

3 Spezieller Teil

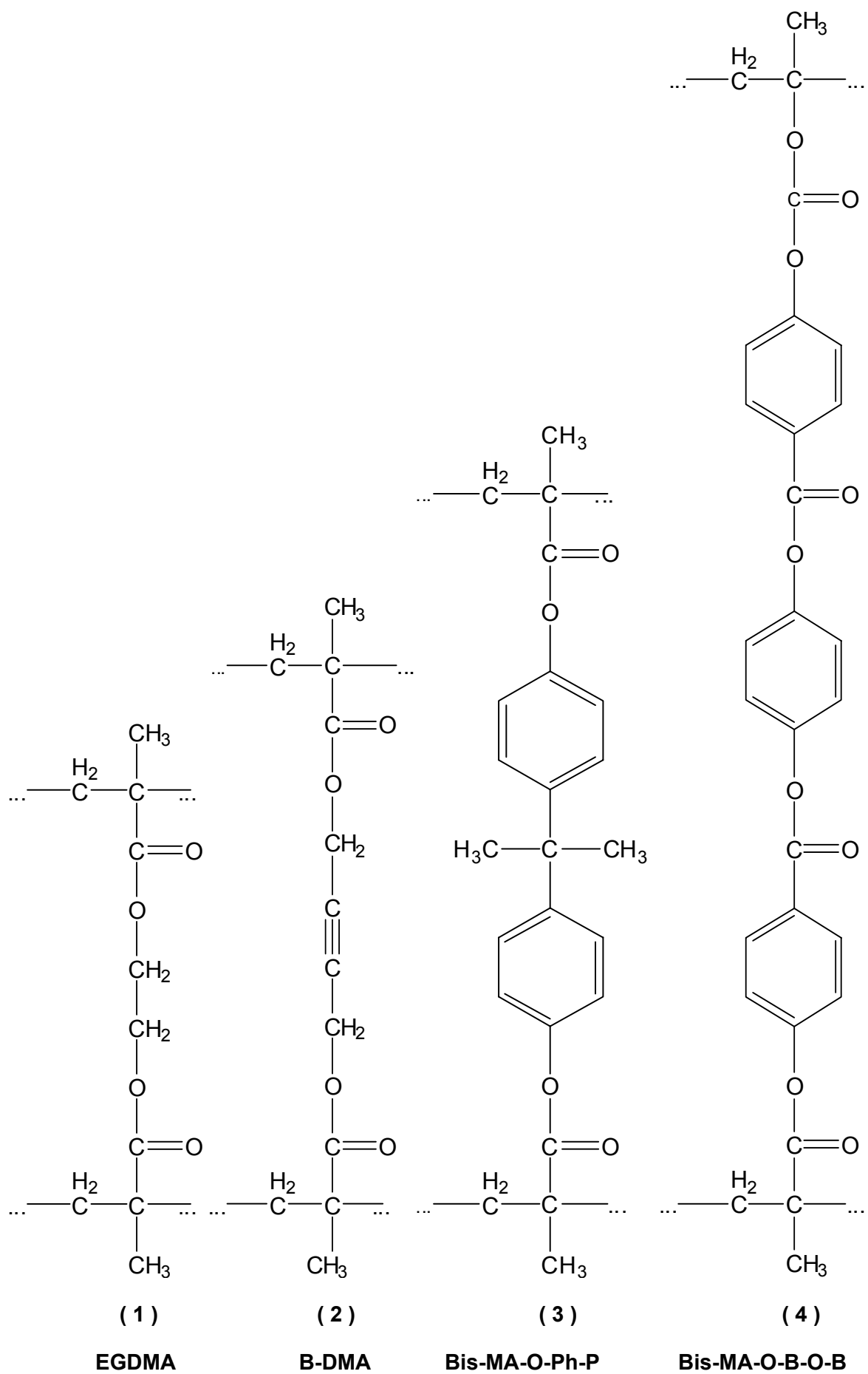
3.1 Vergleich der Vernetzer

Die Verwendung weicher, hydrophiler Materialien gegenüber harten Materialien führt zu einer besseren mechanischen Verträglichkeit von Kontaktlinsen. Dadurch tritt seltener eine Irritation von Bindehaut, Augenlidern und Hornhaut auf.

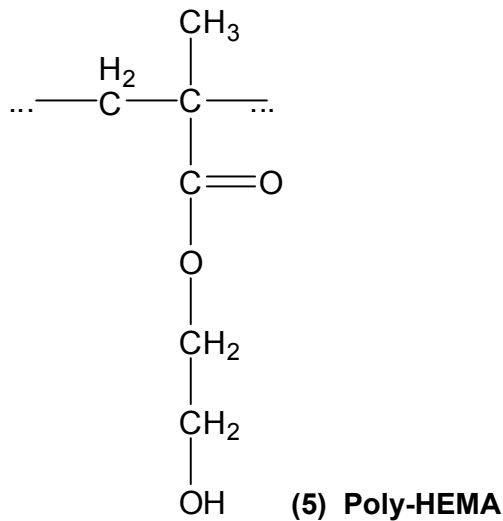
Die Zielsetzung, die Eigenschaften von Hydrogelen zu verbessern, konzentriert sich besonders auf das Erreichen einer Sauerstoffdurchlässigkeit, die derjenigen der Hornhaut vergleichbar ist. Die Versorgung der Hornhaut mit Sauerstoff beim Tragen einer weichen Kontaktlinse [$40 \cdot 10^{-11} \text{ ml O}_2 \cdot \text{cm}^2 / \text{ml} \cdot \text{s} \cdot \text{mmHg}$] ist dann gewährleistet, wenn der Wassergehalt der weichen Kontaktlinse (Hydrogel) die Grenze von 70 % erreicht.^{18, 19)} Je höher der Wassergehalt eines Hydrogels ist, desto größer ist die O_2 -Permeabilität und desto schlechter wird die mechanische Stabilität dieses Hydrogels. Im allgemeinen besitzen vernetzte Polymere eine höhere Stabilität als lineare Polymere. Durch Erhöhung des Vernetzungsgrades erhöht man die mechanische Stabilität eines Hydrogels. Dieser Vorgang darf auf keinen Fall auf Kosten der Sauerstoffdurchlässigkeit geschehen. Untersuchungen mit hydrophilen Vernetzern zeigen keine wesentlichen Änderungen des Wassergehalts bzw. der linearen Quellung, vielmehr ist die Kettenlänge der Vernetzer maßgebend.⁷⁾ Da die freien hydrophilen OH-Gruppen weitgehend das chemische Verhalten des Materials und die Art der Estergruppen die mechanischen Eigenschaften²⁰⁾ beeinflussen, werden einige Poly-HEMA-Hydrogele mit den Vernetzern Bis-MA-O-Ph-P (3) und Bis-MA-O-B-O-B (4) hergestellt und untersucht.

3.1.1 Untersuchungen mit verschiedenen Vernetzern Poly(hydroxyethylmethacrylat)-Hydrogele (Poly-HEMA-Hydrogele)

Die in dieser Arbeit eingesetzten Vernetzer unterscheiden sich in der Länge, in der Anzahl der Carboxylgruppen und in der Anzahl der Benzolringe. Kürzere bzw. längere Vernetzer sollen möglichst die Bildung kleiner bzw. großer Hohlräume im Polymernetzwerk bewirken. Es wird erwartet, dass derartige Hydrogele einen deutlich höheren Wassergehalt besitzen als herkömmliche Poly-HEMA-Hydrogele, die mit Ethylenglykoldimethacrylat (EGDMA) (1) vernetzt sind.



Der Einfluss und die strukturelle Beschaffenheit der Vernetzer und der Vernetzungsgrad werden am Beispiel der Poly-HEMA-Hydrogele aus HEMA (5) deutlich.



Hierzu werden verschieden vernetzte Poly-HEMA-Hydrogele vernetzt mit

2-Butin-1,4-ylen-dioxymethacrylat (B-DMA) (2),

2,2-Bis(methacryloyloxyphen-4-ylen)propan (Bis-MA-O-Ph-P) (3) und

1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B) (4) hergestellt.

Die Eigenschaften dieser Hydrogele werden im Vergleich zu Hydrogelen mit dem häufig eingesetzten Vernetzer Ethylenglykoldimethacrylat (EGDMA) (1) bezüglich ihres Wassergehalts, ihrer linearen Quellung, ihrer Sauerstoffpermeabilität und ihrer mechanischen Belastbarkeit untersucht.

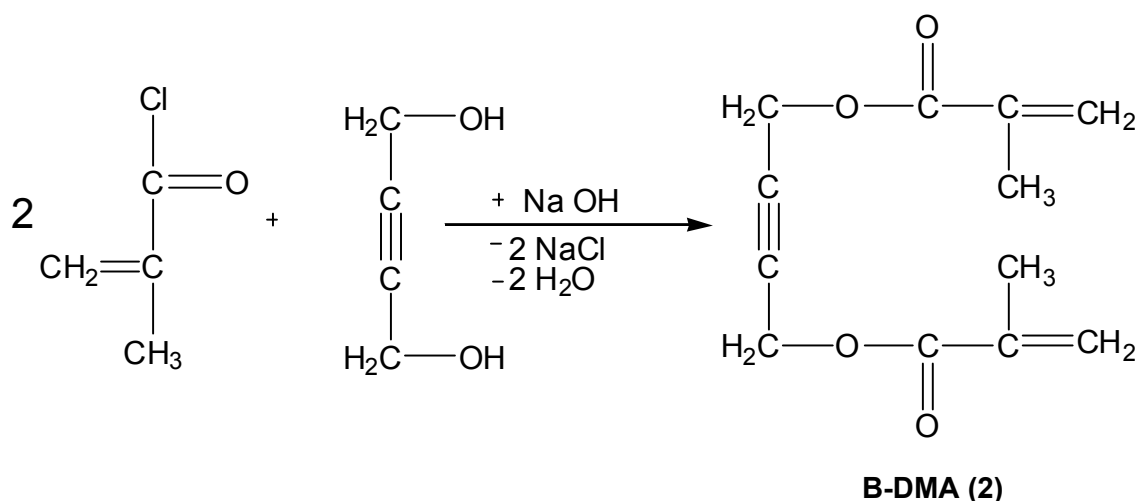
Zwei der oben erwähnten Vernetzer, 2-Butin-1,4-ylen-dioxymethacrylat (B-DMA) und 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B) sind zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht auf dem Markt und müssen hergestellt werden.

3.1.2 Darstellung der Vernetzer

Zur Darstellung von bifunktionellen, polymerisationsfähigen Verbindungen wie Dimeren von Methacrylaten können verschiedene Veresterungsmethoden angewandt werden. Die gängigen Labormethoden sind die Umsetzung der entsprechenden Säurehalogenide oder Säureanhydride mit einem zweiwertigen Alkohol in Gegenwart einer Base. Eine weitere Methode wäre die säurekatalytische Umesterungsreaktion (Alkoholyse) von Methacrylsäuremethylester mit einem zweiwertigen Alkohol.²⁴⁾

3.1.3 Darstellung von 2-Butin-1,4-ylen-dioxymethacrylat (2)

Zur Darstellung von 2-Butin-1,4-ylen-dioxymethacrylat (B-DMA) (2) aus 2-Butin-1,4-diol und Methacrylsäurechlorid wird in Anlehnung an das Herstellungsverfahren von L. F. Wiggins und D. J. C. Wood²⁵⁾ gearbeitet. Hierbei wird 2-Butin-1,4-diol in NaOH (5 molar) aufgelöst. Unter Kühlen und N₂-Schutzgas wird Methacrylsäurechlorid hinzugegeben.

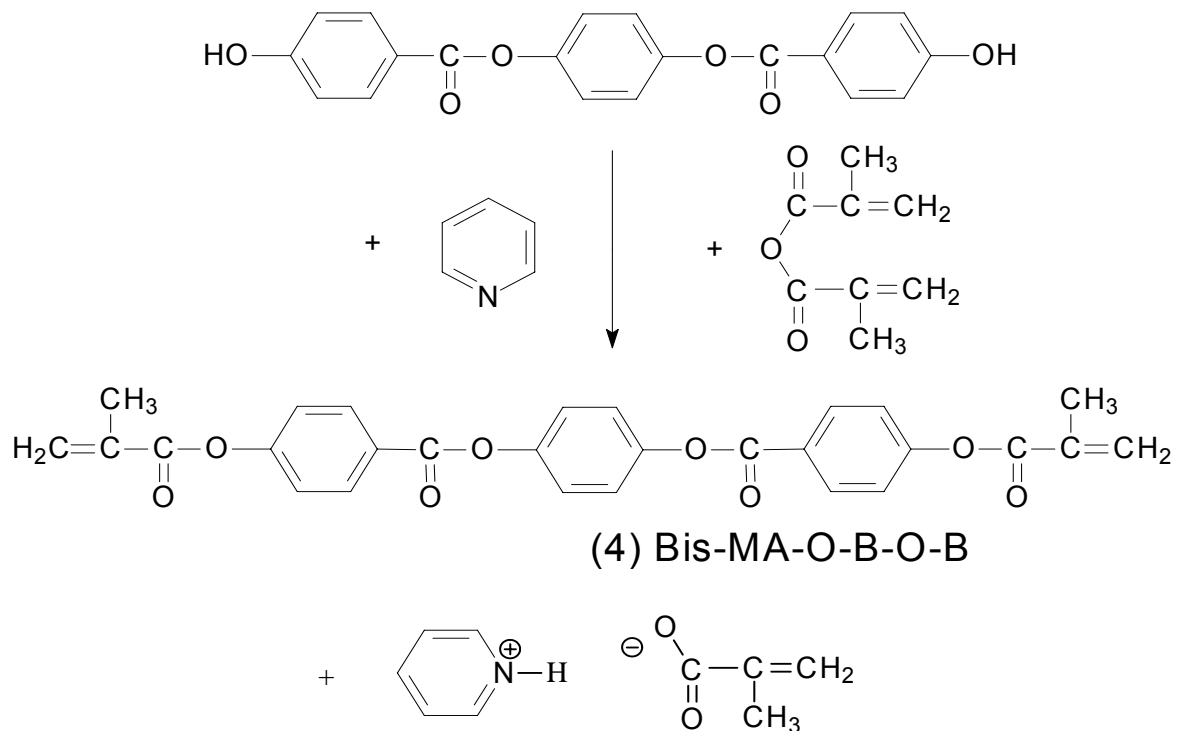


Der gebildete Ester wird mit Ether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das hergestellte Dimethacrylat ist sehr polymerisationsempfindlich. Ohne Anwesenheit eines Inhibitors lässt es sich destillativ nicht reinigen. Deswegen wird unter Schutzgas und Anwesenheit von Kupferpulver als Inhibitor bei niedrigem Druck destilliert. 2-Butin-1,4-ylen-dioxymethacrylat (B-DMA) ist ölig, kristallisiert im Tiefkühlfach und schmilzt bei 29°C.

3.1.4 Darstellung von 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B) (4)

Ein weiteres interessantes Dimer ist 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B), das auf Grund zusätzlich vorhandener Carboxylgruppen für verbesserte mechanische Eigenschaften⁹⁾ sorgen soll. Die Länge des Moleküls mit Benzolringen als starrem Vernetzer sorgt für ein besonders weitmaschiges Netzwerk. An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Schopov aus Bulgarien (Akademie der Wissenschaften, Sofia) besonders danken für die Überlassung des Diols 1,4-bis-(parahydroxybenzoyloxybenzol)⁶³⁾, welches als Ausgangssubstanz eingesetzt wird.

Um die Verseifung der vorhandenen aromatischen Estergruppen zu vermeiden, wird in Pyridin als säurebindendem Mittel gearbeitet. Zunächst wird das Diol in absolutem Pyridin gelöst, danach wird frisch destilliertes Methacrylsäureanhydrid zugegeben.



Es wird längere Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Ester (Bis-MA-O-B-O-B) wird abgetrennt, gewaschen, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Die Identifizierung der Verbindung erfolgt durch Elementaranalyse, IR-, $^1\text{H-NMR}$ -, und Massenspektrometrie.

Der Einfluss von verschiedenen Vernetzern, (Verbindungen 1 – 4, 6 und 7) auf die Eigenschaften der Hydrogele kann aus den experimentell gewonnenen Ergebnissen ermittelt werden.

3.1.5 Copolymerisation

Für jede Probe werden zusammen 11 g Comonomer berechnet, die in molaren Anteilen gemischt werden. Somit besitzen die entstehenden Polymere bei gleicher Konzentration durchschnittlich die gleiche Anzahl von Monomerbausteinen zwischen ihren Vernetzungsstellen. Der Ablauf der Polymerisation ist radikalisch, es werden jeweils 5,5 mg Azobisisobutyronitril (AIBN) als Initiator zugesetzt.

Die kristallinen Comonomere werden so lange (ca. zwei Stunden) in verschlossenen, kleinen Erlenmeyerkolben oder Substanzgläsern bei Raumtemperatur gerührt, eventuell auf 30 – 40°C erwärmt, bis sich eine homogene, klare Lösung ergibt. Sie wird auf medizinische Spritzen aus PE / PP (10 ml) gezogen. Die Spritzen werden ohne Einschlüsse an der Spitze

zugeschmolzen und mit Stempel und Plombendraht gesichert. Die so vorbereiteten Reaktionsgefäße (Spritzen) werden an einem Halter befestigt und ins Glycerinbad getaucht. Durch Initiator und Wärmezufuhr wird die radikalische Polymerisation ausgelöst (siehe das Temperaturprogramm Kap. 3.3).

3.1.5.1 Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA (5) mit steigenden Anteilen an 2-Butin-1,4-ylen-dioxy-methacrylat (B-DMA) (2)

Tabelle 1

Probe	HEMA		B-DMA		AIBN
	[mol%]	Gew.[g]	Gew.[g]	[mol%]	[mg]
62	100	10,963	0,2	0,0374	5,5
63	100	10,906	0,5	0,0931	5,5
64	100	10,815	1,0	0,1847	5,5
65	100	10,636	2,0	0,3633	5,5
66	100	10,464	3,0	0,5361	5,5
67	100	10,134	5,0	0,8653	5,5

Alle hergestellten Polymere 62 – 67 sind glasklar und ohne Einschlüsse. Sie werden über Nacht im Vakuum bei 98 – 100°C getempert. Danach werden die für die Untersuchung benötigten dünnen Scheiben hergestellt.

3.1.5.2 Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA (5) mit steigenden Anteilen an 2,2-Bis(methacryloyloxyphen-4-yl)propan (Bis-MA-O-Ph-P) (3)

Tabelle 2

Probe	HEMA		Bis-MA-O-Ph-P		AIBN
	[mol%]	Gew.[g]	Gew.[g]	[mol%]	[mg]
68	100	10,938	0,2	0,0613	5,5
69	100	10,862	0,5	0,1519	5,5
70	100	10,700	1,0	0,2996	5,5
71	100	10,416	2,0	0,5838	5,5
72	100	10,147	3,0	0,8527	5,5
73	100	9,649	5,0	1,3516	5,5

Alle hergestellten Polymere 68 – 73 sind glasklar und ohne Einschlüsse. Sie werden wie oben beschrieben für die Untersuchungen vorbereitet.

3.1.5.3 Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA (5) mit steigenden Anteilen an 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B) (4)

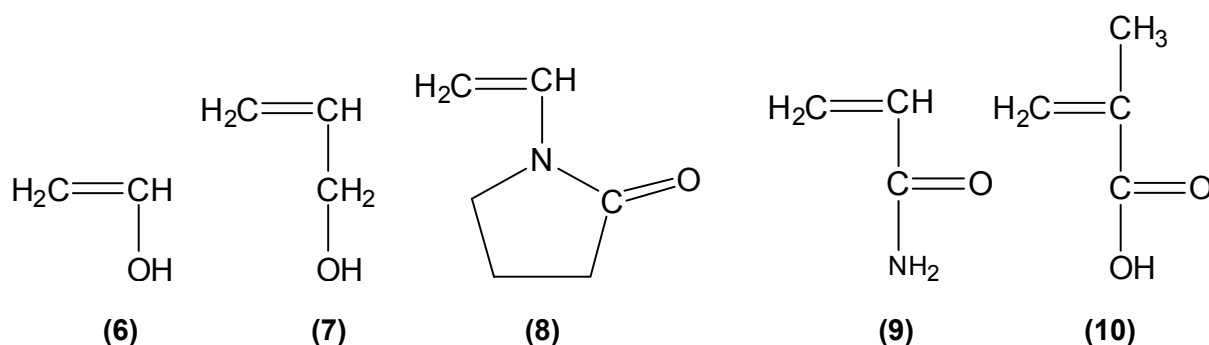
Tabelle 3

Probe	HEMA		Bis-MA-O-B-O-B		AIBN
	[mol%]	Gew.[g]	Gew.[g]	[mol%]	[mg]
74	100	10,968	0,2	0,0613	5,5

Bei der geplanten Polymerisation von 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B) (4) mit steigenden Anteilen des Vernetzers von 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 und 5,0 mol % ist es nur möglich, Polymerisate mit 0,2 mol % dieses Vernetzers zu erhalten. In den weiteren Comonomermischungen (0,5 bis 5,0 mol % Vernetzergehalt Bis-MA-O-B-O-B) bleiben große Anteile des Vernetzers unlöslich.

3.2 Hydrogele mit 2-Hydroxyethylmethacrylat und Acrylamid

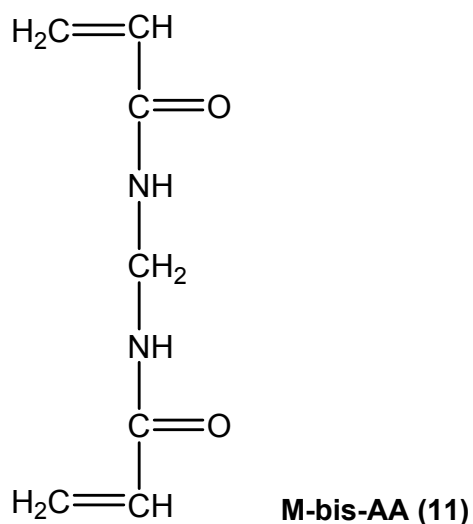
Den Poly-HEMA-Hydrogelen, die einen Wassergehalt über 38 % zeigen sollen, werden oft weitere hydrophile Verbindungen (Comonomere) wie Vinylalkohol (6) (entsteht nach der Verseifung aus Vinylacetat), Allylalkohol (7), N-vinylpyrrolidon (NVP) (8), Acrylamid (AA) (9) und Methacrylsäure (MA) (10) beigemischt.²⁰⁾



Diese Monomere werden auch bei der Hydrophilierung der hydrophoben harten Silikonlinsen eingesetzt. Die Oberflächen-Hydrophilierung kann entweder plasmachemisch²¹⁾ oder durch chemische Oberflächenreaktion (Äquilibrierung) erzielt werden.^{22, 23)} Die hydrophilen Monomere werden durch Austauschreaktion (Äquilibrierungsreaktion) in die Oberfläche

eingebaut. Dadurch wird die Polarität und somit die Wasseraufnahmefähigkeit (Hydrophilie) des Polymers erhöht.

In dieser Arbeit werden Hydrogele aus HEMA mit weiteren hydrophilen Comonomeren, z. B. Acrylamid (AA), und mit steigenden Vernetzer-Anteilen einmal an Ethylenglykoldimethacrylat (EGDMA) (1) und einmal am polaren Vernetzer Methylenbisacrylamid (M-bis-AA) (11) hergestellt.



Die Eigenschaften dieser Hydrogele sollen bezüglich Wassergehalt, linearer Quellung, Sauerstoffpermeabilität und mechanischer Stabilität mit im Kapitel 3.1.1 untersuchten Polymeren verglichen werden.

3.2.1 Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA (5) und 20 mol % Acrylamid (AA) (9) mit steigenden Vernetzer-Anteilen (EGDMA) (1).

Tabelle 4

Probe	EGDMA		HEMA		AA		AIBN
	[mol%]	Gew.[g]	[mol%]	Gew.[g]	Gew.[g]	[mol%]	[mg]
83	0,2	0,0117	80	9,671	20	1,317	5,5
84	0,5	0,0665	80	9,623	20	1,310	5,5
85	1,0	0,1565	80	9,544	20	1,299	5,5
86	2,0	0,3323	80	9,389	20	1,278	5,5
87	5,0	0,8269	80	8,954	20	1,219	5,5

Alle hergestellten Polymere 62 – 67 sind glasklar und ohne Einschlüsse. Sie werden über Nacht im Vakuum bei 98 – 100°C getempert. Danach werden die für die Untersuchung benötigten dünnen Scheiben hergestellt.

3.2.2 Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA (5) und 40 mol % Acrylamid (AA) (9) mit steigenden Vernetzer-Anteilen (EGDMA) (1)

Tabelle 5

Probe	EGDMA		HEMA		AA		AIBN
	Nr.	[mol%]	Gew.[g]	[mol%]	Gew.[g]	Gew.[g]	
88	0,2	0,0199	60	8,054	40	2,925	5,5
89	0,5	0,0807	60	8,010	40	2,909	5,5
90	1,0	0,1804	60	7,937	40	2,882	5,5
91	2,0	0,3745	60	9,796	40	2,830	5,5
92	5,0	0,9172	60	7,396	40	2,686	5,5

Die Polymere aus 60 mol % HEMA und 40 mol % Acrylamid, Proben 88 - 92, sind ebenfalls wie die Proben 83 - 87 (Tabelle 4) glasklar und ohne Einschlüsse. Sie zeigen auch keine Probleme bei der Verarbeitung zu Scheiben.

3.2.3 Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA (5) und 50 mol % Acrylamid (AA) (9) mit steigenden Vernetzer-Anteilen (EGDMA) (1)

Tabelle 6

Probe	EGDMA		HEMA		AA		AIBN
	Nr.	[mol%]	Gew.[g]	[mol%]	Gew.[g]	Gew.[g]	
93	0,2	0,0248	50	7,105	50	3,870	5,5
94	0,5	0,0890	50	7,063	50	3,847	5,5
95	1,0	0,1944	50	6,995	50	3,811	5,5
96	2,0	0,3992	50	6,865	50	3,738	5,5
97	5,0	0,9696	50	6,493	50	3,537	5,5

Die Comonomermischungen aus 50 mol % HEMA und 50 mol % Acrylamid, Proben 93 - 97 (Tabelle 6), sind bei Raumtemperatur nicht löslich (ein heterogenes Gemisch, gesättigte HEMA-Lösung an Acrylamid). Bei 50°C werden sie alle zu homogenen Lösungen. Sie werden sofort in PE / PP-Spritzen aufgezogen (s. Kap. 3.3, 3.9.2) und ins 55°C warme Bad gebracht. Das Ergebnis der Polymerisation ist nicht zufriedenstellend, alle Proben 93 - 97

sind zwar glasklar, aber mit mehr oder weniger sphärolitartigen Einschlüssen. Ein zweiter Polymerisationsversuch führte zu gleichen Ergebnissen.

3.2.4 Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA (5) und 50 mol % Acrylamid (AA) (9) mit steigenden Vernetzer-Anteilen Methylbisacrylamid (M-bis-AA) (11)

Tabelle 7

Probe	M-bis-AA		HEMA		AA		AIBN
	[mol%]	Gew.[g]	[mol%]	Gew.[g]	Gew.[g]	[mol%]	[mg]
98	0,2	0,0336	50	7,092	50	3,874	5,5
99	0,5	0,0836	50	7,060	50	3,856	5,5
100	1,0	0,1660	50	7,007	50	3,827	5,5
101	2,0	0,3270	50	6,902	50	3,770	5,5
102	5,0	0,7828	50	6,608	50	3,609	5,5

Die Polymere dieser Proben 98 - 102 werden im Unterschied zu den Polymeren der Proben 93 - 97 (Tabelle 6) anstelle des Vernetzers EGDMA mit dem Vernetzer Methylbisacrylamid (M-bis-AA) (10) angesetzt.

Die in Tabelle 7 aufgelisteten Comonomermischungen zeigen die gleichen schlechten Löslichkeitseigenschaften wie diejenigen der Tabelle 6. Die Ursache für diese Erscheinung liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit an dem zu hohen Anteil des kristallinen Acrylamid-Vernetzers. Nicht das gesamte Acrylamid geht in die Lösung, es tritt keine homogene flüssige Phase auf. Die Proben 98 - 102 zeigen auch keine guten Eigenschaften bei der Verarbeitung zu Scheiben (Schlierenbildung).

3.3 Temperaturregelung der Polymerisationsreaktionen

Da die radikalische Polymerisation immer mit einem Initiator und unter Zufuhr von thermischer Energie ausgelöst wird, kann diese durch unsachgemäße Wärmezufuhr (Erhöhung der Reaktionstemperatur) zu negativen Erscheinungen führen. Beispielsweise können im Falle des Siedens oder durch nicht absolut vollständig aufgelöste Komponenten des Monomergemischs (Rekristallisation, Spherolitbildung, s. Kap. 3.2.3 – 3.2.4) Einschlüsse im Polymernetzwerk gebildet werden.

Für die an in dieser Arbeit vorgestellten Hydrogelen durchgeführten Polymerisationsreaktionen wird folgendes Temperaturprogramm entwickelt: Um die Bildung von Einschlüssen möglichst zu vermeiden, wird für die entscheidenden Temperaturbereiche, in denen die Löslichkeit der kristallinen Anteile gegeben ist sowie radikalischer Start bzw. Kettenabbruch stattfindet, ein längerer Zeitraum eingeplant. Abweichungen von diesem Temperaturprogramm gibt es nur dann, wenn eine Comonomermischung erst bei einer höheren Temperatur eine einheitliche flüssige Phase bildet. Dann wird die Temperatur des Polymerisationsstarts der entsprechenden Comonomermischung ausgewählt und dann weiter nach dem beschriebenen Temperaturprogramm verfahren.

Da die Polymerisationsgefäße (medizinische 10 ml-Spritzen aus PE / PP) nicht über 120°C erhitzt werden dürfen, ist ein Glycerinbad dafür gut geeignet. Die ohne Blasen befüllten Spritzen werden an der Spitze zugeschmolzen und deren Stempel mit Plombendraht gesichert. Die so vorbereiteten Reaktionsgefäße (Spritzen) werden an einem Halter befestigt und ins mit einem Kontaktthermometer versehene Glycerinbad eingehängt. Darin verbleiben sie zur Polymerisation gemäß dem nachfolgend dargestellten Temperaturprogramm. Ein Zeichen der gelungenen Polymerisation ist die Volumenabnahme in den Spritzen, die durch den eingezogenen Stempel der Spritze erkennbar ist. Zum Schluss werden die polymerisierten Proben aus ihren Reaktionsgefäßen herausgenommen und 12 Stunden bei 98°- 100°C im Trockenschrank an der Luft getempert.

Tabelle: Temperaturprogramm

Temp. °C	30	40	50	60	65	70	80	85	90	98
Zeit h	4	2	2	2	12	2	2	4	4	12

3.4 Untersuchung der Copolymere

Eine vollständige Reihe von Hydrogelen aus Polyhydroxyethylmethacrylat (Poly-HEMA) (1) mit steigenden Vernetzer-Anteilen von 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 und 5,0 mol % 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B) (4) kann nicht hergestellt werden. Nur die Comonomermischung mit 0,2 mol % 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B) führt zu einer homogenen Lösung. Die weiteren Comonomermischungen mit 0,5 bis 5,0 mol % Vernetzer-Anteilen von Bis-MA-O-B-O-B sind nicht homogen, da deren Feststoffanteile (Kristalle) trotz Erwärmung unlöslich bleiben (vergleiche die Tabellen 1 - 3).

In der zweiten Reihe der Vernetzerstudie werden die Polymere aus HEMA und Acrylamid mit steigenden Vernetzer-Anteilen (0,2 bis 5 mol %) von Ethylenglykoldimethacrylat (EGDMA) und Methylen-bis-acrylamid (M-bis-AA) untersucht (s. Tab. 4 - 7).