

ДЕФОРМАЦИОННО-ПРОЧНОСТНЫЕ СВОЙСТВА ИОНОГЕННЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ СОПОЛИМЕРОВ Н-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА

*Бойко О. К., Стародубцев С. Г., Вагина Т. М.,
Козлов П. В.*

Гидрогели синтетических полимеров нашли широкое применение в медицине для покрытия полимерных изделий, функционирующих в организме, с целью увеличения гемосовместимости [1], для изготовления контактных линз [2] и эндопротезов [3]. Они используются также в качестве пролонгаторов лекарственных средств. Контактные линзы из незаряженных гидрогелей обладают низким пролонгирующим действием из-за быстрого вымывания водорастворимых лекарственных препаратов [4]. Поэтому для увеличения пролонгирующего действия линз в состав гидрогелей необходимо вводить группы, способные обратимо связывать с лекарствами, например ионогенные группы.

Наиболее широкое применение в медицине нашли гидрогели на основе спиртного монометакрилата этиленгликоля (поли-МЭГ). В то же время сopolимеры МЭГ с анионным мономером — метакриловой кислотой (МАК) и катионным мономером — диметиламиноэтилметакрилатом (ДМАЭМ) обладают в набухшем состоянии малой прочностью и низкими значениями относительного удлинения [5]. В работе [6] было показано, что введение в состав гидрогелей наряду с гидрофильными гидрофобных звеньев приводит к существенному улучшению их механических свойств. Поэтому представляло интерес сравнить механические свойства гидрогелей тройных сopolимеров, содержащих в своем составе гидрофобные и гидрофильные

Равновесное набухание гидрогелей различного химического состава

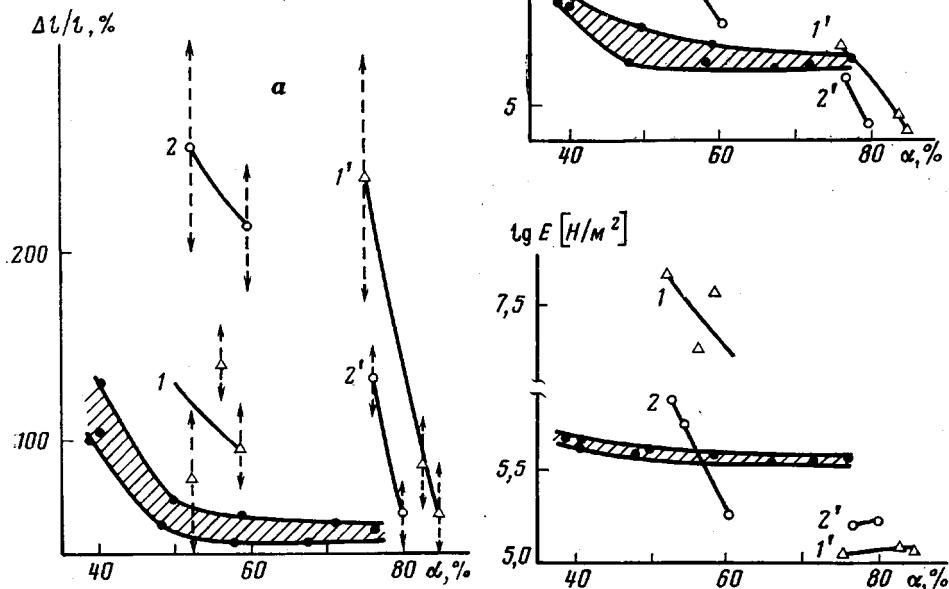
Химический состав	$\alpha, \%$	
	водный раствор	солевой раствор
5% ДМАЭМ – 65% ВП – 30% ММА	60,0	76,4
10% ДМАЭМ – 60% ВП – 30% ММА	52,8	79,7
2,5% МАК – 67,5% ВП – 30% ММА	56,2	75,2
5% МАК – 65% ВП – 30% ММА	58,3	84,4

звенья, а также ионогенные группы, способные обратимо связывать те или иные лекарственные средства, с гидрогелями сopolимеров МЭГ – МАК и МЭГ – ДМАЭМ. Исследовали гидрогели тройных сopolимеров метилметакрилата (ММА), N-винилпирролидона (ВП) и МАК или ДМАЭМ, химически спиртных диметакрилатом этиленгликоля (ДМЭГ).

Сополимеризацию МАК – ВП – ММА и МАК – ВП – ДМАЭМ проводили в присутствии 28% воды. Для инициирования радикальной сополимеризации использовали ДАК, взятый в количестве 0,15%. Концентрация сшивющего агента (ДМЭГ) составляла 0,7% от массы мономера. Сополимеризацию осуществляли при 60° в течение 6 ч между двумя стеклами, поверхность которых была гидрофобизирована дихлордиметилсиланом. Для изучения влияния ионизации кислотных групп МАК и основных групп ДМАЭМ на механические свойства гидрогелей использовали растворы следующего состава: 0,9% NaCl + 0,2% NaHCO₃ (pH 7,0) и 0,2 M буфер CH₃COOH – CH₃COONa (pH 4,4). Весовое содержание воды определяли по формуле $\alpha = \frac{m - m_0}{m}$,

где m_0 – навеска сухого полимера, m – навеска набухшего полимера. Изменение деформационно-прочностных свойств гидрогелей проводили, как описано в работе [5].

Зависимость относительного удлинения $\Delta l/l$ (а), разрывной прочности σ (б) и модуля упругости E (в) гидрогелей сополимеров МАК – ВП – ММА ($1, 1'$), DMAЭМ – ВП – MMA ($2, 2'$), набухших в воде ($1, 2$) и в солевых растворах ($1', 2'$), от содержания воды α . Заштрихованная область – удлинение (а), прочность (б) и модуль упругости (в) гидрогелей МАК – МЭГ и DMAЭМ – МЭГ



Механические свойства гидрогелей, содержащих в своем составе ионогенные группы, в значительной степени зависят от степени диссоциации функциональных групп и от их количества, а следовательно, и от влагосодержания. Степень равновесного набухания гидрогелей определяет и другие их свойства, важные для практического применения. В частности, наблюдается экспоненциальное возрастание проницаемости по кислороду гидрофильных контактных линз при увеличении содержания в них воды [7].

Гидрогели спицых тройных сополимеров МАК – ВП – ММА и DMAЭМ – ВП – MMA характеризуются высоким содержанием воды α как в незаряженном, так и в ионизированном состоянии. В таблице приведена зависимость равновесного влагосодержания гидрогелей от количества ионогенного мономера МАК или DMAЭМ в полимеризационной смеси при содержании гидрофобного мономера MMA 30% и соответствующем изменении содержания гидрофильного мономера ВП 60–67,5%. С увеличением количества звеньев МАК в сополимере МАК – ВП – ММА его набухание в воде несколько возрастает. В то же время сополимер DMAЭМ – ВП – MMA меньше набухает в воде при увеличении доли звеньев DMAЭМ и соответствующем уменьшении содержания звеньев ВП в полимерной цепи, поскольку гидрофильность звеньев ВП, по-видимому, выше, чем ионизированных звеньев DMAЭМ. Ионизация функциональных групп МАК или DMAЭМ в буферных растворах обуславливает значительное возрастание коэффициента набухания гидрогелей ($\alpha=75–85\%$). С ростом количества ионизированных групп в сополимерах увеличивается их влагосодержание.

На рисунке, а показана зависимость относительного удлинения при разрыве гидрогелей МАК – ВП – ММА (кривые 1, 1') и DMAЭМ – ВП – MMA (кривые 2, 2') от степени равновесного набухания. Для сравнения

приведены аналогичные зависимости, полученные нами ранее [5] для сополимеров МАК – МЭГ и DMAЭМ – МЭГ (заштрихованная область). При одинаковом содержании воды в образцах относительное удлинение гидрогелей тройных сополимеров больше по сравнению с гелями двойных сополимеров.

Значения разрывного напряжения гидрогелей МАК – ВП – ММА и DMAЭМ – ВП – ММА приведены на рисунке, б. Увеличение содержания воды в гидрогелях приводит к снижению их прочности независимо от того, присутствует или нет заряд на функциональных группах, так как с увеличением влагосодержания уменьшается количество цепей, несущих нагрузку при растяжении.

В солевых растворах при соответствующих значениях pH происходит ионизация групп МАК или DMAЭМ и отталкивание одноименно заряженных цепей, что увеличивает напряженность пространственной сетки гелей и способствует их разрушению при растяжении. Поэтому прочность гидрогелей, набухших в солевых растворах, существенно меньше их прочности в воде.

Несмотря на более высокую степень набухания гелей тройных сополимеров в неионизированном состоянии по сравнению с поли-МЭГ (материалом, широко используемым для производства контактных линз), их прочность превосходит указанный гидрогель. Кроме того, при одинаковом влагосодержании неионизированные гидрогели МАК – ВП – ММА и DMAЭМ – ВП – ММА прочнее гелей сополимеров МАГ – МЭГ и DMAЭМ – МЭГ. Причем значения разрывного напряжения гидрогелей МАК – ВП – ММА почти на порядок превосходят аналогичные величины гелей двойных сополимеров. Одновременно с возрастанием прочности гелей МАК – ВП – ММА значительно увеличивается их жесткость (рисунок, в).

С практической точки зрения важно, чтобы материал для контактных линз обладал не только достаточной прочностью, но и упругостью. Однако для лучшей переносимости контактных линз пациентами модуль упругости материала не должен быть высоким. Модуль Юнга мягких контактных линз, применявшихся в СССР и за рубежом, находится в пределах $1,5 \cdot 10^4$ – $15 \cdot 10^5$ Н/м².

На рисунке, в приведена зависимость модуля Юнга синтезированных гелей, набухших в воде или в соответствующих солевых растворах, от их влагосодержания. В то время как упругость гелей DMAЭМ – ВП – ММА в воде лишь незначительно превосходит их упругость в кислотном буфере, модуль упругости неионизированных гелей МАК – ВП – ММА на два порядка больше модуля ионизированных гелей МАК – ВП – ММА и гелей двойных сополимеров DMAЭМ – МЭГ и МАК – МЭГ. Подобные высокие значения модуля упругости были отмечены в работе [6] для сополимеров ВП – ММА. Величины модуля Юнга и разрывной прочности гелей ВП – ММА оказались на ~2 порядка выше аналогичных значений для гелей сополимеров ВП – МЭГ. Такое различие деформационно-прочностных свойств указанных гелей было объяснено структурообразованием, происходящим в гидрогелях ММА – ВП. Из-за различия в константах сополимеризации ВП и ММА ($r_1=4,7$, $r_2=0,05$). [8] на первой стадии сополимеризации образуется трехмерная сетка, обогащенная звеньями ММА. Агрегация таких гидрофобных участков в воде, по-видимому, является причиной образования жесткого гидрофобного каркаса гидрогеля, характеризующегося высокими значениями модуля Юнга. Ассоциация гидрофобных звеньев ММА в гидрогелях тройных сополимеров, вероятно, также является причиной упрочнения их структуры. Дополнительной причиной, способствующей микрофазовому расслоению геля, является образование водородных связей между неионизированными звеньями МАК. Это доказывает большая оптическая плотность неионизированных гелей МАК – ВП – ММА по сравнению с гелями DMAЭМ – ВП – ММА.

Неионизированные гели МАК – ВП – ММА, как и гидрогели ВП –

ММА, находятся в стеклообразном состоянии при комнатной температуре, о чем свидетельствует наличие предела вынужденной эластичности на их деформационных кривых, образование шейки в процессе деформирования и практическая необратимость деформации в области вынужденного эластического состояния. Область составов, при которых проявляются стеклообразные свойства гидрогелей, шире в случае гелей МАК – ВП – MMA по сравнению с гелями ВП – MMA. Так, для сополимеров ВП – MMA стеклообразные гели образуются при содержании MMA в сополимере не менее 40%, в то время как для тройных сополимеров стеклообразные свойства проявляют гели с содержанием MMA 30%. Это, по-видимому, объясняется образованием водородных связей между звеньями МАК в процессе сополимеризации и при набухании гелей тройных сополимеров в воде. В отличие от указанных гелей сополимеры МЭГ с ионогенными мономерами как в незаряженном, так и в ионизированном состоянии обладают большими деформациями, а кривые напряжение – деформация характерны для полимеров, находящихся в высокоэластическом состоянии. Их деформационно-прочностные свойства удовлетворительно описываются в рамках теории набухших идеальных полимерных сеток [9].

Ионизация метакриловых звеньев гидрогелей МАК – ВП – MMA в солевом растворе приводит к исчезновению предела вынужденной эластичности и резкому падению модуля упругости. Последний становится даже меньше, чем у анионных гелей МАК – МЭГ с близкими значениями влагосодержания. При замене воды на солевой раствор, т. е. при ионизации геля МАК – ВП – MMA происходит изменение его оптической плотности. Сильно опалесцирующие в воде гидрогели становятся прозрачными в солевом растворе. Приведенные результаты свидетельствуют о разрушении гидрофобного каркаса гелей МАК – ВП – MMA при ионизации звеньев метакриловой кислоты. Так как содержание растворителя и спивающего агента в процессе синтеза сополимеров MMA и МЭГ было одинаковым, более низкие значения модуля для ионизированных гелей МАК – ВП – MMA по сравнению с гелями МАК – МЭГ указывают на большую дефектность их структуры, меньшую эффективность образования химических сшивок и физических зацеплений в процессе образования трехмерного полимера.

Таким образом, тройные сополимеры, содержащие гидрофобные звенья паряду с гидрофильными, обладают хорошими деформационно-прочностными характеристиками при значениях pH, близких к pH человеческой слезы. Гели МАК – ВП – MMA и DMAЭM – ВП – MMA обладают лучшим комплексом механических свойств, чем сополимеры МЭГ с теми же ионогенными мономерами. Хорошие оптические и физико-механические свойства гидрогелей DMAЭM – ВП – MMA выдывают их в ряд перспективных материалов для лечебных мягких контактных линз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merrill E. W., Salzman E. W., Wong P. S. Z., Silliman I. Polymer Preprints, 1972, v. 13, № 1, p. 511.
2. Soft Contact Lenses / Ed. Ruben M. L.: Bailliere Tindall, 1978, p. 496.
3. Použití polymerů v léčebství / Ed. Drobnič G. Praha: Macro, 1977.
4. Soft Contact Lenses / Ed. Ruben M. L.: Bailliere Tindall, 1978, p. 265.
5. Стародубцев С. Г., Бойко О. К., Павлова Н. Р., Рябина В. Р. Высокомолек. соед. А, 1981, т. 23, № 4, с. 830.
6. Стародубцев С. Г., Бойко О. К., Павлова Н. Р. Коллоидн. ж., 1982, т. 44, № 2, с. 370.
7. Tighe B. J. Brit. Polymer J., 1976, v. 8, № 3, p. 118.
8. Хэм Д. Сополимеризация. М.: Химия, 1974, с. 539.
9. Flory R. J. Principles of Polymer Chemistry. N. Y.: Cornell Univ. Press, 1953.

Всесоюзный научно-исследовательский
институт глазных болезней

Поступила в редакцию
27.VIII.1982