

УДК 541.64:547.172:542.943

С. Г. Карпова, А. Л. Иорданский, С. Н. Чвалун, С. М. Ломакин,
Н. Г. Шилкина, А. А. Попов, Г. Е. Заиков, Х. С. Абзальдинов

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА СТРУКТУРНО - ДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПОЛИМЕРОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ 1

Ключевые слова: биodeградируемые композиции, кристалличность, зондовый метод ЭПР, ДСК, РСА, озон, вода, время корреляции, хлоргексидин, полиэфируретан, диффузия, молекулярная подвижность.

Методами зондового анализа ЭПР-спектроскопии, дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) и рентгеноструктурного анализа (РСА) в больших углах, а также УФ-спектроскопии исследовали молекулярную динамику, структуру, диффузионные, механические свойства, способность к озонному окислению сегментированного полиуретана (СПЭУ). Показано, что при деформации изотропных и слабоориентированных пленок полиуретана (СПЭУ) молекулярная подвижность, охарактеризованная как время корреляции зонда (τ), возрастает на начальном этапе растяжения, а для высокоориентированных уменьшается во всем изучаемом диапазоне деформаций. Аналогичные закономерности получены и для коэффициента диффузии (D), что подтверждает вывод об изменении плотности упаковки макромолекул при деформации. Озонное окисление, как в нагруженном так и в свободном состоянии, приводит к росту жесткости цепей, что проявляется в росте модуля упругости, времени корреляции и энергии активации.

Keywords: biodegradable composition, crystallinity probe EPR, DSC, XRD, ozone, water, the correlation time, chlor-hexidine, polyester urethane, diffusion, molecular mobility.

Methods for probe analysis of EPR-spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC) and the X-ray analysis (XRD) at high angles, as well as UV-spectroscopy examined the molecular dynamics, structure, diffusion, mechanical properties, ozone oxidation of segmented polyurethane (SPÉU). It is shown that the molecular mobility, described as the correlation time of the probe (τ), increases during the initial phase of stretching for the isotropic and poorly – oriented polyurethane films, where it decreases for high – oriented films in the whole target range with a segmented polyurethane (SPÉU). Similar patterns were obtained for the diffusion coefficient (D), which confirms the change of packing density of macromolecules in the deformation. Ozon oxidation, both loaded and in the free state, leads to increased stiffness of the chains, which is manifested in the growth module of elasticity, the correlation time and activation energy.

Введение

Исследование биоэластомеров для медицины и медицинской техники представляет чрезвычайно перспективное направление современного полимерного материаловедения [1-3].

Благодаря эффективному сочетанию механических характеристик и биосовместимости [4,5], сегментированные полиэфируретаны (СПЭУ) находят широкое применение в качестве биомедицинских и конструкционных материалов. Механические характеристики СПЭУ превосходят каучуки, а их высокая гемосовместимость ставит эти полимеры практически вне конкуренции по отношению к другим полимерным имплантатам. Уникальное сочетание вязкоупругих и тромборезистентных характеристик объясняется их доменной структурой [6,7]. В работе [8] представлены данные, которые показывают, что контакт с водной средой СПЭУ изменял надмолекулярную структуру, минимизируя поверхностную энергию за счет переориентации полярных жестких сегментов в доменах. Накагами с сотрудниками [9,10], используя ТЭМ, наблюдали перестройку поверхности СПЭУ при его помещении в водную среду. Влияние озонного окисления изучалось в работах [11]. Оказалось, что с помощью озонирования к полиуретановым пленкам

прививали акриловую кислоту и сульфобетан, что уменьшало тромбообразование на его поверхности.

Интересные данные представлены в работе [12], где показано, что упорядочивание структуры полиуретана происходит вследствие образования физических сшивок. Введение монтмориллонита приводит к упрочнению полиуретана. Диффузионные свойства СПЭУ изучались в работах [13,14]. Показано, что антимикробная активность полиуретана зависит от количества адсорбированного антибиотика. В работе [15] показано какие структурные перестройки происходят при ориентационной вытяжке, однако влияние на структуру и свойства этих полимеров практически не изучено, поэтому в данной работе изучалось влияние механических нагрузок, озонного и температурного воздействия на свойства ориентированных полимеров. В работе также изучались диффузионные свойства СПЭУ.

Объекты и методы исследования

В работе изучались сополимеры эфирных и уретановых групп (СПЭУ) с $M_n = 5,3 \cdot 10^4$, $M_w = 22,9 \cdot 10^4$, $M_w/M_n = 4,32$, $\rho = 0,97$ г/см³.

Молекулярную подвижность изучали методом парамагнитного зонда. В качестве зонда использовали стабильный нитроксильный радикал

2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМПО). Радикал вводили в пленки из паров при температуре 25⁰С до концентрации 10⁻³ моль/л. Регистрацию спектров ЭПР проводили в отсутствии насыщения, что проверяли по зависимости интенсивности сигнала от мощности микроволнового поля. Значения времени корреляции вращения зонда (τ) оценивали из спектров ЭПР. Время корреляции определяли по формуле [16]:

$$\tau = \Delta N_{+} (\sqrt{I_{+}/I_{-}} - 1) 6,65 \cdot 10^{-10},$$

где ΔN_{+} - ширина компоненты спектра, расположенной в слабом поле, I_{+}/I_{-} - интенсивности компонент в слабом и сильном поле соответственно. Ошибка в определении τ составляла $\pm 5\%$.

Физико-механические показатели определяли на разрывной машине «РМ – 10». Модуль упругости M_1 рассчитывали по линейному участку зависимости деформации ϵ от напряжения σ в области от 0 до 5 – 6% деформации, а высокоэластический модуль M_2 в области до 50% деформации. Скорость растяжения составляла 100 мм/мин.

Озонное окисление образцов осуществляли озоннокислородной смесью с концентрацией озона 5 $\cdot 10^{-5}$ моль/л. Степень окисления определяли методом ИК- спектроскопии на приборе «Bruker IFS 48» по изменению оптической плотности полосы поглощения карбонильной группы при 1650 – 1800 см^{-1} , а также 3200 – 3500 см^{-1} , принадлежащим NH колебаниям.

Кинетика высвобождения антисептика из полимера была изучена путем промывания фрагментов пленок модифицированного полимера в дистиллированной воде и определения количества антисептика в промывочной воде посредством УФ-спектроскопии. Высвобождение антисептика (ХГ) из полимера проводили при температуре 37⁰ С. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре SPECORD при длине волны 232 нм. На протяжении всего периода высвобождения ХГ из полиуретана температуру поддерживали 37⁰. Эксперимент останавливали при прекращении изменения оптической плотности экстракта. Ошибка измерения составляла 5%.

Исследование образцов методом ДСК проводили на приборе DSC 204 F1 фирмы Netzsch в инертной среде аргона (Ar) со скоростью нагревания 10⁰С/мин. Среднестатистическая ошибка измерений составляла 2%.

Рентгеноструктурный анализ образцов проводили с использованием съемок на просвет с помощью дифрактометра Bruker Advance D8 (CuK α излучение). Параметры кристаллической решетки определяли из соответствующих межплоскостных расстояний, полученных из уравнения Брэгга–Вульфа $n\lambda = 2d\sin\theta$, где n – порядок отражения, $\lambda = 1.5408 \text{ \AA}$ – длина волны падающего рентгеновского излучения, 2θ – угол дифракции. Средний эффективный размер кристаллита L_{hkl} в кристаллографическом направлении hkl определяли из интегральной полуширины линии соответствующего рентгеновского рефлекса $\Delta hkl(2\theta)$ с помощью формулы Селякова–Шеррера

где $I(2\theta)$ и I_{max} – интенсивность линии при некотором угле 2θ и максимальная интенсивность соответственно. При дифрактометрической записи числитель представляет собой площадь, ограниченную профилем рефлекса, а знаменатель – его максимальную ординату. Математическая обработка профилей исследованных рефлексов производилась с помощью пакета программ MicrocalTM OriginTM

Результаты и их обсуждение

Механическое воздействие на СПЭУ

Известно, что уретановые блоки на основе МДИ (мети-4,4'-дифенилди-изоцианат) образуют доменные ассоциаты, при нормальных условиях практически не доступные молекулам воды, и нитроксильным радикалам. При ограниченных деформациях они не меняют своего строения и не подвержены быстрому разрушению, что позволяет использовать эти полимеры в качестве полимерных имплантов, периодически испытывающих ограниченные нагрузки, например, оболочки искусственного сердца. Напротив, так называемые, мягкие блоки полиэфира склонны к деформации, изменению подвижности цепи. Преимущественно в них концентрируется введенный зонд и именно он отражает подвижность олигоэфирных сегментов. Рассмотрим последовательно влияние внешних факторов, способных в той или иной степени влиять на структуру и молекулярную подвижность, диффузионные параметры сегментированных полиэфируретанов (СПЭУ). В данном случае к таким воздействиям относятся механическое растяжение, температура, экспозиция в атмосфере озона, влияние концентрации введенного антисептика (ХГ) и влияние влаги. Помимо теоретического интереса, влияние этих факторов приобретает практическую значимость, т. к. биомедицинские полимерные материалы этого типа в процессе их эксплуатации подвергаются вышеуказанным воздействиям.

В первую очередь выясним влияние ХГ на структуру и молекулярную динамику СПЭУ. На рис. 1 представлена зависимость времени корреляции τ от содержания лекарственного вещества в СПЭУ.

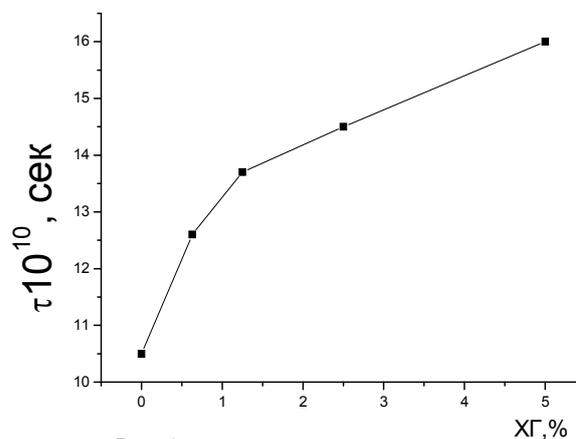


Рис. 1 - Влияние ХГ на τ в СПЭУ

Из рисунка видно, что с ростом содержания ХГ в полимере увеличивается и параметр τ . Такую закономерность можно объяснить достаточно сильным взаимодействием ХГ с макромолекулами полиуретана. В результате жесткость макромолекул повышается, что приводит к росту величины τ . Однако, с другой стороны накопление ХГ в полимере должно приводить к разуплотнению структуры СПЭУ и, как следствие, к уменьшению времени корреляции. Так как в нашем случае τ растет с увеличением ХГ, можно предположить, что эффект ужесточения структуры превалирует над разуплотнением. На это указывает также рост энергии активации (E): для исходного СПЭУ $E = 14,5 \cdot 10^2$, а для СПЭУ с 1,25% ХГ $E = 17,4 \cdot 10^2$, для СПЭУ с 2,5% ХГ $E = 18,5 \cdot 10^2$ кДж/моль. Эффект разуплотнения структуры подтверждается экспериментами по диффузии ХГ. Из рис. 2 видно, что накопление ХГ приводит к разуплотнению структуры сополимера. Таким образом, введение ХГ в СПЭУ приводит с одной стороны к разуплотнению структуры, что должно приводить к увеличению молекулярной подвижности, с другой - к росту жесткости цепей и, как следствие, к замедлению подвижности. Так как τ растет с увеличением ХГ, можно полагать, что процесс ужесточения структуры в результате введения ХГ преобладает над процессом увеличения подвижности цепей вследствие разуплотнения структуры.

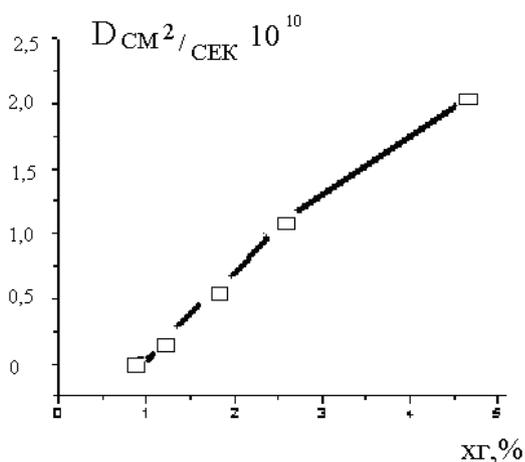


Рис. 2 - Зависимость D от содержания ХГ

Анализ внешних факторов продолжим с моделирования наиболее распространенной ситуации, когда материалы и изделия на основе СПЭУ (клапаны сердца, искусственные сосуды, терапевтические имплантаты и т. п.) подвергаются механическим воздействиям с последующим изменением молекулярной подвижности. На рис. 3 представлены зависимости времени корреляции вращения зонда τ от степени деформации (ϵ) для СПЭУ с 0,63% ХГ подвергнутых предварительной вытяжке (степень вытяжки - λ).

Из рис. 3 следует, что на начальном этапе растяжения (до 20 - 40%) величина τ для изотропных и деформированных образцов (кривые 1 - 3) уменьшается, проходит минимум и затем возрастает. Одновременно положение точки

минимума с ростом вытяжки смещается по оси абсцисс в область низких значений ϵ . При наибольшем значении $\lambda = 4$ экстремум исчезает, зависимость τ от ϵ монотонно возрастает. Следует также отметить, что с ростом λ уменьшаются молекулярная подвижность, что проявляется на увеличении τ (рис. 3) (аналогичные закономерности были получены для всех изучаемых СПЭУ).

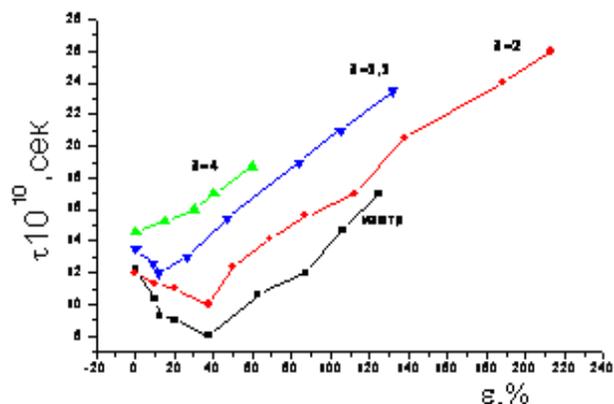


Рис. 3 - Влияние ϵ на τ в СПЭУ, содержащего 0,63% ХГ

Учитывая, что молекулы нитроксильного радикала сосредоточены в достаточно рыхлых областях сополимера, полученные закономерности можно объяснить следующим образом. Следует отметить, что эти закономерности были ранее получены для полиэтилена и полипропилена [17] и на основании рентгеноструктурного анализа был сделан вывод об изменении плотности упаковки молекул при деформации. В общем случае при растяжении ориентированного полимера идут одновременно два процесса: первый с разуплотнением структуры и второй с ее уплотнением вследствие распрямления макромолекул. Для слабоориентированных полимеров преобладают процессы с разуплотнением структуры при небольших деформациях, для высокоориентированных - с уплотнением структуры. Смещение положения минимума τ в область меньших деформаций с ростом λ можно объяснить все большим вкладом достаточно выпрямленных цепей. При высоких степенях деформации, независимо от ориентационной вытяжки, время корреляции сильно возрастает, как мы думаем, вследствие распрямления макроцепей и их уплотнения. Аналогичное объяснение можно дать росту τ с увеличением ориентационной вытяжки, когда доля выпрямленных цепей растет. Полученные результаты подтверждаются экспериментами по диффузии ХГ.

На рис. 4 представлены зависимости коэффициента диффузии в СПЭУ с 5% ХГ при деформации.

Видно, что закономерности изменения D аналогичны закономерностям изменения τ . Именно при 40% деформации наблюдается максимальная подвижность в сополимере и именно при этой же деформации коэффициент диффузии имеет

максимальное значение, т. е. максимальное разуплотнение структуры. Эти данные также подтверждают вывод об изменении плотности упаковки при растяжении сополимера.

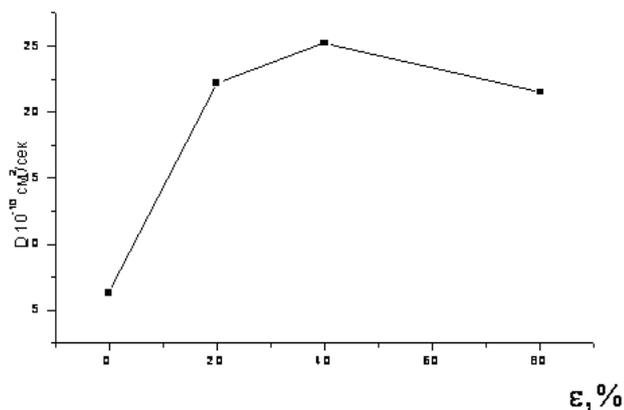


Рис. 4 - Влияние ϵ на D в СПЭУ, содержащего 5% ХГ

Озонное воздействие на СПЭУ

Одновременно с механическим воздействием, на биомедицинские изделия оказывает влияние озон. Здесь следует указать два источника его появления в атмосфере. Во-первых, озон образуется при работе мощных электрических приборов, обеспечивающих жизнедеятельность пациентов в стационаре. Во-вторых, озон в некоторых частных случаях используется при стерилизации изделия. Несмотря на достаточно распространенную ситуацию, воздействия молекул озона на полиуретановый материал, его влияние на морфологические и динамические характеристики остается крайне мало исследованы.

Известно, что СПЭУ относятся к материалам достаточно устойчиво противостоящим агрессивным средам, в том числе и окислению озонном. Однако, одновременное воздействие как механических деформаций, так и окислительного агента (O_3) в настоящее время не изучено. Образцы с $\lambda = 2,5$ окисляли в свободном и нагруженном состоянии. Из литературных данных [18] известно, что в нагруженном состоянии полимерные цепи окисляются с большей скоростью. При окислении СПЭУ мы также наблюдаем аналогичную картину (рис. 5). Из рисунка видно, что на начальном этапе окисления время корреляции растет, что свидетельствует о снижении сегментальной подвижности в результате возрастания жесткости цепей. Важно отметить, что в нагруженном состоянии наблюдается более интенсивный рост динамического параметра τ , т. е. резкое падение гибкости цепи. При дальнейшем, более глубоком окислении, скорость роста τ становится гораздо меньше для образцов окисленных в свободном состоянии, а для образцов окисленных под нагрузкой τ уменьшается.

Полученные результаты можно объяснить в рамках следующих представлений. При окислении протекают два процесса: 1 – накопление новых полярных кислородсодержащих групп, продуктов озонлиза, которые приводят к усилению

межмолекулярного взаимодействия между цепями и 2 – разрыв цепей. На начальном этапе окисления преобладает первый процесс, что и приводит к росту τ и энергии активации вращения зонда (рис. 5). При более глубоких степенях окисления процессы деструкции начинают играть все большую роль, что и приводит к более плавному росту τ и к его уменьшению при окислении в нагруженном состоянии. Аналогичные закономерности были получены и для СПЭУ.

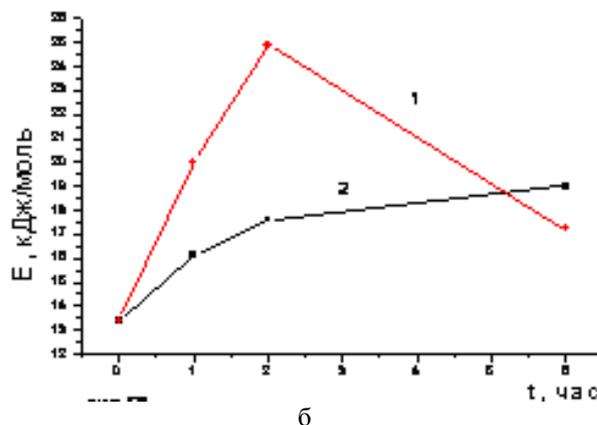
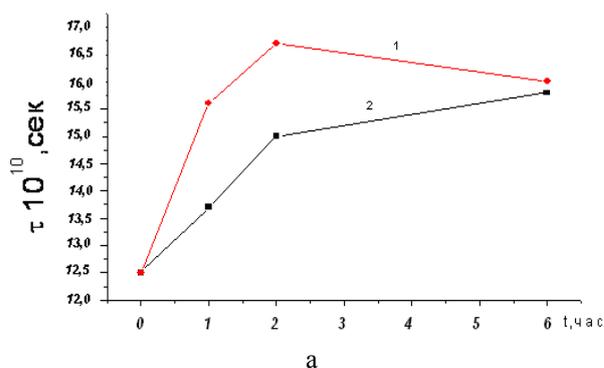


Рис. 5 - Зависимость τ (а) и E (б) от времени озонирования t для СПЭУ содержащего 0,63% ХГ в нагруженном (1) и ненагруженном (2) состоянии

Спектры были получены методом ИК спектроскопии в режиме Фурье трансформации (ФТИКС). При анализе спектров мы обращали внимание на область колебаний функциональных групп и, прежде всего, в интервале частот 1650 – 1800 cm^{-1} , соответствующих абсорбции карбонильных групп и в интервале частот 3200 – 3500 cm^{-1} , принадлежащих NH колебаниям.

В области, принадлежащей карбонильной группе, в результате воздействия внешних факторов наблюдаются два эффекта: во-первых, после комбинированного воздействия механического растяжения и озона возрастают пиковая и интегральная интенсивности карбонильной полосы. Во-вторых, происходит изменение соотношения между карбонильными группами, находящимися в свободном состоянии (1730 см^{-1}) и в связанном состоянии (1709 см^{-1}) при участии водородных связей. Возрастание общей концентрации карбонильных групп и концентрации связанных групп является следствием озонлиза.

При использовании СПЭУ важны также данные по диффузии в полимере после озонного воздействия в течении 2 часов. Так, для СПЭУ с 2,5% ХГ коэффициент диффузии равен $4,68 \cdot 10^{-10}$ см²/сек, а после озонного воздействия $D = 2,09 \cdot 10^{-10}$ см²/сек. Для образцов, содержащих 5% ХГ коэффициент диффузии равен $6,3 \cdot 10^{-10}$ см²/сек, после озонного воздействия он уменьшился до $3,45 \cdot 10^{-10}$ см²/сек. Таким образом, данные по диффузии также подтверждают вывод о том, что на начальном этапе озонирования структура сополимера становится более жесткой.

Данные полимеры испытывали на разрывной машине «РМ – 10». Результаты испытаний показали, что после окисления образцов в течении 2 часов (когда τ значительно возросло) модуль растет. Был рассчитан модуль упругости M_1 на начальном этапе растяжения и высокоэластический модуль M_2 . До окисления $M_1 = 0,27 \cdot 10^2$ и $M_2 = 0,1 \cdot 10^2$ МПа, после окисления $M_1 = 0,28 \cdot 10^2$ и $M_2 = 0,3 \cdot 10^2$ МПа. Соответственно для СПЭУ с 0,63% ХГ до окисления $M_1 = 0,27 \cdot 10^2$ и $M_2 = 0,11 \cdot 10^2$ МПа и после окисления $M_1 = 0,33 \cdot 10^2$ и $M_2 = 0,18 \cdot 10^2$ МПа, для СПЭУ с 5% ХГ до окисления $M_1 = 0,26 \cdot 10^2$ и $M_2 = 0,13 \cdot 10^2$ МПа и после окисления $M_1 = 0,31 \cdot 10^2$ и $M_2 = 0,16 \cdot 10^2$ МПа. Таким образом, значения модуля упругости также указывают на рост жесткости цепей в аморфной фазе после окисления.

Влияние отжига в воде на структуру СПЭУ

Данный сополимер испытывали также при отжиге в воде. Образцы выдерживали 3,5 часа.

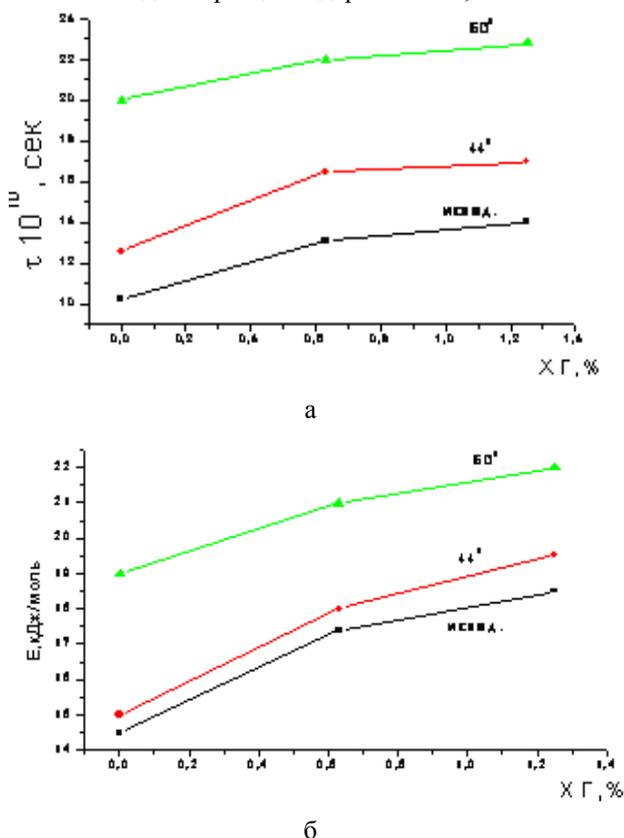


Рис. 6 - Зависимость τ (а) и E (б) от содержания ХГ в СПЭУ при отжиге

Из рис. 6а видно, что с ростом температуры отжига время корреляции возрастает, что свидетельствует об увеличении жесткости макромолекул. Растет и энергия активации (рис. 6б). Полученные закономерности могут быть обусловлены тем, что вода, являясь пластификатором, обуславливает доориентацию цепей у которых степень выпрямленности достаточно велика и больше h/L , где h – расстояние между концами цепей, L – длина цепи [19].

Таким образом, изучение внешних воздействий на СПЭУ показало:

- растягивающие напряжения приводят к росту молекулярной подвижности при небольших деформациях в изотропных и слабо ориентированных образцах. Деформация образцов с $\lambda = 4$ сопровождается ростом τ во всем диапазоне ϵ .

- при озонном воздействии (до 2 часов), как в свободном так и деформированном состоянии, наблюдается рост жесткости цепей и дальнейшее окисление в деформированном состоянии сопровождается уменьшением жесткости, а при окислении в свободном состоянии наблюдается слабый рост τ .

- температурное воздействие в воде на СПЭУ приводит к росту τ , что свидетельствует о совершенствовании надмолекулярной структуры и увеличении жесткости макромолекул.

Литература

1. Long Yu, Katherine Dean, Lin Li. Prog. Polym. Sci. 31 (2006) 576–602
2. L.A.Utracki.(Ed). Polymer blends. Handbook. Vol.1. Kluwer Academic Publisher. Dordrecht. 2002.
3. Карпова С.Г., Иорданский А.Л., Кленина Н.С., Попов А.А., Ломакин С.М., Шилкина Н.Г., Ребров А.В., Заиков Г.Е., Абзальдинов Х.С. Влияние температурного воздействия в водной среде на структуру и молекулярную динамику смеси композиции ПГБ с хитозаном // Вестник Казанского технологического университета. 2013. №2. С. 92-96
4. Ikejima T., Yagi K., Inoue Y.// Macromol. Chem. Phys. 1999. V. 200(2). P. 413.
5. Манабус С. Полимеры медицинского назначения / Пер. с японск. под ред. А. М. Сладкого. М.: Медицина, 1981.
6. Mandelkern L., Allon A. // J. Polimer Sci. 1966. В 4. V. 4. P. 447.
7. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. М.: Академкнига, 2006.
8. Shi R., Chen D., Liu Q. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2009.10. P. 4223.
9. Босхомджиев А.П., Бонарцев А.П., Иванов Е.А., Махина Т.К., Мышкина В.Л. и др. // Пластические массы. 2009. № 8. С. 13.
10. Бонарцев А.П., Иорданский А.Л., Бонарцева Г.А. и др. // Пластические массы. 2010. № 3. С. 6.
11. Manno M., Emanuele A., Martorana V., San Biagio P.,Bulone D. // Biopolymers. 2005. № 59 (1). P. 51.
12. Youling Y., Fei A., Xiaopeng Z., Wei Z., Jian S., Sicong L. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2004. V. 35.
13. Карпова С.Г., Попов А.А., Жукова Е.Е., Штильман М.И., Иорданский А.Л. // Пластические массы. 2011. № 7. С. 1404.
14. Карпова С.Г., Попов А.А., Хватов А.В., Кленина Н.С., Иорданский А.Л. // Хим. физика. 2011. № 2. С. 80.

15. Suttiwijitpuhdee N., Sato H., Zhang J., Hashimoto T. //Polymer. 2011. V. 52. P. 461.
16. Попов А. А., Карпова С. Г., Подкопаева Е. В., Коварский А. Л. И др. // Высокмолекуляр. соединения. А. 1980. Т. 22. № 4. С. 868.
17. Карпова С. Г., Попов А. А., Чвалун С. Н. и др. // Высокмолекуляр. соединения. Б. 1985. Т. 27. № 9. С. 686.
18. Жулькина А.Л., Иванцова Е.Л., Филатова А.Г.и др. // Кристаллография. 2009. Т. 54. № 2. С. 1.
19. Озерин А. Н. Дис. ... канд. хим. наук. М.: НИФХИ им. Карпова, 1977.

© **С. Г. Карпова** – к.х.н., сотр. лаб. физико-химии композиций синтетических и природных полимеров Института биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН; **А. Л. Иорданский** – д.х.н., проф., зав. лаб. диффузионных явлений в полимерных системах Института химической физики им. Н.Н. Семенова РАН; **С. Н. Чвалун** – д.х.н., проф., зав. лаб. Института синтетических полимерных материалов им Н.С. Ениколопова РАН; **С. М. Ломакин** – к.х.н., зав. лаб. химической стойкости полимеров Института биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН; **Н. Г. Шилкина** – сотр. Института биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН; **А. А. Попов** – д.х.н., проф. зав. лаб. физико-химии композиций синтетических и природных полимеров Института биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН; **Г. Е. Занков** – д.х.н., проф. каф. технологии полимерных материалов КНИТУ; **Х. С. Абзальдинов** – к.х.н., доц. той же кафедры, abzaldinov@mail.ru.