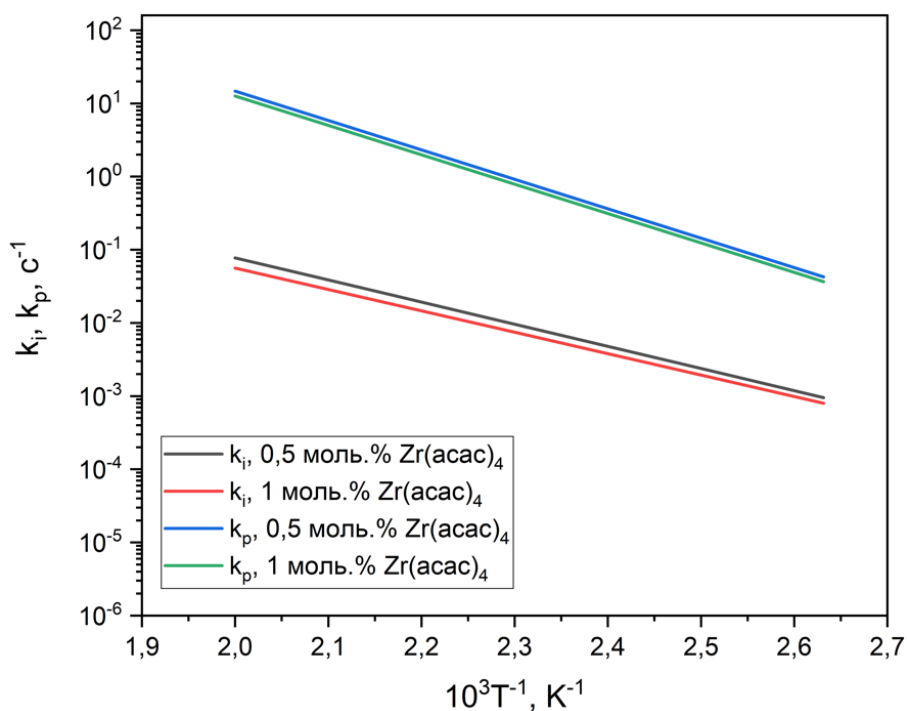


Рисунок 3.15 – Температурные зависимости констант скорости инициирования k_i и роста цепи k_p от обратной температуры для концентрации $\text{Zr}(\text{acac})_4$ 0,5 и 1,0 мол.%.

Во всем исследованном температурном диапазоне значения k_i примерно на два порядка ниже k_p , что указывает на существенно более медленное протекание стадии инициирования по сравнению с ростом цепи. Полученный результат согласуется с данными Добжиньского, ранее отмечавшего медленное инициирование полимеризации L-лактида под действием $\text{Zr}(\text{acac})_4$ [116]. Рассчитанные с использованием двухстадийной модели зависимости степени конверсии показали, что предельная конверсия L-лактида составляет около 95 %, что согласуется с результатами ^1H ЯМР (рисунок 3.16).

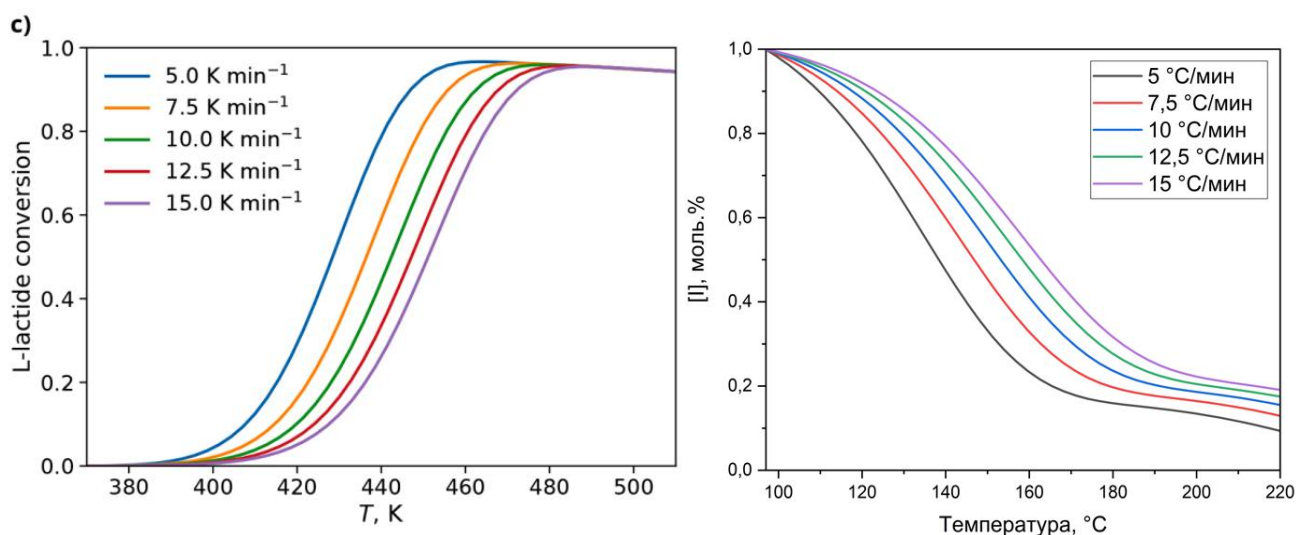


Рисунок 3.16 – Смоделированные зависимости степени конверсии от температуры для а) L-лактида, б) $\text{Zr}(\text{асас})_4$.

Расчетные зависимости $[I]$ от температуры показывают, что часть $\text{Zr}(\text{асас})_4$ остается непрореагировавшей даже при минимальной исследованной скорости нагрева 5 K/мин. С увеличением скорости нагрева доля непрореагировавшего $\text{Zr}(\text{асас})_4$ возрастает вследствие сокращения времени протекания реакции.

Таким образом, можно предположить, что медленное инициирование может являться причиной наблюдаемого сигмоидального характера полимеризации L-лактида. Постепенное образование активных растущих цепей приводит к увеличению их концентрации по мере протекания процесса и, соответственно, к увеличению скорости полимеризации на начальной стадии. Для проверки этой гипотезы смоделированные зависимости $\alpha(T)$ (рисунок 3.16) были дополнительно проанализированы изоконверсионным методом Фридмана. На рисунке 3.17 сопоставлены зависимости эффективной энергии активации E_α , рассчитанные для смоделированных и экспериментальных данных.

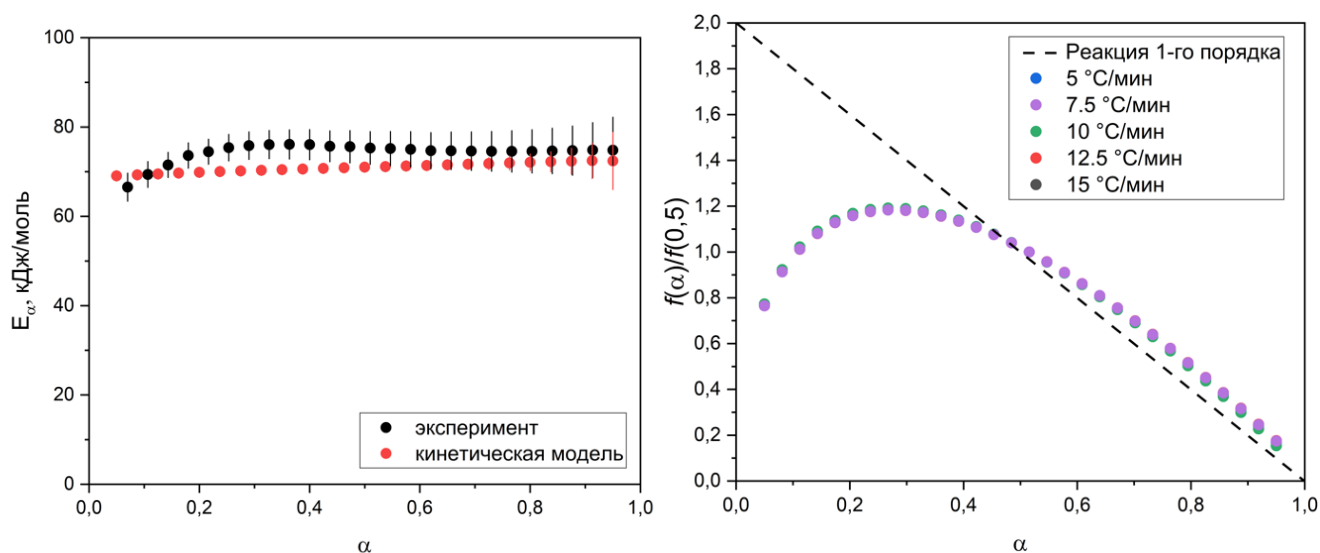


Рисунок 3.17 – Зависимость эффективной энергии активации E_α для смоделированных (красные точки) и экспериментальных (черные точки) данных, и нормированная функция модели реакции $f(\alpha)/f(0,5)$ для смоделированных кривых $\alpha(T)$ от степени конверсии α .

Двухстадийная модель воспроизводит общую тенденцию увеличения эффективной энергии активации E_α с ростом степени конверсии и дает примерно тот же интервал значений, сопоставимый с экспериментальным. Наиболее заметные расхождения между модельными и экспериментальными данными наблюдаются на начальном участке процесса при $\alpha < 0,2$. Значения E_α , рассчитанные для смоделированных кривых изоконверсионным методом Фридмана, располагаются между энергиями активации стадий инициирования $E_i = 56,0$ кДж/моль и роста цепи $E_p = 76,9$ кДж/моль, использованными в модели. Это показывает, что для многостадийного процесса изоконверсионная эффективная энергия активации отражает совокупный вклад отдельных кинетических стадий, причем их относительный вклад может изменяться по мере протекания реакции [213].

Нормированные функции $f(\alpha)/f(0,5)$, рассчитанные для смоделированных данных, также имеют колоколообразную форму и аппроксимируются моделью Камала (3.1). Оценки параметров модели приведены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Оптимальные значения параметров модели Камаля (3.1) для смоделированных данных

$[I]$, мол.%	B	m	n
0,5	0,00	0,31	1,07
1,0	0,00	0,34	0,96

Сравнение параметров модели Камаля для экспериментальных и смоделированных данных показывает, что значения B и n совпадают. Параметр m для смоделированных данных несколько ниже экспериментального ($\sim 0,3$ против $\sim 0,5$), что указывает на ограничения принятой двухстадийной модели. Одной из возможных причин данного расхождения может быть зависимость эффективной константы роста цепи k_p от степени полимеризации, не учитываемая в используемой модели. Подобные эффекты зависимости константы скорости роста от длины цепи известны, в частности, для радикальной полимеризации [214].

Таким образом, кинетические закономерности полимеризации L-лактида в расплаве, инициированной $Zr(acac)_4$, были исследованы методом ДСК в динамическом режиме с использованием изоконверсионного и модельного подходов. Установлено, что взаимодействие L-лактида с поверхностью стандартных алюминиевых ДСК-чашек вносит дополнительный вклад в регистрируемый тепловой эффект и может приводить к систематической ошибке при определении кинетических параметров, особенно при низких концентрациях $Zr(acac)_4$. Пассивация поверхности тонким конформным покрытием поли(*n*-ксилилена) позволила устранить данный вклад и получить кинетические данные без влияния взаимодействия мономера с поверхностью ДСК-чашки.

Изоконверсионный анализ показал, что нормированная функция $f(\alpha)/f(0,5)$ имеет колоколообразную форму и формально описывается моделью Камаля. При этом двухстадийная кинетическая модель, включающая медленное инициирование и обратимый рост цепи, и не содержащая автокаталитической стадии,

воспроизводит аналогичную форму кривых $f(\alpha)/f(0,5)$. Значения константы инициирования k_i во всем исследованном температурном диапазоне примерно на два порядка ниже константы роста k_p , что свидетельствует о существенно более медленном протекании стадии инициирования. Постепенное образование активных растущих цепей приводит к увеличению их концентрации по мере протекания процесса и позволяет объяснить наблюдаемый сигмоидальный характер кинетики полимеризации.

Медленное образование активных центров, как правило, затрудняет контроль молекулярно-массовых характеристик образующегося полимера. При медленном инициировании новые растущие цепи формируются на разных стадиях реакции и, соответственно, растут в течение разного времени. Это может приводить к увеличению неоднородности по степени полимеризации, повышению дисперсности и снижению степени контроля над молекулярной массой.

3.7. Влияние условий полимеризации D,L-лактида на молекулярно-массовые характеристики полимеров

Результаты кинетического анализа показали, что одной из особенностей полимеризации лактида, иницированной $Zr(acac)_4$, является относительно медленное образование активных центров. Одним из распространенных подходов к ускорению стадии инициирования и повышению контроля над полимеризацией является введение гидроксилсодержащих соединений в качестве соинициаторов. Как отмечалось ранее (см. раздел 1.4.1), для $Zr(acac)_4$ наряду с непосредственной активацией мономера возможно образование активной алкоксидной формы при взаимодействии с гидроксилсодержащим соединением. В координационно-вставочном механизме полимеризации циклических сложных эфиров именно металлоалкоксидные группы, как правило, выступают активными центрами роста [215]. Согласно квантово-химическим расчетам Чешмеджиевой и соавт., их образование может характеризоваться более низким энергетическим барьером по сравнению с иницированием непосредственно мономером, что объясняет

ускорение начальной стадии полимеризации при введении спиртовых соинициаторов [216]. Эффективность такого подхода показана для ряда каталитических систем полимеризации с раскрытием цикла. Использование спиртов и полиолов, включая 1,4-бутандиол, глицерин, триметилпропан, 1-додеканол, 1-пиренбутанол и полиглицидол, позволяло регулировать молекулярную массу синтезируемых полиэфиров и получать полимеры с более узким молекулярно-массовым распределением [174, 217, 218]. Кроме того, в работе Акинтайо и соавт. введение гидроксилсодержащего соинициатора сопровождалось увеличением скорости полимеризации лактида и ϵ -капролактона [219]. Аналогичный подход был применен при полимеризации ϵ -капролактона, инициированной $Zr(acac)_4$ в присутствии этиленгликоля в качестве соинициатора [220].

В связи с этим влияние условий инициирования на молекулярно-массовые характеристики поли(D,L-лактида) исследовали последовательно. На первом этапе были проведены эксперименты без введения соинициатора, позволившие оценить влияние концентрации $Zr(acac)_4$ на молекулярную массу и дисперсность получаемого полимера.

3.7.1. Влияние концентрации $Zr(acac)_4$ на молекулярно-массовые характеристики синтезированного поли(D,L-лактида)

Полимеризацию проводили в расплаве в колбе Эрленмейера при температуре 160 °С в течение 3 ч. Соотношение D,L-лактида и $Zr(acac)_4$ ($[M]/[I]$) варьировали от 100 до 2000 (табл. 3.10) [190].

Таблица 3.10 – Влияние концентрации инициатора $Zr(acac)_4$ на молекулярно-массовое распределение поли(D,L-лактида). Температура полимеризации 160°С, время 3 часа.

Образец	$^1[M]/[I]$	α	$M_{n \text{ расч.}}$, кДа	$M_{n \text{ эксп.}}$, кДа (ЯМР)	M_n , кДа (ГПХ)	Đ
---------	-------------	----------	--------------------------------	---	----------------------	---

2DL1	2000	0,96	288	121	52	2,65
2DL2	1000	0,96	144	96	58	2,16
2DL3	200	0,96	29	49	29	1,91
2DL4	100	0,97	14,4	30	24	1,95

¹[M]/[I] – мольное соотношение D,L-лактида и Zr(асас)₄

Следует учитывать, что значения M_n , определенные методами ЯМР и ГПХ, могут количественно различаться. При использовании ГПХ полученные значения являются относительными, поскольку расчет проводили по калибровочной зависимости, построенной с использованием полистирольных стандартов. Определение M_n методом ЯМР, напротив, основано на анализе концевых групп макромолекул. Поэтому при сопоставлении с расчетными значениями преимущественно использовали результаты ЯМР-спектроскопии, тогда как данные ГПХ применяли для оценки молекулярно-массового распределения синтезированных полимеров. Расчетную молекулярную массу $M_{n \text{ расч.}}$ рассчитывали по отношению [M]/[I], основываясь на предположении, что одна молекула Zr(асас)₄ иницирует одну растущую цепь. Снижение соотношения [M]/[I] с 2000 до 100 приводит к закономерному уменьшению молекулярной массы со 121 до 30 кДа (по данным ¹H ЯМР) вследствие увеличения концентрации активных центров. Одновременно с этим уменьшается индекс дисперсности $\bar{D}$ с 2,65 до 1,95. Расчетные значения M_n (при допущении, что каждая молекула Zr(асас)₄ иницирует одну цепь) существенно отличаются от экспериментальных. При высоких соотношениях [M]/[I] (1000 и 2000) экспериментальные значения M_n остаются ниже расчетных, что указывает на увеличение вклада побочных процессов, приводящих к образованию дополнительного числа макромолекул и/или ограничению роста цепей. К таким процессам могут относиться реакции переноса цепи и переэтерификации. Рост $\bar{D}$ при увеличении [M]/[I] также свидетельствует о снижении контролируемости процесса. При более низких соотношениях [M]/[I] (100 и 200) напротив, $M_{n \text{ эксп.}} > M_{n \text{ расч.}}$, что может указывать на неполную активацию инициатора. Косвенно это подтверждается появлением и

усилением сигналов «*h*» и «*f*» на ЯМР-спектрах (CH_3 - и CH -группы $\text{Zr}(\text{асас})_{2,3,4}$), интенсивность которых возрастает в 41 раз при уменьшении $[\text{M}]/[\text{I}]$ в 20 раз (с 2000 до 100) (рисунок 3.18).

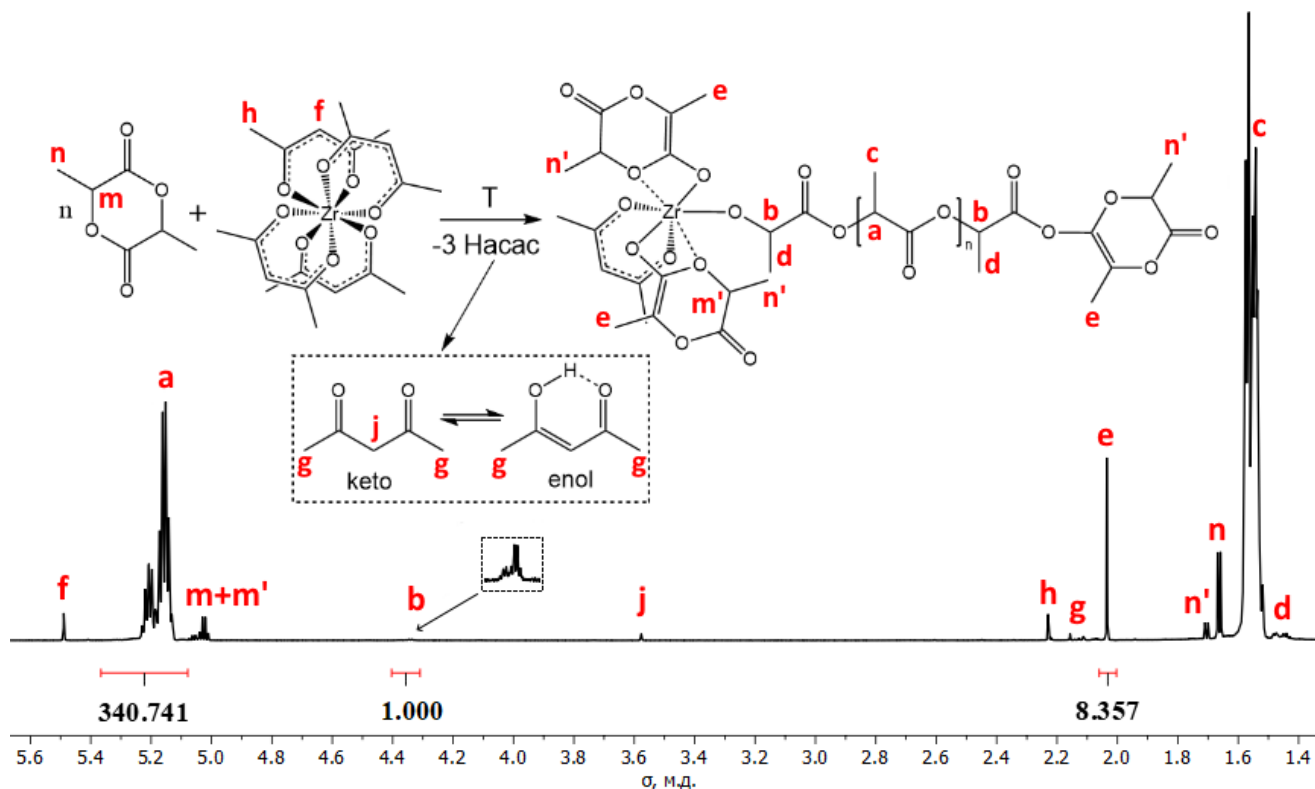


Рисунок 3.18 – Типичный ЯМР спектр поли-(D,L-лактида), синтезированного под действием $\text{Zr}(\text{асас})_4$ (образец 2DL1)

Таким образом, медленное инициирование полимеризации в исследованных условиях приводит к ухудшению контроля процесса вследствие неодновременного начала роста полимерных цепей. В результате наблюдаются отклонения между расчетными и экспериментально определенными значениями молекулярной массы, а также увеличение дисперсности полимера.

На следующем этапе было исследовано влияние гидроксилсодержащего соинициатора на процесс инициирования и молекулярно-массовые характеристики поли(D,L-лактида), с целью повышения контроля над полимеризацией за счет более быстрого формирования алкоксида циркония.

3.7.2. Влияние концентрации $Zr(acac)_4$ и соинициатора 1,12-додекандиола на молекулярно-массовые характеристики синтезированного поли(D,L-лактида)

В качестве соинициатора выбран 1,12-додекандиол, ранее неоднократно применявшийся в полимеризации лактида, инициированной $Sn(Oct)_2$ [221]. Эксперименты проводили при 160 °С в течение 3 ч при $[M]/[I] = 100, 200, 1000$ и 2000, варьируя соотношение $[co-I]/[I]$ от 0,1 до 100 (табл. 3.11).

Таблица 3.11 – Влияние концентрации $Zr(acac)_4$ и соинициатора 1,12-додекандиола на молекулярно-массовое распределение поли(D,L-лактида). Температура полимеризации 160 °С, время полимеризации 3 часа.

Образец	¹ $[M]/[I]$	² $[co-I]/[I]$	α	M_n расч., кДа	M_n эксп., кДа (ЯМР)	M_n , кДа (ГПХ)	Д
2DL5	2000	1	0,97	288	-	92	1,84
2DL6		2	0,96	144	83	52	1,94
2DL7	1000	1	0,96	144	81	51	1,93
2DL8		5	0,96	29	27	31	1,57
2DL9		10	0,96	14	14,0	14	1,59
2DL10		100	0,96	1,4	1,4	2,2	1,29
2DL11	200	0,2	0,96	144	45	31	1,73
2DL12		1	0,97	29	24	22	1,61
2DL13		2	0,97	14,4	14,0	15	1,53
2DL14		20	0,97	1,4	1,4	2,2	1,43

2DL15	100	0,1	0,96	144	31	21	1,88
2DL16		0,5	0,97	29	21,4	17	1,65
2DL17		1	0,96	14	13,1	14	1,56
2DL18		10	0,97	1,4	1,4	2,3	1,37

¹[M]/[I] – мольное соотношение D,L-лактида и Zr(асас)₄, ²[со-I]/[I] – мольное соотношение 1,12-додекандиола и Zr(асас)₄

Подробно рассмотрим серию 2DL11–14 при [M]/[I] = 200. При низком соотношении [со-I]/[I] = 0,2 $M_{n \text{ эксп.}}$ составляет 45 кДа, что значительно ниже расчетного значения 144 кДа, и полимеризация протекает аналогично синтезу без введения соинициатора (образец 2DL3 в табл. 3.10). При эквимольном соотношении [со-I]/[I] = 1 значение $M_{n \text{ эксп.}}$ составляет 24 кДа и приближается к расчетному (29 кДа), что согласуется с увеличением вклада инициирования полимеризации при взаимодействии Zr(асас)₄ с гидроксильными группами соинициатора. Дальнейшее увеличение [со-I]/[I] до 2 и 20 обеспечивает практически полное совпадение экспериментальных и расчетных значений M_n , составляющих 14,0 и 1,4 кДа соответственно, что свидетельствует о возможности регулирования молекулярной массы путем изменения соотношения реагентов. Увеличение [со-I]/[I] также сопровождается снижением индекса дисперсности (с 1,73 для 2DL11 до 1,43 для 2DL14), согласуясь с увеличением доли образующихся активных центров при взаимодействии Zr(асас)₄ с гидроксильными группами соинициатора [124]. Значительный избыток соинициатора приводит к активации Zr(асас)₄ практически только молекулами спирта, что согласуется с уменьшением интенсивности сигналов «e» (CH₃-группы депротонированного лактида) на ЯМР-спектрах (рисунок 3.19).

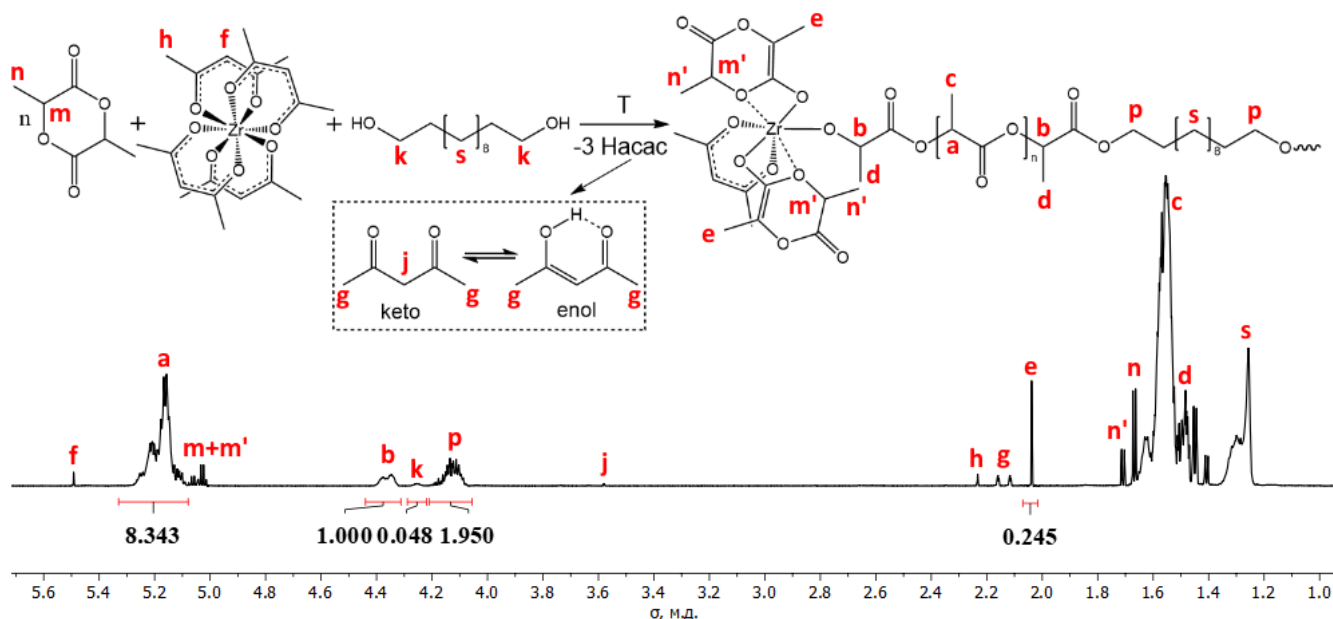


Рисунок 3.19 – ^1H ЯМР-спектр поли(D,L-лактида), синтезированного в присутствии 1,12-додекандиола (образец 2DL14).

При концентрациях соинициатора, значительно превышающих концентрацию инициатора, этот сигнал не исчезает полностью из-за наличия депротонированного лактида в качестве лиганда на атоме циркония. Например, для образца 2DL11 ($[\text{со-I}]:[\text{I}] = 0,2$) на каждую растущую цепь приходится в среднем 2,7 молекулы депротонированного лактида, в то время как для 2DL14 ($[\text{со-I}]:[\text{I}] = 20$) это значение уменьшается до 0,08. На ЯМР-спектрах также наблюдаются сигналы «р», соответствующие метиленовым протонам 1,12-додекандиола, расположенным рядом с гидроксильными группами, участвовавшими в инициировании полимеризации, и сигналы «k», относящиеся к соответствующим метиленовым протонам соседних гидроксильных групп, не участвовавших в инициировании полимеризации. Для образца 2DL14 конверсия OH-групп составила ~95 %, для остальных образцов близка к 100 %, указывая на бифункциональный характер инициирования. Аналогичные зависимости наблюдаются и при остальных соотношениях $[\text{M}]/[\text{I}] = 100$ и 1000 (таблица 3.11).

Установленная зависимость степени контроля молекулярной массы от целевой степени полимеризации согласуется с литературными данными для полимеризации лактида в присутствии гидроксилсодержащих инициаторов. В работе Крихельдорф и соавт. при полимеризации L-лактида в расплаве,

инициированной $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ было показано, что при отношении лактид/гидроксилсодержащий соинициатор до примерно 200 экспериментальные значения M_n достаточно хорошо соответствуют расчетным. При дальнейшем увеличении данного отношения экспериментальная молекулярная масса все сильнее отклонялась от расчетной [222]. Таким образом, установленное в настоящей работе снижение степени контроля при высоких значениях $[\text{M}]/[\text{co-I}]$ не является особенностью исключительно системы на основе $\text{Zr}(\text{асас})_4$ и отражает общее увеличение роли побочных процессов при синтезе полилактидов с высокой целевой степенью полимеризации.

Таким образом, введение 1,12-додекандиола в качестве соинициатора существенно повышает степень контроля полимеризации D,L-лактида, инициированной $\text{Zr}(\text{асас})_4$. Увеличение соотношения $[\text{co-I}]/[\text{I}]$ способствует более эффективному инициированию и снижению дисперсности полимера. При невысоких целевых молекулярных массах ($M_n < 60$ кДа) увеличение $[\text{co-I}]/[\text{I}]$ до 2 и выше обеспечивает хорошее согласование расчетных и экспериментальных значений M_n (рисунок 3.20).

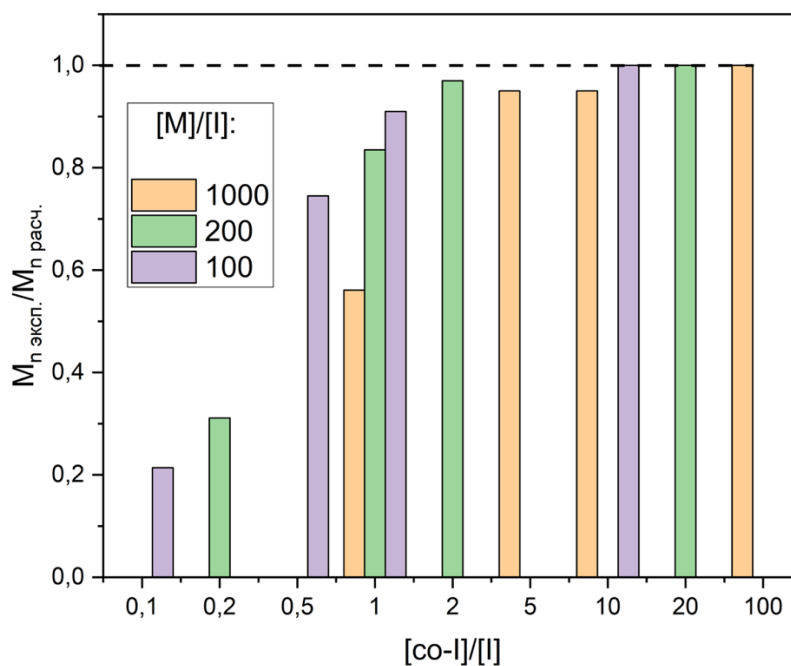


Рисунок 3.20 – Отношение $M_{n \text{ эксп.}}/M_{n \text{ расч.}}$ при различных соотношениях $[\text{co-I}]/[\text{I}]$ (0,1–100) и $[\text{M}]/[\text{I}] = 100, 200, 1000$.

Вместе с тем степень контроля определяется не только соотношением $[\text{со-I}]/[\text{I}]$, но и отношением $[\text{M}]/[\text{со-I}]$, задающим целевую степень полимеризации. При высоких целевых степенях полимеризации влияние побочных процессов возрастает, вследствие чего экспериментальные значения M_n остаются ниже расчетных.

Помимо соотношения компонентов реакционной системы, существенное влияние на молекулярно-массовое распределение поли(D,L-лактида) оказывает температура полимеризации, определяющая соотношение скоростей основной реакции и побочных процессов. Поэтому на следующем этапе было исследовано влияние температуры при фиксированных соотношениях мономера, инициатора и соинициатора.

3.7.3. Влияние температуры полимеризации на молекулярно-массовые характеристики синтезированного поли(D,L-лактида)

Влияние температуры исследовали в интервале 130–200 °С при соотношениях $[\text{M}]:[\text{I}]:[\text{со-I}] = 200:1:1$ и $1000:1:1$, время реакции – 3 ч (табл. 3.12).

Таблица 3.12 – Влияние температуры полимеризации на молекулярно-массовые характеристики поли(D,L-лактида). Время полимеризации 3 часа.

Образец	¹ [M]/[I]	² [co-I]/[I]	T, °C	α	M _n расч., кДа	M _n факт., кДа (ЯМР)	M _n , кДа (ГПХ)	Đ
2DL19	1000	1	130	0,97	144	103	88	1,66
2DL20			140	0,97		98	78	1,67
2DL21			160	0,96		81	51	1,93
2DL22	200		130	0,98	28,8	28	36	1,54
2DL23			140	0,97		30	32	1,60

2DL24			160	0,97		24	22	1,61
2DL25			180	0,96		23	19	1,66
2DL26			200	0,95		21	17	1,66

¹[M]/[I] – мольное соотношение D,L-лактида и ацетилацетоната циркония, ²[co-I]/[I] – мольное соотношение соинициатора 1,12-додекандиола и инициатора ацетилацетоната циркония

Анализ данных таблицы 3.12 показывает, что повышение температуры полимеризации сопровождается снижением M_n поли(D,L-лактида). Так, при соотношении [M]:[I]:[co-I] = 1000:1:1 увеличение температуры от 130 до 160 °C приводит к снижению M_n с 103 до 81 кДа, при этом расчетное значение 144 кДа не достигается даже при 130 °C. При соотношении [M]:[I]:[co-I] = 200:1:1 экспериментальные значения M_n наиболее близки к расчетным в диапазоне 130–140 °C. Повышение температуры до 160–200 °C сопровождается уменьшением M_n . При этом дисперсность полимеров остается умеренной и не превышает 1,66.

Одной из основных причин наблюдаемого расхождения между расчетной и экспериментальной молекулярной массой при увеличении температуры полимеризации является увеличение вклада побочных реакций переэтерификации и термодеструкции [124]. Для полимеризации лактида в расплаве, инициированной 2-этилгексаноатом олова, показано, что реакции обмена протекают уже при сравнительно низких температурах, причем их интенсивность существенно возрастает с ростом температуры процесса [223–225]. Хотя указанные результаты получены для оловосодержащих каталитических систем и не могут быть непосредственно перенесены на $Zr(acac)_4$, они демонстрируют общую чувствительность полимеризации лактида в расплаве к побочным реакциям при повышенных температурах.

Таким образом, температура полимеризации оказывает существенное влияние на молекулярно-массовые характеристики поли(D,L-лактида), синтезируемого в присутствии $Zr(acac)_4$ и 1,12-додекандиола. Наиболее близкое соответствие экспериментальной и расчетной M_n наблюдается при 130–140 °C. Повышение температуры до 160–200 °C сопровождается увеличением

расхождения между этими значениями, что связано с возрастанием вклада побочных процессов.

ВЫВОДЫ

1. Впервые методом дифференциальной сканирующей калориметрии в изотермическом и динамическом режиме исследована кинетика расплавной полимеризации лактида, инициированной ацетилацетонатом циркония. Показано, что пассивация ДСК чашки поли(*n*-ксилиленом) предотвращает побочные взаимодействия мономера с ее поверхностью и обеспечивает получение более точных экспериментальных данных.

2. Безмодельным изоконверсионным дифференциальным методом Фридмана установлено, что эффективная энергия активации E_{α} полимеризации L-лактида, инициированной $Zr(acac)_4$ увеличивается с ростом степени конверсии от 60 до 75 кДж/моль. Это указывает на сложный многоступенчатый характер процесса.

3. На основе кинетического компенсационного эффекта определена функция модели реакции $f(\alpha)$. Ее вид соответствует сигмоидальной форме и описывается кинетической моделью Камала с параметрами модели $n = 1$, $m = 0,5$ и $B = 0$.

4. Предложена упрощенная двухстадийная "кинетическая" модель, учитывающая необратимую реакцию инициирования и обратимую реакцию роста цепи и объясняющую установленные экспериментально закономерности реакции.

5. Для предложенной модели рассчитаны значения констант скорости и энергии активации реакции инициирования: $k_i \approx 8,0 \cdot 10^{-3} c^{-1}$, $E_i \approx 57$ кДж/моль и реакции роста цепи $k_p \approx 8,0 \cdot 10^{-1} c^{-1}$, $E_p \approx 77$ кДж/моль. Таким образом, впервые установлено, что именно стадия образования активных центров лимитирует начальный этап полимеризации и во многом определяет сигмоидальный характер кинетики полимеризации.

6. Установлено, что варьирование соотношения $[M]:[I]$ от 100 до 2000 позволяет синтезировать поли(D,L-лактид) в расплаве с получением полимера среднечисленной молекулярной массы M_n от 30 до 121 кДа при времени реакции 3 ч. Однако медленная активация молекулами мономера не обеспечивает эффективного контроля над молекулярно-массовыми характеристиками синтезируемого полимера.

7. Впервые предложено применение 1,12-додекандиола в качестве соинициатора, что позволило значительно повысить контроль молекулярной массы за счет активации $Zr(acac)_4$ преимущественно молекулами спирта, а не мономера. При этом молекулярная масса синтезируемого полимера определяется соотношением $[M]:[co-I]$. Показано, что для эффективного контроля молекулярной массы соотношение $[co-I]:[I]$ должно быть не менее 2, тогда расхождение между экспериментальной и расчетной молекулярной массой не превышает 5%.

8. Показано, что снижение температуры полимеризации с 200 до 130 °С приводит к снижению индекса дисперсности $\bar{M}_w/\bar{M}_n$ синтезируемого полимера вследствие уменьшения интенсивности побочной реакции перезетерификации, который достигает 1,5-1,6 в температурном диапазоне 130-140 °С.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю, канд. физ.-мат. наук Седушу Никите Геннадьевичу, за научное руководство, всестороннюю поддержку на всех этапах выполнения диссертационной работы, ценные советы и помощь в планировании исследований, обсуждении полученных результатов и подготовке диссертации. Особую благодарность автор выражает главному научному сотруднику проф. член.-корр. Чвалуну Сергею Николаевичу за научную поддержку работы, ценные обсуждения полученных результатов и помощь в развитии направления исследований. Автор также выражает благодарность Стрельцову Дмитрию Ростиславовичу за обучение методам кинетического анализа, ценные консультации и помощь в интерпретации экспериментальных данных. Дмитриякову Петру Владимировичу за помощь в проведении экспериментальных исследований методом дифференциальной сканирующей калориметрии и обсуждении полученных результатов. Несмелову Александру Александровичу за помощь в нанесении покрытий поли(*n*-ксилилена) на поверхность алюминиевых ДСК-чашек и подготовке образцов для проведения исследований. Малахову Сергею Николаевичу за проведение исследований поверхности алюминиевых ДСК-чашек методом ИК-спектроскопии и помощь в анализе полученных результатов. Бозину Тимуру Николаевичу за проведение исследований методом ЯМР-спектроскопии и помощь в интерпретации полученных спектров.

Автор также выражает искреннюю благодарность всем коллегам Института синтетических полимерных материалов им. Н. С. Ениколопова РАН и Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» за помощь в проведении исследований, ценные научные обсуждения, поддержку и создание благоприятной рабочей атмосферы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ПКЛ – поли(ε-капролактон)

ПДЛА – поли(D-лактид)

ПДЛЛА – поли(D,L-лактид)

ПЛА – полилактид

ПЛЛА – поли(L-лактид)

ПЛГА – поли(лактид-со-гликолид)

ПЛКЛ – поли(лактид-со-ε-капролактона)

ПЭЭК – полиэфирэфиркетон

СВМПЭ – сверхвысокомолекулярный полиэтилен

ПТФЭ – политетрафторэтилен

ПАВ – поверхностно-активное вещество

DBU – 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

TBD – 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен

NHC – N-гетероциклические карбены

TUC – Катализатор Такемото

Sn(Oct)₂ – 2-этилгексаноат олова(II)

Zr(acac)₄ – ацетилацетонат циркония(IV)

ГПХ – гель-проникающая хроматография

ДСК – дифференциально-сканирующая калориметрия

НПВО-ИК – инфракрасная спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения

ГХ-МС – газовая хромато-масс-спектрометрия

ТГА – термогравиметрический анализ

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

OFW – метод Одзавы–Флинна–Уолла

KAS – метод Киссинджера–Акахиры–Суносе

EPR – эффект повышенной проницаемости и удерживания

ГМБ – гексаметилбензол

КР – комбинационное рассеяние

СК – стереокомплекс

ASTM – Американское общество по испытаниям и материалам

ICTAC – Международная конфедерация по термическому анализу и калориметрии

NIST – Национальный институт стандартов и технологий США

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elmowafy, E. M. Biocompatibility, biodegradation and biomedical applications of poly(lactic acid)/poly(lactic-co-glycolic acid) micro and nanoparticles / E. M. Elmowafy, M. Tiboni, M. E. Soliman // Journal of Pharmaceutical Investigation. – 2019. – Vol. 49. – № 4. – P. 347–380.
2. An Antibacterial-Loaded PLA 3D-Printed Model for Temporary Prosthesis in Arthroplasty Infections: Evaluation of the Impact of Layer Thickness on the Mechanical Strength of a Construct and Drug Release / C. Tamarit-Martínez, L. Bernat-Just, C. Bueno-López [et al.] // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16. – № 9. – P. 1151.
3. Fabrication and surface modification of poly lactic acid (PLA) scaffolds with epidermal growth factor for neural tissue engineering / T. Haddad, S. Noel, B. Liberelle [et al.] // Biomatter. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. e1231276.
4. Garcia, A. Lag-screw fixation / A. Garcia, F. A. Suarez // AO Surgery Reference : [сайт] / AO Foundation. – URL: <https://surgeryreference.aofoundation.org/orthopedic-trauma/adult-trauma/hand-proximal-phalanges/distal-articular-complete/lag-screw-fixation> (дата обращения: 24.09.2026). – Текст. Изображение : электронные.
5. Development of Polymer/Nanoceramic Composite Material with Potential Application in Biomedical Engineering / D. V. Santos, A. P. M. Casadei, R. V. Pereira [et al.] // Materials Science Forum. – 2012. – Vol. 727-728. – P. 1142–1146.
6. Effect of n-HA with different surface-modified on the properties of n-HA/PLGA composite / J. Liuyun, X. Chengdong, C. Dongliang [et al.] // Applied Surface Science. – 2012. – Vol. 259. – P. 72–78.
7. Biomedical titanium alloys with Young's moduli close to that of cortical bone / M. Niinomi, Y. Liu, M. Nakai [et al.] // Regenerative Biomaterials. – 2016. – Vol. 3. – № 3. – P. 173–185.

8. Manufacturing and characterization of plates for fracture fixation of bone with biocomposites of poly (lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) with calcium phosphates bioceramics / T. M. B. K. Dos Santos, C. Merlini, Á. Aragonés, M. C. Fredel // *Materials Science and Engineering: C*. – 2019. – Vol. 103. – P. 109728.
9. Agrawal, C. M. Fabrication and Characterization of PLA-PGA Orthopedic Implants / C. M. Agrawal, G. G. Niederauer, K. A. Athanasiou // *Tissue Engineering*. – 1995. – Vol. 1. – № 3. – P. 241–252.
10. 3D Printing Custom Bioactive and Absorbable Surgical Screws, Pins, and Bone Plates for Localized Drug Delivery / K. Tappa, U. Jammalamadaka, J. A. Weisman [et al.] // *Journal of Functional Biomaterials*. – 2019. – Vol. 10. – № 2. – P. 17.
11. VSP PEEK Cranial Implant. FDA 510(k) Premarket Notification K231834 – Текст: электронный // U.S. Food and Drug Administration : [сайт]. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/K231834.pdf (дата обращения: 20.03.2026).
12. Strycker, M. L. Biodegradable internal fixation / M. L. Strycker // *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. – 1995. – Vol. 34. – № 1. – P. 82–88.
13. Preliminary results of an absorbable interference screw / F. A. Barber, B. F. Elrod, D. A. McGuire, L. E. Paulos // *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. – 1995. – Vol. 11. – № 5. – P. 537–548.
14. Ankle Fractures Treated Using Biodegradable Internal Fixation: / O. Böstman, E. Hienonen, S. Vainionpää [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1989. – Vol. 238. – P. 195–203.
15. Casteleyn, P. Biodegradable rods versus Kirschner wire fixation of wrist fractures. A randomised trial / P. Casteleyn, F. Handelberg, P. Haentjens // *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*. – 1992. – Vol. 74-B. – № 6. – P. 858–861.
16. Hope, P. G. Biodegradable pin fixation of elbow fractures in children. A randomised trial / P. G. Hope, D. M. Williamson, C. J. Coates, W. G. Cole // *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. – 1991. – Vol. 73-B, № 6. – P. 965–968.

17. Properties and medical applications of polylactic acid: A review / K. Hamad, M. Kaseem, H. W. Yang [et al.] // *Express Polymer Letters*. – 2015. – Vol. 9. – № 5. – P. 435–455.
18. Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) // *CD Bioparticles* : [сайт]. – URL: <https://www.cd-bioparticles.com/product/poly-lactic-co-glycolic-acid-plga-list-214.html> (дата обращения: 24.09.2026). – Текст. Изображение : электронные.
19. Pandita, D. Hybrid poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: design and delivery prospectives / D. Pandita, S. Kumar, V. Lather // *Drug Discovery Today*. – 2015. – Vol. 20. – № 1. – P. 95–104.
20. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications / F. Danhier, E. Ansorena, J. M. Silva [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2012. – Vol. 161. – № 2. – P. 505–522.
21. Yoo, J. Phenomenology of the Initial Burst Release of Drugs from PLGA Microparticles / J. Yoo, Y.-Y. Won // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2020. – Vol. 6. – № 11. – P. 6053–6062.
22. Makadia, H. K. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier / H. K. Makadia, S. J. Siegel // *Polymers*. – 2011. – Vol. 3. – № 3. – P. 1377–1397.
23. Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release / N. Kamaly, B. Yameen, J. Wu, O. C. Farokhzad // *Chemical Reviews*. – 2016. – Vol. 116. – № 4. – P. 2602–2663.
24. Jain, R. K. Transport of Molecules, Particles, and Cells in Solid Tumors / R. K. Jain // *Annual Review of Biomedical Engineering*. – 1999. – Vol. 1. – № 1. – P. 241–263.
25. Regulation of transport pathways in tumor vessels: Role of tumor type and microenvironment / S. K. Hobbs, W. L. Monsky, F. Yuan [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1998. – Vol. 95. – № 8. – P. 4607–4612.

26. Acharya, S. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect / S. Acharya, S. K. Sahoo // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2011. – Vol. 63. – № 3. – P. 170–183.
27. Active Targeting Strategies Using Biological Ligands for Nanoparticle Drug Delivery Systems / J. Yoo, C. Park, G. Yi [et al.] // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11. – № 5. – P. 640.
28. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement / H. Fessi, F. Puisieux, J. Ph. Devissaguet [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1989. – Vol. 55. – № 1. – P. R1-R4.
29. Bilati, U. Nanoprecipitation versus emulsion-based techniques for the encapsulation of proteins into biodegradable nanoparticles and process-related stability issues / U. Bilati, E. Allémann, E. Doelker // *AAPS PharmSciTech*. – 2005. – Vol. 6. – № 4. – P. E594-E604.
30. Systemic delivery to central nervous system by engineered PLGA nanoparticles / Q. Cai, L. Wang, G. Deng [et al.] // *American Journal of Translational Research*. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 749–764.
31. Biodegradable PLGA nanoparticles loaded with hydrophobic drugs: confocal Raman microspectroscopic characterization / H. Yan, Y.-F. Hou, P.-F. Niu [et al.] // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2015. – Vol. 3. – № 18. – P. 3677–3680.
32. Anti-inflammation and anti-fibrosis with PEGylated, apigenin loaded PLGA nanoparticles in chronic pancreatitis disease / W. Feng, H. Guo, T. Xue [et al.] // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 102. – P. 83628–83635.
33. Mohammadi-Samani, S. PLGA micro and nanoparticles in delivery of peptides and proteins; problems and approaches / S. Mohammadi-Samani, B. Taghipour // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2015. – Vol. 20. – № 4. – P. 385–393.

34. PLGA Nanoparticles and Their Versatile Role in Anticancer Drug Delivery / I. Khan, A. Gothwal, A. K. Sharma [et al.] // *Critical ReviewsTM in Therapeutic Drug Carrier Systems*. – 2016. – Vol. 33. – № 2. – P. 159–193.
35. Synthesis and Assembly of Click-Nucleic-Acid-Containing PEG – PLGA Nanoparticles for DNA Delivery / A. Harguindey, D. W. Domaille, B. D. Fairbanks [et al.] // *Advanced Materials*. – 2017. – Vol. 29. – № 24. – P. 1700743.
36. Customizing poly(lactic-co-glycolic acid) particles for biomedical applications / E. Swider, O. Koshkina, J. Tel [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2018. – Vol. 73. – P. 38–51.
37. PLGA-based nanoparticles: A new paradigm in biomedical applications / S. Sharma, A. Parmar, S. Kori, R. Sandhir // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2016. – Vol. 80. – P. 30–40.
38. The Design of Poly(lactide-co-glycolide) Nanocarriers for Medical Applications / D. Essa, P. P. D. Kondiah, Y. E. Choonara, V. Pillay // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 48.
39. An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering / P. Gentile, V. Chiono, I. Carmagnola, P. Hatton // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – Vol. 15. – № 3. – P. 3640–3659.
40. Fernández, J. Synthesis, structure and properties of poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) statistical copolymers / J. Fernández, A. Etxeberria, J.-R. Sarasua // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2012. – Vol. 9. – P. 100–112.
41. Polymeric scaffolds in tissue engineering: a literature review / M. Jafari, Z. Paknejad, M. R. Rad [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2017. – Vol. 105. – № 2. – P. 431–459.

42. Functionalised-biomatrix for wound healing and cutaneous regeneration: future impactful medical products in clinical translation and precision medicine / N. I. M. Fadilah, S. M. Riha, Z. Mazlan [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1160577.
43. Temenoff, J. S. Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage / J. S. Temenoff, A. G. Mikos // *Biomaterials*. – 2000. – Vol. 21. – № 5. – P. 431–440.
44. Mechanical performance of 3D printed polylactide during degradation / A. Moetazedian, A. Gleadall, X. Han [et al.] // *Additive Manufacturing*. – 2021. – Vol. 38. – P. 101764.
45. Tümer, E. H. Extrusion-Based 3D Printing Applications of PLA Composites: A Review / E. H. Tümer, H. Y. Erbil // *Coatings*. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 390.
46. 3D printed PCL scaffold reinforced with continuous biodegradable fiber yarn: A study on mechanical and cell viability properties / S. K. Hedayati, A. H. Behraves, S. Hasannia [et al.] // *Polymer Testing*. – 2020. – Vol. 83. – P. 106347.
47. In vitro degradation behaviour of hybrid electrospun scaffolds of polycaprolactone and strontium-containing hydroxyapatite microparticles / E. V. Melnik, S. N. Shkarina, S. I. Ivlev [et al.] // *Polymer Degradation and Stability*. – 2019. – Vol. 167. – P. 21–32.
48. Fabrication of 3D hybrid scaffold by combination technique of electrospinning-like and freeze-drying to create mechanotransduction signals and mimic extracellular matrix function of skin / A. Izadyari Aghmiuni, S. Heidari Keshel, F. Sefat, A. AkbarzadehKhiyavi // *Materials Science and Engineering: C*. – 2021. – Vol. 120. – P. 111752.
49. Hemamalini, T. Comprehensive review on electrospinning of starch polymer for biomedical applications / T. Hemamalini, V. R. Giri Dev // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2018. – Vol. 106. – P. 712–718.

50. Recent advances in 3D-printed polylactide and polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering applications / Z. U. Arif, M. Y. Khalid, R. Noroozi [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2022. – Vol. 218. – P. 930–968.
51. Hybrid scaffolds based on PLGA and silk for bone tissue engineering: Hybrid scaffolds based on PLGA and silk for bone tissue engineering / F. A. Sheikh, H. W. Ju, B. M. Moon [et al.] // Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. – 2016. – Vol. 10. – № 3. – P. 209–221.
52. Permeable guidance channels containing microfilament scaffolds enhance axon growth and maturation / J. Cai, X. Peng, K. D. Nelson [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2005. – Vol. 75A. – № 2. – P. 374–386.
53. Repair of Achilles tendon defect with autologous ASCs engineered tendon in a rabbit model / D. Deng, W. Wang, B. Wang [et al.] // Biomaterials. – 2014. – Vol. 35. – № 31. – P. 8801–8809.
54. Mechanism research on a bioactive resveratrol–PLA–gelatin porous nano-scaffold in promoting the repair of cartilage defect / F. Yu, M. Li, Z. Yuan [et al.] // International Journal of Nanomedicine. – 2018. – Vol. Volume 13. – P. 7845–7858.
55. Lactic Acid Production to Purification: A Review / A. Komesu, J. A. R. de Oliveira, L. H. da Silva Martins [et al.] // BioResources. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 4364–4383.
56. Lactide Synthesis and Chirality Control for Polylactic acid Production / P. Van Wouwe, M. Dusselier, E. Vanleeuw, B. Sels // ChemSusChem. – 2016. – Vol. 9. – № 9. – P. 907–921.
57. Stanford, M. J. Stereocontrolled ring-opening polymerisation of lactide / M. J. Stanford, A. P. Dove // Chem. Soc. Rev. – 2010. – Vol. 39. – № 2. – P. 486–494.

58. Gadomska-Gajadur, A. Biocompatible Catalysts for Lactide Polymerization—Catalyst Activity, Racemization Effect, and Optimization of the Polymerization Based On Design of Experiments / A. Gadomska-Gajadur, P. Ruśkowski // *Organic Process Research & Development*. – 2020. – Vol. 24. – № 8. – P. 1435–1442.
59. Di Lorenzo, M. L. Influence of α' -/ α -crystal polymorphism on properties of poly(l -lactic acid) / M. L. Di Lorenzo, R. Androsch // *Polymer International*. – 2019. – Vol. 68. – № 3. – P. 320–334.
60. Abdullah, K. K. Enhancing Crystallinity of Electrospun Polylactic Acid Fibers: Insights into Formation Mechanisms and Property Modulation – A Review / K. K. Abdullah, K. Molnár // *Macromolecular Materials and Engineering*. – 2026. – Vol. 311. – № 2. – P. e00368.
61. Pan, P. Polymorphism and isomorphism in biodegradable polyesters / P. Pan, Y. Inoue // *Progress in Polymer Science*. – 2009. – Vol. 34. – № 7. – P. 605–640.
62. Lactide: Production Routes, Properties, and Applications / B. L. C. Cunha, J. O. Bahú, L. F. Xavier [et al.] // *Bioengineering*. – 2022. – Vol. 9. – № 4. – P. 164.
63. Equilibrium Melting Temperature of Polymorphic Poly(l-lactide) and Its Supercooling Dependence on Growth Kinetics / R.-C. Zhang, D. Sun, A. Lu [et al.] // *Polymers*. – 2017. – Vol. 9. – № 11. – P. 625.
64. Disorder-to-Order Phase Transition and Multiple Melting Behavior of Poly(l -lactide) Investigated by Simultaneous Measurements of WAXD and DSC / J. Zhang, K. Tashiro, H. Tsuji, A. J. Domb // *Macromolecules*. – 2008. – Vol. 41. – № 4. – P. 1352–1357.
65. Effect of crystallization temperature on crystal modifications and crystallization kinetics of poly(L -lactide) / P. Pan, B. Zhu, W. Kai [et al.] // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2008. – Vol. 107. – № 1. – P. 54–62.
66. Crystallization and Melting Behavior of Poly (l -lactic Acid) / T. Kawai, N. Rahman, G. Matsuba [et al.] // *Macromolecules*. – 2007. – Vol. 40. – № 26. – P. 9463–9469.

67. Eling, B. Biodegradable materials of poly(l-lactic acid): 1. Melt-spun and solution-spun fibres / B. Eling, S. Gogolewski, A. J. Pennings // *Polymer*. – 1982. – Vol. 23. – № 11. – P. 1587–1593.
68. Crystal structure, conformation and morphology of solution-spun poly(L-lactide) fibers / W. Hoogsteen, A. R. Postema, A. J. Pennings [et al.] // *Macromolecules*. – 1990. – Vol. 23. – № 2. – P. 634–642.
69. The frustrated structure of poly(l -lactide) / J. Puiggali, Y. Ikada, H. Tsuji [et al.] // *Polymer*. – 2000. – Vol. 41. – № 25. – P. 8921–8930.
70. Tsuji, H. Poly(lactide) Stereocomplexes: Formation, Structure, Properties, Degradation, and Applications / H. Tsuji // *Macromolecular Bioscience*. – 2005. – Vol. 5. – № 7. – P. 569–597.
71. Crystallization and Melting Behavior of Polylactides / J.-R. Sarasua, R. E. Prud'homme, M. Wisniewski [et al.] // *Macromolecules*. – 1998. – Vol. 31. – № 12. – P. 3895–3905.
72. Lee, S. J. Piezoelectric properties of electrospun poly(l-lactic acid) nanofiber web / S. J. Lee, A. P. Arun, K. J. Kim // *Materials Letters*. – 2015. – Vol. 148. – P. 58–62.
73. Epitaxial crystallization and crystalline polymorphism of polylactides / L. Cartier, T. Okihara, Y. Ikada [et al.] // *Polymer*. – 2000. – Vol. 41. – № 25. – P. 8909–8919.
74. Tsuji, H. Poly(lactic acid) stereocomplexes: A decade of progress / H. Tsuji // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – Vol. 107. – P. 97–135.
75. Androsch, R. Melting of Conformationally Disordered Crystals (α' -Phase) of Poly(l -lactic acid) / R. Androsch, C. Schick, M. L. Di Lorenzo // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2014. – Vol. 215. – № 11. – P. 1134–1139.
76. Garlotta, D. A Literature Review of Poly(Lactic Acid) / D. Garlotta // *Journal of Polymers and the Environment*. – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 63–84.

77. Differences in the CH₃...OC interactions among poly(l-lactide), poly(l-lactide)/poly(d-lactide) stereocomplex, and poly(3-hydroxybutyrate) studied by infrared spectroscopy / J. Zhang, H. Sato, H. Tsuji [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2005. – Vol. 735-736. – P. 249–257.
78. Chile, L.-E. A Comparison of the Rheological and Mechanical Properties of Isotactic, Syndiotactic, and Heterotactic Poly(lactide) / L.-E. Chile, P. Mehrkhodavandi, S. G. Hatzikiriakos // *Macromolecules*. – 2016. – Vol. 49. – № 3. – P. 909–919.
79. Tsuji, H. Crystallization from the melt of poly(lactide)s with different optical purities and their blends / H. Tsuji, Y. Ikada // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 1996. – Vol. 197. – № 10. – P. 3483–3499.
80. Pretula, J. Polylactides—Methods of synthesis and characterization / J. Pretula, S. Slomkowski, S. Penczek // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – Vol. 107. – P. 3–16.
81. Tsuji, H. Synthesis, properties, and crystallization of the alternating stereocopolymer poly(l-lactic acid-alt-d-lactic acid) [syndiotactic poly(lactic acid)] and its blend with isotactic poly(lactic acid) / H. Tsuji, Y. Arakawa // *Polymer Chemistry*. – 2018. – Vol. 9. – № 18. – P. 2446–2457.
82. Farah, S. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications – A comprehensive review / S. Farah, D. G. Anderson, R. Langer // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – Vol. 107. – P. 367–392.
83. Van De Velde, K. Biopolymers: overview of several properties and consequences on their applications / K. Van De Velde, P. Kiekens // *Polymer Testing*. – 2002. – Vol. 21. – № 4. – P. 433–442.
84. Södergård, A. Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition / A. Södergård, M. Stolt // *Progress in Polymer Science*. – 2002. – Vol. 27. – № 6. – P. 1123–1163.

85. Arbeiter, D. PLLA crystallization kinetics in dependence of molecular weight / D. Arbeiter, N. Grabow, S. Oschatz // *Current Directions in Biomedical Engineering*. – 2022. – Vol. 8. – № 2. – P. 372–375.
86. Gorrasi, G. Hydrolysis and Biodegradation of Poly(lactic acid) / G. Gorrasi, R. Pantani. – Текст : электронный // *Synthesis, Structure and Properties of Poly(lactic acid) : Advances in Polymer Science* / eds. M. L. Di Lorenzo, R. Androsch. – Cham : Springer International Publishing, 2017. – Vol. 279. – P. 119–151. – URL: http://link.springer.com/10.1007/12_2016_12 (дата обращения: 24.10.2024).
87. Lifetime prediction of biodegradable polymers / B. Laycock, M. Nikolić, J. M. Colwell [et al.] // *Progress in Polymer Science*. – 2017. – Vol. 71. – P. 144–189.
88. Saha, S. K. Effects of molecular weight and small amounts of d-lactide units on hydrolytic degradation of poly(l-lactic acid)s / S. K. Saha, H. Tsuji // *Polymer Degradation and Stability*. – 2006. – Vol. 91. – № 8. – P. 1665–1673.
89. Polylactide Perspectives in Biomedicine: From Novel Synthesis to the Application Performance / C. Moya-Lopez, J. González-Fuentes, I. Bravo [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. – № 8. – P. 1673.
90. Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid): size-dependence / I. Grizzi, H. Garreau, S. Li, M. Vert // *Biomaterials*. – 1995. – Vol. 16, № 4. – P. 305–311.
91. Porosity and Pore Size Regulate the Degradation Product Profile of Polylactide / K. Odelius, A. Höglund, S. Kumar [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2011. – Vol. 12. – № 4. – P. 1250–1258.
92. Synthesis and Biological Application of Polylactic Acid / G. Li, M. Zhao, F. Xu [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – № 21. – P. 5023.
93. Kinetics of the hydrolytic degradation of poly(lactic acid) / F. Codari, S. Lazzari, M. Soos [et al.] // *Polymer Degradation and Stability*. – 2012. – Vol. 97. – № 11. – P. 2460–2466.

94. Characterization of a homologous series of d , l -lactic acid oligomers; a mechanistic study on the degradation kinetics in vitro / G. Schliecker, C. Schmidt, S. Fuchs, T. Kissel // *Biomaterials*. – 2003. – Vol. 24. – № 21. – P. 3835–3844.
95. New insights into the hydrolytic degradation of poly(lactic acid): participation of the alcohol terminus / S. J. De Jong, E. R. Arias, D. T. S. Rijkers [et al.] // *Polymer*. – 2001. – Vol. 42. – № 7. – P. 2795–2802.
96. Corneillie, S. PLA architectures: the role of branching / S. Corneillie, M. Smet // *Polymer Chemistry*. – 2015. – Vol. 6. – № 6. – P. 850–867.
97. John, R. P. Fermentative production of lactic acid from biomass: an overview on process developments and future perspectives / R. P. John, K. M. Nampoothiri, A. Pandey // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2007. – Vol. 74. – № 3. – P. 524–534.
98. The basic properties of poly(lactic acid) produced by the direct condensation polymerization of lactic acid / M. Ajioka, K. Enomoto, K. Suzuki, A. Yamaguchi // *Journal of Environmental Polymer Degradation*. – 1995. – Vol. 3. – № 4. – P. 225–234.
99. Solid state polymerization / eds. C. D. Papaspyrides, S. N. Vouyiouka. – Hoboken, N.J : Wiley, 2009. – 1 p.
100. Melt/solid polycondensation of l -lactic acid: an alternative route to poly(l -lactic acid) with high molecular weight / S.-I. Moon, C.-W. Lee, I. Taniguchi [et al.] // *Polymer*. – 2001. – Vol. 42. – № 11. – P. 5059–5062.
101. Auras, R. An Overview of Polylactides as Packaging Materials / R. Auras, B. Harte, S. Selke // *Macromolecular Bioscience*. – 2004. – Vol. 4. – № 9. – P. 835–864.

102. Stridsberg, K. M. Controlled Ring-Opening Polymerization: Polymers with designed Macromolecular Architecture / K. M. Stridsberg, M. Ryner, A.-C. Albertsson. – Текст : электронный // Degradable Aliphatic Polyesters : Advances in Polymer Science / coll. A. Abe [et al.]. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2002. – Vol. 157. – P. 41–65. – URL: https://link.springer.com/10.1007/3-540-45734-8_2 (дата обращения: 14.10.2024).
103. Sipos, L. Living ring-opening polymerization of l,l-lactide initiated with potassium t-butoxide and its 18-crown-6 complex / L. Sipos, M. Zsuga, T. Kelen // Polymer Bulletin. – 1992. – Vol. 27. – № 5. – P. 495–502.
104. Polymerization of lactones, 12. Polymerization of L -dilactide and L,D -dilactide in the presence of potassium methoxide / Z. Jedliński, W. Wałach, P. Kurcok, G. Adamus // Die Makromolekulare Chemie. – 1991. – Vol. 192. – № 9. – P. 2051–2057.
105. Anionic polymerization of d,l-lactide initiated by lithium diisopropylamide / A. Bhaw-Luximon, D. Jhurry, N. Spassky [et al.] // Polymer. – 2001. – Vol. 42. – № 24. – P. 9651–9656.
106. Kricheldorf, H. R. Polylactones, 19. Anionic polymerization of L -lactide in solution / H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders // Die Makromolekulare Chemie. – 1990. – Vol. 191. – № 5. – P. 1057–1066.
107. Controlled Cationic Polymerization of Lactide / D. Bourissou, B. Martin-Vaca, A. Dumitrescu [et al.] // Macromolecules. – 2005. – Vol. 38. – № 24. – P. 9993–9998.
108. Baško, M. Cationic polymerization of L , L -lactide / M. Baško, P. Kubisa // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2010. – Vol. 48. – № 12. – P. 2650–2658.
109. Kricheldorf, H. R. Polylactones, 8. Mechanism of the cationic polymerization of L,L -dilactide / H. R. Kricheldorf, R. Dunsing // Die Makromolekulare Chemie. – 1986. – Vol. 187. – № 7. – P. 1611–1625.

110. Baško, M. Cationic copolymerization of ϵ -caprolactone and L,L -lactide by an activated monomer mechanism / M. Baško, P. Kubisa // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2006. – Vol. 44. – № 24. – P. 7071–7081.
111. Coordination Insertion Mechanism of Ring-Opening Polymerization of Lactide Catalyzed by Stannous Octoate † / W. Rao, C. Cai, J. Tang [et al.] // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2021. – Vol. 39. – № 7. – P. 1965–1974.
112. Kowalski, A. Kinetics and Mechanism of Cyclic Esters Polymerization Initiated with Tin(II) Octoate. 3. Polymerization of 1, 1 -Dilactide / A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek // *Macromolecules*. – 2000. – Vol. 33. – № 20. – P. 7359–7370.
113. Kricheldorf, H. R. Polylactones 48. SnOct 2 -Initiated Polymerizations of Lactide: A Mechanistic Study / H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, A. Stricker // *Macromolecules*. – 2000. – Vol. 33. – № 3. – P. 702–709.
114. Macromolecular engineering of polylactones and polylactides. 4. Mechanism and kinetics of lactide homopolymerization by aluminum isopropoxide / P. Dubois, C. Jacobs, R. Jerome, P. Teyssie // *Macromolecules*. – 1991. – Vol. 24. – № 9. – P. 2266–2270.
115. Zn lactate as initiator of dl-lactide ring opening polymerization and comparison with Sn octoate / G. Schwach, J. Coudane, R. Engel, M. Vert // *Polymer Bulletin*. – 1996. – Vol. 37. – № 6. – P. 771–776.
116. Dobrzynski, P. Initiation process of L -lactide polymerization carried out with zirconium(IV) acetylacetonate / P. Dobrzynski // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2004. – Vol. 42. – № 8. – P. 1886–1900.
117. Kim, Y. Titanium Alkoxides as Initiators for the Controlled Polymerization of Lactide / Y. Kim, G. K. Jnaneshwara, J. G. Verkade // *Inorganic Chemistry*. – 2003. – Vol. 42. – № 5. – P. 1437–1447.
118. Ma, H. Kinetics and Mechanism of l -Lactide Polymerization by Rare Earth Metal Silylamido Complexes: Effect of Alcohol Addition / H. Ma, J. Okuda // *Macromolecules*. – 2005. – Vol. 38. – № 7. – P. 2665–2673.

119. Syntheses, Solid-state Structures and Catalytic Activity of Zinc Carboxylate Complexes in Lactide Polymerization / C. Scheiper, C. Wölper, D. Bläser [et al.] // *Zeitschrift für Naturforschung B.* – 2014. – Vol. 69. – № 11–12. – P. 1365–1374.
120. Hyon, S.-H. Synthesis of polylactides with different molecular weights / S.-H. Hyon, K. Jamshidi, Y. Ikada // *Biomaterials.* – 1997. – Vol. 18. – № 22. – P. 1503–1508.
121. Copolymerization of glycolide and ϵ -caprolactone, 2. Random copolymerization in the presence of tin octoate / M. Bero, B. Czapla, P. Dobrzyński [et al.] // *Macromolecular Chemistry and Physics.* – 1999. – Vol. 200. – № 4. – P. 911–916.
122. Macromolecular Engineering of Polylactones and Polylactides. 19. Kinetics of Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone Initiated with Functional Aluminum Alkoxides / Ph. Dubois, N. Ropson, R. Jérôme, Ph. Teyssié // *Macromolecules.* – 1996. – Vol. 29, № 6. – P. 1965–1975.
123. Living pseudoanionic polymerization of ϵ -caprolactone. Poly(ϵ -caprolactone) free of cyclics and with controlled end groups / A. Duda, Z. Florjanczyk, A. Hofman [et al.] // *Macromolecules.* – 1990. – Vol. 23, № 6. – P. 1640–1646.
124. Stannous octoate-versus zinc-initiated polymerization of racemic lactide: Effects on configurational structures / G. Schwach, J. Coudane, R. Engel, M. Vert // *Polymer Bulletin.* – 1994. – Vol. 32. – № 5–6. – P. 617–623.
125. Kricheldorf, H. R. Poly(lactones). 9. Polymerization mechanism of metal alkoxide initiated polymerizations of lactide and various lactones / H. R. Kricheldorf, M. Berl, N. Scharnagl // *Macromolecules.* – 1988. – Vol. 21, № 2. – P. 286–293.
126. Bero, M. Coordination polymerization of lactides, 5. Influence of lactide structure on the transesterification processes in the copolymerization with ϵ -caprolactone / M. Bero, J. Kasperczyk // *Macromolecular Chemistry and Physics.* – 1996. – Vol. 197. – № 10. – P. 3251–3258.

127. Седуш, Н. Г. Кинетика полимеризации лактида и гликолида, свойства и биомедицинские применения полученных полимеров / Н. Г. Седуш. – Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 2015.
128. Characterization of Low-Molecular-Weight PLA using HPLC / F. Codari, D. Moscatelli, G. Storti, M. Morbidelli // *Macromolecular Materials and Engineering*. – 2010. – Vol. 295. – № 1. – P. 58–66.
129. Korhonen, H. Synthesis of polylactides in the presence of co-initiators with different numbers of hydroxyl groups / H. Korhonen, A. Helminen, J. V. Seppälä // *Polymer*. – 2001. – Vol. 42. – № 18. – P. 7541–7549.
130. Ibrahim, N. High molecular weight of polylactic acid (PLA): A Review on the effect of initiator / N. Ibrahim. – Текст : электронный // *Malaysian Journal of Chemical Engineering and Technology*. – 2021. – Vol. 4. – № 1. – URL: <https://ir.uitm.edu.my/id/eprint/48969/1/48969.pdf> (дата обращения: 30.09.2024).
131. Slomkowski, S. Polylactides—an overview / S. Slomkowski, S. Penczek, A. Duda // *Polymers for Advanced Technologies*. – 2014. – Vol. 25. – № 5. – P. 436–447.
132. Gilding, D. K. Biodegradable polymers for use in surgery—polyglycolic/poly(lactic acid) homo- and copolymers: 1 / D. K. Gilding, A. M. Reed // *Polymer*. – 1979. – Vol. 20. – № 12. – P. 1459–1464.
133. Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use / M. C. Tanzi, P. Verderio, M. G. Lampugnani [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 1994. – Vol. 5. – № 6–7. – P. 393–396.
134. Foreign Body Reaction to Neural Implants: A Comparative Study of Polymer Toxicity and Tissue Response / C. Makievskaia, A. Brezgunova, N. Andrianova [et al.] // *Biosensors*. – 2025. – Vol. 15. – № 9. – P. 599.
135. More about the polymerization of lactides in the presence of stannous octoate / G. Schwach, J. Coudane, R. Engel, M. Vert // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 1997. – Vol. 35. – № 16. – P. 3431–3440.

136. Comparative in vitro Cytotoxicity Toward Human Osteoprogenitor Cells of Polycaprolactones Synthesized from Various Metallic Initiators / M. Schappacher, M. Le Hellaye, R. Bareille [et al.] // *Macromolecular Bioscience*. – 2010. – Vol. 10. – № 1. – P. 60–67.
137. Calcium methoxide initiated ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone and L-lactide / Z. Zhong, M. J. K. Ankoné, P. J. Dijkstra [et al.] // *Polymer Bulletin*. – 2001. – Vol. 46. – № 1. – P. 51–57.
138. Clegg, W. Redetermination of the structure of tetrakis(acetylacetonato)zirconium(IV) / W. Clegg // *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. – 1987. – Vol. 43. – № 4. – P. 789–791.
139. Silverton, J. V. Stereochemistry of Discrete Eight-Coordination. II. The Crystal and Molecular Structure of Zirconium(IV) Acetylacetonate / J. V. Silverton, J. L. Hoard // *Inorganic Chemistry*. – 1963. – Vol. 2, № 2. – P. 243–249.
140. Zirconium (IV) Acetylacetonate: Ring-Opening Initiator Mediating One-Step Synthesis of Biodegradable Polyacids / P. Dobrzyński, M. Pastusiak, J. Jaworska [et al.] // *Advances in Polymer Technology*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–10.
141. Dobrzynski, P. Mechanism of ϵ -caprolactone polymerization and ϵ -caprolactone/trimethylene carbonate copolymerization carried out with $\text{Zr}(\text{Acac})_4$ / P. Dobrzynski // *Polymer*. – 2007. – Vol. 48. – № 8. – P. 2263–2279.
142. Bero, M. Application of zirconium (IV) acetylacetonate to the copolymerization of glycolide with ϵ -caprolactone and lactide / M. Bero, P. Dobrzyński, J. Kasperczyk // *Polymer Bulletin*. – 1999. – Vol. 42. – P. 131–139.
143. Synthesis of Biodegradable Copolymers with the Use of Low Toxic Zirconium Compounds. 1. Copolymerization of Glycolide with L-Lactide Initiated by $\text{Zr}(\text{Acac})_4$ / P. Dobrzynski, J. Kasperczyk, H. Janeczek, M. Bero // *Macromolecules*. – 2001. – Vol. 34. – № 15. – P. 5090–5098.

144. Bero, M. Coordination polymerization of lactides, 1. Structure determination of obtained polymers / M. Bero, J. Kasperczyk, Z. J. Jedlinski // *Die Makromolekulare Chemie.* – 1990. – Vol. 191. – № 10. – P. 2287–2296.
145. Bero, M. Coordination polymerization of lactides, 3. Copolymerization of L , L - lactide and ϵ -caprolactone in the presence of initiators containing Zn and Al / M. Bero, J. Kasperczyk, G. Adamus // *Die Makromolekulare Chemie.* – 1993. – Vol. 194. – № 3. – P. 907–912.
146. Synthesis of biodegradable glycolide/l-lactide copolymers using iron compounds as initiators / P. Dobrzynski, J. Kasperczyk, H. Janeczek, M. Bero // *Polymer.* – 2002. – Vol. 43. – № 9. – P. 2595–2601.
147. Lewis, R. J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials / R. J. Lewis. – 8th ed. – New York : Van Nostrand Reinhold, 1992. – 3 vol. (3553 p.).
148. Czajkowska, B. Interaction of cells with L -lactide/glycolide copolymers synthesized with the use of tin or zirconium compounds / B. Czajkowska, P. Dobrzynski, M. Bero // *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* – 2005. – Vol. 74A. – № 4. – P. 591–597.
149. Syntheses and characterization of mixed acetylacetonate – catecholate complexes of zirconium, $[\text{Zr}_3(\text{acac})_4(\text{cat})_4(\text{MeOH})_2]$, $[\text{Zr}(\text{acac})_2(\text{DBcat})]_2$ (H_2DBcat = 3,5-di-tert-butylcatechol) and $[\text{Zr}_4(\mu_4\text{-O})(\text{acac})_4(\text{DBcat})_3(\text{OMe})_4(\text{MeOH})]$ / Y. Chi, J.-W. Lan, W.-L. Ching [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions.* – 2000. – № 17. – P. 2923–2927.
150. Kricheldorf, H. R. High molecular weight poly(l -lactide) via ring-opening polymerization with bismuth subsalicylate – The role of cocatalysts / H. R. Kricheldorf, S. M. Weidner // *Journal of Applied Polymer Science.* – 2021. – Vol. 138. – № 19. – P. 50394.
151. Bulk Ring-Opening Polymerization of Lactides Initiated by Ferric Alkoxides / X. Wang, K. Liao, D. Quan, Q. Wu // *Macromolecules.* – 2005. – Vol. 38. – № 11. – P. 4611–4617.

152. Synthesis and characterization of calcium complexes: Efficient catalyst for ring-opening polymerization of L-lactide / M.-W. Hsiao, G.-S. Wu, B.-H. Huang, C.-C. Lin // *Inorganic Chemistry Communications*. – 2013. – Vol. 36. – P. 90–95.
153. Mechanism of the Polymerization of rac -Lactide by Fast Zinc Alkoxide Catalysts / D. E. Stasiw, A. M. Luke, T. Rosen [et al.] // *Inorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 56. – № 22. – P. 14366–14372.
154. Synthesis and characterization of bisphenol sodium complexes: An efficient catalyst for the ring-opening polymerization of l-lactide / X. Xu, X. Pan, S. Tang [et al.] // *Inorganic Chemistry Communications*. – 2013. – Vol. 29. – P. 89–93.
155. Kricheldorf, H. R. Polylactones: 32. High-molecular-weight polylactides by ring-opening polymerization with dibutylmagnesium or butylmagnesium chloride / H. R. Kricheldorf, S.-R. Lee // *Polymer*. – 1995. – Vol. 36. – № 15. – P. 2995–3003.
156. Kowalski, A. Polymerization of l, l -Lactide Initiated by Aluminum Isopropoxide Trimer or Tetramer / A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek // *Macromolecules*. – 1998. – Vol. 31. – № 7. – P. 2114–2122.
157. Degée, P. Bulk polymerization of lactides initiated by aluminum isopropoxide. I. Mechanism and kinetics / P. Degée, P. Dubois, R. Jérôme // *Macromolecular Symposia*. – 1997. – Vol. 123. – № 1. – P. 67–84.
158. Degée, P. Bulk polymerization of lactides initiated by aluminium isopropoxide, 2. Beneficial effect of lewis bases and transfer agents / P. Degée, P. Dubois, R. Jérôme // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 1997. – Vol. 198. – № 6. – P. 1973–1984.
159. Degée, P. Bulk polymerization of lactides initiated by aluminium isopropoxide, 3. Thermal stability and viscoelastic properties / P. Degée, P. Dubois, R. Jérôme // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 1997. – Vol. 198. – № 6. – P. 1985–1995.

160. A chiral thiourea and a phosphazene for fast and stereoselective organocatalytic ring-opening-polymerization of racemic lactide / M. S. Zaky, A.-L. Wirotius, O. Coulembier [et al.] // *Chemical Communications*. – 2021. – Vol. 57. – № 31. – P. 3777–3780.
161. Guanidine and Amidine Organocatalysts for Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters / B. G. G. Lohmeijer, R. C. Pratt, F. Leibfarth [et al.] // *Macromolecules*. – 2006. – Vol. 39. – № 25. – P. 8574–8583.
162. Zwitterionic Polymerization of Lactide to Cyclic Poly(Lactide) by Using N-Heterocyclic Carbene Organocatalysts / D. A. Culkin, W. Jeong, S. Csihony [et al.] // *Angewandte Chemie*. – 2007. – Vol. 119. – № 15. – P. 2681–2684.
163. N -heterocyclic carbenes as organocatalysts in controlled/living ring-opening polymerization of O -carboxyanhydrides derived from l - lactic acid and l - mandelic acid / H. Xia, S. Kan, Z. Li [et al.] // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2014. – Vol. 52. – № 16. – P. 2306–2315.
164. Characteristics and mechanism of L-lactide polymerization using N-heterocyclic carbene organocatalyst / Y. Wang, L. Zhang, X. Guo [et al.] // *Journal of Polymer Research*. – 2013. – Vol. 20. – № 3. – P. 87.
165. Organocatalytic Stereoselective Ring-Opening Polymerization of Lactide with Dimeric Phosphazene Bases / L. Zhang, F. Nederberg, J. M. Messman [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007. – Vol. 129. – № 42. – P. 12610–12611.
166. Han, Y. Theoretical Study of Thermal Analysis Kinetics : dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) / Y. Han. – Lexington : University of Kentucky, 2014. – 91 p. – URL: https://uknowledge.uky.edu/me_etds/35/ (дата обращения: 24.09.2026). – Текст : электронный.
167. Thermodynamics of DL-lactide, polylactide and polymerization of DL-lactide in the range of 0–430 K / T. G. Kulagina, B. V. Lebedev, Ye. G. Kiparisova [et al.] // *Polymer Science U.S.S.R.* – 1982. – Vol. 24, № 7. – P. 1702–1708.

168. Witzke, D. R. Reversible Kinetics and Thermodynamics of the Homopolymerization of *l*-Lactide with 2-Ethylhexanoic Acid Tin(II) Salt / D. R. Witzke, R. Narayan, J. J. Kolstad // *Macromolecules*. – 1997. – Vol. 30. – № 23. – P. 7075–7085.
169. Duda, A. Thermodynamics of L-lactide polymerization. Equilibrium monomer concentration / A. Duda, S. Penczek // *Macromolecules*. – 1990. – Vol. 23. – № 6. – P. 1636–1639.
170. Wang, Y. Synthesis of Polybutadiene–Polylactide Diblock Copolymers Using Aluminum Alkoxide Macroinitiators. Kinetics and Mechanism / Y. Wang, M. A. Hillmyer // *Macromolecules*. – 2000. – Vol. 33. – № 20. – P. 7395–7403.
171. Flynn, J. H. A quick, direct method for the determination of activation energy from thermogravimetric data / J. H. Flynn, L. A. Wall // *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters*. – 1966. – Vol. 4. – № 5. – P. 323–328.
172. Doyle, C. D. Series Approximations to the Equation of Thermogravimetric Data / C. D. Doyle // *Nature*. – 1965. – Vol. 207. – № 4994. – P. 290–291.
173. Thermal decomposition of biodegradable polyesters—II. Poly(lactic acid) / F.-D. Kopinke, M. Remmler, K. Mackenzie [et al.] // *Polymer Degradation and Stability*. – 1996. – Vol. 53, № 3. – P. 329–342.
174. Yu, Y. Ring-Opening Polymerization of *l*, *l*-Lactide: Kinetic and Modeling Study / Y. Yu, G. Storti, M. Morbidelli // *Macromolecules*. – 2009. – Vol. 42. – № 21. – P. 8187–8197.
175. Yu, Y. Kinetics of Ring-Opening Polymerization of *l*, *l*-Lactide / Y. Yu, G. Storti, M. Morbidelli // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2011. – Vol. 50. – № 13. – P. 7927–7940.
176. Palit, S. R. END-GROUP STUDIES USING DYE TECHNIQUES / S. R. Palit, B. M. Mandal // *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*. – 1968. – Vol. 2. – № 2. – P. 225–277.

177. Emel'yanenko, V. N. The thermodynamic properties of DL- and L-lactides / V. N. Emel'yanenko, S. P. Verevkin, A. A. Pimerzin // Russian Journal of Physical Chemistry A. – 2009. – Vol. 83. – № 12. – P. 2013–2021.
178. Vyazovkin, S. Model-free and model-fitting approaches to kinetic analysis of isothermal and nonisothermal data / S. Vyazovkin, C. A. Wight // *Thermochimica Acta*. – 1999. – Vol. 340–341. – P. 53–68.
179. Friedman, H. L. Kinetics of thermal degradation of char-forming plastics from thermogravimetry. Application to a phenolic plastic. / H. L. Friedman. // *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Symposia*. – 1964. – T. 6. – C. 183–195.
180. Akahira, T. Method of determining activation deterioration constant of electrical insulating materials / T. Akahira, T. Sunose // *Research Reports of the Chiba Institute of Technology (Science and Technology)*. – 1971. – Vol. 16. – P. 22–31.
181. Murray, P. Kinetics of the thermal dehydration of clays. Part IV. Interpretation of the differential thermal analysis of the clay minerals / P. Murray, J. White // *Transactions of the British Ceramic Society*. – 1955. – Vol. 54. – P. 204–238.
182. Vyazovkin, S. V. Estimation of the pre-exponential factor in the isoconversional calculation of effective kinetic parameters / S. V. Vyazovkin, A. I. Lesnikovich // *Thermochimica Acta*. – 1988. – Vol. 128. – P. 297–300.
183. Vyazovkin, S. False isokinetic relationships found in the nonisothermal decomposition of solids / S. Vyazovkin, W. Linert // *Chemical Physics*. – 1995. – Vol. 193. – № 1–2. – P. 109–118.
184. Sbirrazzuoli, N. Determination of pre-exponential factors and of the mathematical functions $f(\alpha)$ or $G(\alpha)$ that describe the reaction mechanism in a model-free way / N. Sbirrazzuoli // *Thermochimica Acta*. – 2013. – Vol. 564. – P. 59–69.
185. Sbirrazzuoli, N. Determination of pre-exponential factor and reaction mechanism in a model-free way / N. Sbirrazzuoli // *Thermochimica Acta*. – 2020. – Vol. 691. – Art. 178707.

186. Sedush, N. G. Kinetics and thermodynamics of l-lactide polymerization studied by differential scanning calorimetry / N. G. Sedush, S. N. Chvalun // *European Polymer Journal*. – 2015. – Vol. 62. – P. 198–203.
187. Kinetics and thermodynamics analysis for ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone initiated by tributyltin n-butoxide using differential scanning calorimetry / W. Limwanich, P. Meepowpan, K. Nalampang [et al.] // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2015. – Vol. 119. – № 1. – P. 567–579.
188. Sedush, N. G. Kinetic investigation of the polymerization of D,L-lactide and glycolide via differential scanning calorimetry / N. G. Sedush, Yu. Yu. Strelkov, S. N. Chvalun // *Polymer Science Series B*. – 2014. – Vol. 56. – № 1. – P. 35–40.
189. Use of non-isothermal DSC in comparative studies of tin(II) systems for the ring-opening polymerization of d -lactide / S. Phetsuk, R. Molloy, P. D. Topham [et al.] // *Polymer International*. – 2023. – Vol. 72. – № 10. – P. 949–956.
190. Калинин, К. Т. Синтез поли(D,L-лактида) с контролируемой молекулярной массой под действием биосовместимого инициатора ацетилацетоната циркония / К. Т. Калинин, Н. Г. Седуш, С. Н. Чвалун // *Высокомолекулярные соединения. Серия Б*. – 2025. – Т. 67, № 2. – С. 81–90.
191. ICTAC Kinetics Committee recommendations for analysis of multi-step kinetics / S. Vyazovkin, A. K. Burnham, L. Favergeon [et al.] // *Thermochimica Acta*. – 2020. – Vol. 689. – P. 178597.
192. Schwaab, M. Optimum reference temperature for reparameterization of the Arrhenius equation. Part 1: Problems involving one kinetic constant / M. Schwaab, J. C. Pinto // *Chemical Engineering Science*. – 2007. – Vol. 62. – № 10. – P. 2750–2764.
193. Schwaab, M. Optimum reference temperature for reparameterization of the Arrhenius equation. Part 2: Problems involving multiple reparameterizations / M. Schwaab, L. P. Lemos, J. C. Pinto // *Chemical Engineering Science*. – 2008. – Vol. 63, № 11. – P. 2895–2906.

194. A Study of L-Lactide Ring-Opening Polymerization Kinetics / J. Puaux, I. Banu, I. Nagy, G. Bozga // *Macromolecular Symposia*. – 2007. – Vol. 259. – № 1. – P. 318–326.
195. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python / P. Virtanen, R. Gommers, T. E. Oliphant [et al.] // *Nature Methods*. – 2020. – Vol. 17. – № 3. – P. 261–272.
196. Wales, D. J. Global Optimization by Basin-Hopping and the Lowest Energy Structures of Lennard-Jones Clusters Containing up to 110 Atoms / D. J. Wales, J. P. K. Doye // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 1997. – Vol. 101, № 28. – P. 5111–5116.
197. Generalized simulated annealing algorithm and its application to the Thomson model / Y. Xiang, D. Y. Sun, W. Fan, X. G. Gong // *Physics Letters A*. – 1997. – Vol. 233. – № 3. – P. 216–220.
198. Storn, R. Differential Evolution – A Simple and Efficient Heuristic for Global Optimization over Continuous Spaces / R. Storn, K. Price // *Journal of Global Optimization*. – 1997. – Vol. 11, № 4. – P. 341–359.
199. Kalinin, K. T. Kinetics of D,L-lactide polymerization initiated with zirconium acetylacetonate / K. T. Kalinin, N. G. Sedush, P. V. Dmitryakov, S. N. Chvalun // *ChemistryOpen*. – 2020. – Vol. 9. – P. 1027–1032.
200. ICTAC Kinetics Committee recommendations for performing kinetic computations on thermal analysis data / S. Vyazovkin, A. K. Burnham, J. M. Criado [et al.] // *Thermochimica Acta*. – 2011. – Vol. 520, № 1–2. – P. 1–19.
201. Kalinin, K. T. Kinetics of L-lactide bulk polymerization initiated with zirconium(IV) acetylacetonate studied by non-isothermal differential scanning calorimetry / K. T. Kalinin, D. R. Streltsov, P. V. Dmitryakov, N. G. Sedush, S. N. Chvalun // *Thermochimica Acta*. – 2024. – Vol. 742. – Art. 179872.
202. Zvetkov, V. L. Mechanistic modeling of the epoxy – amine reaction / V. L. Zvetkov // *Thermochimica Acta*. – 2005. – Vol. 435. – № 1. – P. 71–84.

203. Kamal, M. R. Thermoset characterization for moldability analysis / M. R. Kamal // *Polymer Engineering & Science*. – 1974. – Vol. 14. – № 3. – P. 231–239.
204. Duda, A. Polymerization of ϵ -Caprolactone Initiated by Aluminum Isopropoxide Trimer and/or Tetramer / A. Duda, S. Penczek // *Macromolecules*. – 1995. – Vol. 28, № 18. – P. 5981–5992.
205. Wei, Y. Aluminum alkyl complexes: synthesis, structure, and application in ROP of cyclic esters / Y. Wei, S. Wang, S. Zhou // *Dalton Transactions*. – 2016. – Vol. 45. – № 11. – P. 4471–4485.
206. Review – recent development of ring-opening polymerization of cyclic esters using aluminum complexes / R. Jianming, X. Anguo, W. Hongwei, Y. Hailin // *Designed Monomers and Polymers*. – 2014. – Vol. 17. – № 4. – P. 345–355.
207. Interaction of Ester Functional Groups with Aluminum Oxide Surfaces Studied Using Infrared Reflection Absorption Spectroscopy / J. Van Den Brand, O. Blajiev, P. C. J. Beentjes [et al.] // *Langmuir*. – 2004. – Vol. 20. – № 15. – P. 6318–6326.
208. Beach, W. F. Xylylene Polymers / W. F. Beach. – John Wiley & Sons, 2000.
209. Kirkpatrick, D. E. Thermal analysis of the phase transitions of poly(p -xylylene) / D. E. Kirkpatrick, B. Wunderlich // *Die Makromolekulare Chemie*. – 1985. – Vol. 186. – № 12. – P. 2595–2607.
210. Autocatalyses / R. Plasson, A. Brandenburg, L. Jullien, H. Bersini // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2011. – Vol. 115. – № 28. – P. 8073–8085.
211. Bissette, A. J. Mechanisms of Autocatalysis / A. J. Bissette, S. P. Fletcher // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – Vol. 52. – № 49. – P. 12800–12826.
212. Autocatalysis: Kinetics, Mechanisms and Design / A. I. Hanopolskyi, V. A. Smaliak, A. I. Novichkov, S. N. Semenov // *ChemSystemsChem*. – 2021. – Vol. 3. – № 1. – P. e2000026.

213. Vyazovkin, S. *Isoconversional Kinetics of Thermally Stimulated Processes* / S. Vyazovkin. – Cham : Springer International Publishing, 2015. – URL: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-14175-6> (дата обращения: 26.02.2025). – Текст : электронный.
214. Heuts, J. P. A. The nature of the chain-length dependence of the propagation rate coefficient and its effect on the kinetics of free-radical polymerization. 1. Small-molecule studies / J. P. A. Heuts, G. T. Russell // *European Polymer Journal*. – 2006. – Vol. 42. – № 1. – P. 3–20.
215. Nifant'ev, I. Coordination Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters: A Critical Overview of DFT Modeling and Visualization of the Reaction Mechanisms / I. Nifant'ev, P. Ivchenko // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – № 22. – P. 4117.
216. Initiation of ring-opening polymerization of lactide: The effect of metal alkoxide catalyst / D. Cheshmedzhieva, I. Angelova, S. Ilieva [et al.] // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2012. – Vol. 995. – P. 8–16.
217. Synthesis of high molecular weight linear and branched polylactides: A comprehensive kinetic investigation / K. Karidi, T. Mantourlias, A. Seretis [et al.] // *European Polymer Journal*. – 2015. – Vol. 72. – P. 114–128.
218. Ring opening polymerization of lactide: kinetics and modeling / S. Metkar, V. Sathe, I. Rahman [et al.] // *Chemical Engineering Communications*. – 2019. – Vol. 206. – № 9. – P. 1159–1167.
219. Ring-opening polymerization of lactides and ϵ -caprolactone catalyzed by Zn(II) aryl carboxylate complexes supported by 4-pyridinyl schiff base ligands / D. C. Akintayo, W. A. Munzeiwa, S. B. Jonnalagadda, B. Omondi // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9. – № 2. – P. e13514.
220. Kalinin, K. T. Synthesis of poly(ϵ -caprolactone) carried out with zirconium acetylacetonate: polymerization kinetics and molecular weight of the polymers / K. T. Kalinin, T. M. Sokolov, N. G. Sedush // *Doklady Chemistry*. – 2025. – Vol. 520. – P. 119–128.

221. Atamanova, A. A. Synthesis of poly(D,L-lactide) with controlled molecular weight and type of end-groups / A. A. Atamanova, O. A. Spirin, N. G. Sedush // *Plasticheskie massy*. – 2023. – № 9–10. – С. 6–8.
222. Kricheldorf, H. R. SnOct₂-Catalyzed and Alcohol-Initiated ROPs of L-Lactide—Control of the Molecular Weight and the Role of Cyclization / H. R. Kricheldorf, S. M. Weidner, F. Scheliga // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2022. – Vol. 223. – № 6. – Art. 2100464.
223. Kricheldorf, H. R. H₂O-Initiated Polymerization of L-Lactide / H. R. Kricheldorf, S. M. Weidner // *Journal of Polymers and the Environment*. – 2025. – Vol. 33. – P. 2843–2857.
224. SnOct₂-catalyzed and alcohol-initiated ROPs of L-lactide – About the influence of initiators on chemical reactions in the melt and the solid state / S. M. Weidner, A. Meyer, J. Falkenhagen, H. R. Kricheldorf // *European Polymer Journal*. – 2021. – Vol. 153. – Art. 110508.
225. Weidner, S. M. Transesterification in Alcohol-Initiated ROPs of L- and meso-Lactide Catalyzed by Sn(II) and Sn(IV) Compounds at Low Temperatures / S. M. Weidner, H. R. Kricheldorf // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2018. – Vol. 219. – № 24. – Art. 1800445.