



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 02 866 T2** 2006.04.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 395 302 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 27/34** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 02 866.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/05495**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 727 603.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/094331**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.02.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.04.2006**

(30) Unionspriorität:
01810503 21.05.2001 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:
Novartis AG, Basel, CH

(72) Erfinder:
**CHABRECEK, Peter, CH-4125 Riehen, CH;
LEUKEL, Jörg, 79110 Freiburg, DE; LOHMANN,
Dieter, CH-4142 Münchenstein, CH**

(74) Vertreter:
Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(54) Bezeichnung: **BESCHICHTUNGEN VOM TYP "BOTTLE-BRUSH" MIT VERWIRBELTEN POLYMEREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Beschichten von Gegenständen, wobei die Beschichtung ein Polymer mit erwünschten Eigenschaften bezüglich Anhaftung an dem Substrat, Dauerhaftigkeit, Weichheit, Hydrophilizität, Gleitfähigkeit, Benetzbarkeit, Bioverträglichkeit und Permeabilität umfasst. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Beschichten eines Gegenstands, wie ein biomedizinisches Material oder biomedizinischer Gegenstand, insbesondere eine Kontaktlinse, einschließlich einer Kontaktlinse zum längeren Tragen, wobei die Beschichtung aus mindestens zwei einzelnen hydrophilen Polymerkomponenten zusammengesetzt ist. Eine von jenen hydrophilen Komponenten umfasst Polymerketten, die kovalent an das Substrat gebunden sind, wohingegen das zweite hydrophile Polymer nicht kovalent gebunden ist, weder an die Oberfläche des Substrats, noch an die Polymerketten, sondern mit den Polymerketten eingefangen ist.

[0002] Verfahren zum Herstellen von hydrophilen Polymerbeschichtungen auf einem „inerten“ hydrophoben Substrat wurden im Stand der Technik offenbart. Beispielsweise offenbart WO 99/57581 zuallererst das Ausstatten der Gegenstandsoberfläche mit kovalent gebundenen Photostartermolekülen, Beschichten der modifizierten Oberfläche mit einer Schicht eines polymerisierbaren Makromonomers und dann Unterziehen derselben einer Wärme- oder Strahlungsbehandlung, wodurch das Makromonomer zur Bildung der neuen Gegenstandsoberfläche pfpfopolymerisiert wird. Das kovalente Binden der Photostartermoleküle an die Gegenstandsoberfläche erfolgt zuerst durch Unterziehen der Gegenstandsoberfläche einer Plasmabehandlung, wodurch die Oberfläche mit funktionellen Gruppen versehen wird und dann Umsetzen der funktionellen Gruppen mit co-reaktiven Gruppen eines funktionellen Photostarters.

[0003] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Gegenstände, insbesondere biomedizinische Vorrichtungen, wie Kontaktlinsen, mit einer verbesserten Benetzbarkeit, Wasserretentionsfähigkeit und Bioverträglichkeit zuallererst durch Versehen der Massematerialoberfläche mit kovalent gebundenen Photostartermolekülen, gefolgt von Pfropfen eines hydrophilen, ethylenisch ungesättigten Makromonomers von der Massematerialoberfläche in Gegenwart eines bioverträglichen, hydrophilen Polymers, das von polymerisierbaren, ethylenisch ungesättigten Gruppen frei ist und dadurch Einfangen des bioverträglichen hydrophilen Polymers in der durch die Polymerisation des Makromonomers gebildeten Polymermatrix, erhalten werden.

[0004] Durch dieses Verfahren bildet das Makromonomer angebundene "haarige" Ketten vom "Flaschen-Bürsten"-Typ auf der Massematerialoberfläche mit verfangenem bioverträglichem hydrophilem Polymer, wodurch eine Art von halb ineinanderdringendem Netzwerk (s-IPN) mit den Polymerketten des Makromonomers gebildet wird.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb in einem Aspekt ein Verfahren zum Beschichten einer Materialoberfläche, umfassend die Schritte von:

- (a) Bereitstellen eines anorganischen oder organischen Massematerials, das kovalent an seiner Oberfläche gebundene Startereinheiten zur radikalischen Polymerisation aufweist;
- (b) Pfpfopolymerisieren eines hydrophilen, ethylenisch ungesättigten Makromonomers von der Massematerialoberfläche in Gegenwart eines bioverträglichen hydrophilen Polymers, das von polymerisierbaren, ethylenisch ungesättigten Gruppen frei ist und dadurch Einfangen des hydrophilen Polymers in der Polymermatrix, die durch die Polymerisation des Makromonomers gebildet wurde.

[0006] Geeignete, gemäß der Erfindung zu beschichtende Massematerialien sind beispielsweise Quarz, Keramiken, Gläser, Silikatmineralien, Kieselgele, Metalle, Metalloxide, Kohlenstoffmaterialien, wie Graphit oder Glaskohlenstoff, natürliche oder synthetische organische Polymere, oder Lamine, Verbundmaterialien oder Blends der Materialien, insbesondere natürliche oder synthetische organische Polymere oder modifizierte Biopolymere, die in einer großen Vielzahl bekannt sind. Einige Beispiele für Polymere sind Polyadditions- und Polykondensationspolymere (Polyurethane, Epoxidharze, Polyether, Polyester, Polyamide oder Polyimide); Vinylpolymere (Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyacrylamide, Polymethacrylamide, Polystyrol, Polyethylen und halogenierte Derivate davon, Polyvinylacetat und Polyacrylnitril); oder Elastomere (Silikone, Polybutadien und Polyisopren).

[0007] Eine bevorzugte Gruppe von zu beschichtenden Materialien sind jene, die herkömmlicherweise für die Herstellung von biomedizinischen Vorrichtungen, beispielsweise Kontaktlinsen, insbesondere Kontaktlinsen zum längeren Tragen, die an sich nicht hydrophil sind, verwendet werden. Solche Materialien sind dem Fachmann bekannt und können beispielsweise Polysiloxane, Perfluoralkylpolyether, fluorierte Poly(meth)acrylate oder äquivalente fluorierte Polymere, abgeleitet von beispielsweise anderen polymerisierbaren Carbonsäuren,

Polyalkyl(meth)acrylaten oder äquivalenten Alkylesterpolymeren, abgeleitet von anderen polymerisierbaren Carbonsäuren, oder fluorierten Polyolefinen, wie fluoriertem Ethylen- oder Propylen, beispielsweise Tetrafluorethylen, vorzugsweise in Kombination mit spezifischen Dioxolen, wie Perfluor-2,2-dimethyl-1,3-dioxol, umfassen. Beispiele für geeignete Massematerialien sind zum Beispiel die Lotrafilcon A⁻, Neofacon-, Pasifocon-, Telefocon-, Silafocon-, Fluorsilfocon-, Paflufocon-, Elastofilcon-, Fluorofacon- oder Teflon-AF-Materialien, wie Teflon AF 1600 oder Teflon AF 2400, die Co-Polymere von etwa 63 bis 73 Mol-% Perfluor-2,2-dimethyl-1,3-dioxol und etwa 37 bis 27 Mol-% Tetrafluorethylen, oder von etwa 80 bis 90 Mol-% Perfluor-2,2-dimethyl-1,3-dioxol und etwa 20 bis 10 Mol-% Tetrafluorethylen darstellen.

[0008] Eine weitere Gruppe von zu beschichtenden, bevorzugten Materialien sind amphiphile segmentierte Co-Polymere, umfassend mindestens ein hydrophobes Segment und mindestens ein hydrophiles Segment, die durch eine Bindung oder ein Brückenglied verbunden sind. Beispiele für Silikonhydrogele sind beispielsweise jene, die in den PCT-Anmeldungen WO 96/31792 und WO 97/49740 offenbart sind.

[0009] Eine besonders bevorzugte Gruppe von zu beschichtenden Materialien umfasst organische Polymere, ausgewählt aus Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyacrylamiden, Poly(N,N-dimethylacrylamiden), Polymethacrylamiden, Polyvinylacetaten, Polysiloxanen, Perfluoralkylpolyethern, fluorierten Polyacrylaten oder -methacrylaten und amphiphilen segmentierten Copolymeren, umfassend mindestens ein hydrophobes Segment, beispielsweise ein Polysiloxan- oder Perfluoralkylpolyethersegment oder ein gemischtes Polysiloxan/Perfluoralkylpolyethersegment, und mindestens ein hydrophiles Segment, beispielsweise ein Polyoxazolin-, Poly(2-hydroxyethylmethacrylat)-, Polyacrylamid-, Poly(N,N-dimethylacrylamid)-, Polyvinylpyrrolidonpolyacrylsäure- oder Polymethacrylsäuresegment oder ein copolymeres Gemisch von zwei oder mehreren der zugrundeliegenden Monomeren.

[0010] Das zu beschichtende Material kann auch beliebiges mit Blut in Kontakt stehendes Material sein, das herkömmlicherweise zur Herstellung von Nierendialysemembranen, Blutlagerungsbeuteln, Herzschrittmachern und vaskulären Pfropfungen verwendet wurde. Beispielsweise kann das auf seiner Oberfläche zu modifizierende Material ein Polyurethan-, Polydimethylsiloxan-, Polytetrafluorethylen-, Polyvinylchlorid-, Dacron(TM)- oder Silastic(TM)-Typ-Polymer oder ein Verbundmaterial, das daraus hergestellt wurde, sein.

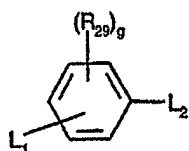
[0011] Die Form des zu beschichtenden Materials kann innerhalb breiter Grenzen variieren. Beispiele sind Teilchen, Granulate, Kapseln, Fasern, Röhren, Filme oder Membranen, vorzugsweise Formlinge aller Arten, wie ophthalmische Formlinge, beispielsweise Intraokularlinsen, künstliche Cornea oder insbesondere Kontaktlinsen.

[0012] Das Binden der Photostartereinheiten gemäß Schritt (a) kann ausgeführt werden

(i) gemäß den in WO 99/57581 beschriebenen Verfahren, wo die Oberfläche des Massematerials zu allererst einer Plasmabehandlung unterzogen wird, wodurch reaktive Gruppen auf der Oberfläche von der Oberfläche gebildet werden, gefolgt von Umsetzung der reaktiven Gruppen mit einer Startereinheit, die co-reaktive funktionelle Gruppen trägt, oder

(ii) durch Reaktion von bestimmten hetero-bifunktionellen Verbindungen auf der Oberfläche des Massematerials der Verbindungen mit einer ersten hoch reaktiven funktionellen Gruppe, die mit der "inerten" Massematerialoberfläche reagieren kann, und einer zweiten funktionellen Gruppe zur weiteren kovalenten Bindung der Startereinheiten.

[0013] Die hetero-bifunktionelle Verbindung ist beispielsweise eine Verbindung der Formel



(1),

worin R_{29} C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Sulfo, Nitro, Trifluormethyl oder Halogen darstellt, g eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,

L_1 eine Gruppe darstellt, die als eine auslösbare Vorstufe zur Carben- oder Nitrenbildung wirkt,

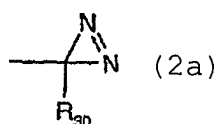
L_2 Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Hydroxy, Glycidyl, Carboxy oder ein Derivat davon, Isocyanat oder Isothiocyanat darstellt, oder einen Rest der Formel

$-[L_3]_n-(\text{Abstandsgruppe})-L_2'$

(1a)

darstellt, worin L_2 Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Hydroxy, Carboxy oder ein Derivat davon, Isocyanat, Isothiocyanat, -O-Glycidyl oder $-O-C(O)-(CH_2)_{h1}-X_2$ darstellt, worin $h1$ 1 bis 4 ist und X_2 Carboxy oder ein Derivat davon darstellt, L_3 -NH-, -NC-, C_1 - C_6 -Alkyl-, -O-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O- oder -OC(O)NH- darstellt; (Abstandsgruppe) lineares oder verzweigtes C_1 - C_{200} -Alkyl, das mit Hydroxy substituiert und/oder durch -O- unterbrochen sein kann, mit der Ausnahme für C_1 -Alkyl, oder C_3 - C_8 -Cycloalkylen, C_3 - C_8 -Cycloalkylen- C_1 - C_6 -alkylen, C_3 - C_8 -Cycloalkylen- C_1 - C_2 -alkylen- C_3 - C_8 -cycloalkylen oder C_1 - C_6 -Alkyl- C_3 - C_8 -cycloalkylen- C_1 - C_6 -alkylen darstellt; und h die Zahl 0 oder 1 ist.

[0014] L_1 in Formel (1) ist beispielsweise eine Gruppe der Formel



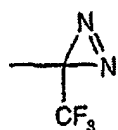
oder

$-N_3$ (2b),

worin R_{30} einen Elektronen-anziehenden Substituenten, beispielsweise fluoriertes C_1 - C_6 -Alkyl, wie einen Rest $-C_2F_5$ oder vorzugsweise einen Rest $-CF_3$, darstellt.

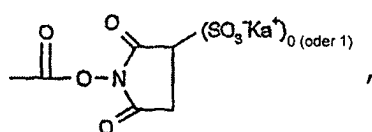
[0015] R_{29} ist vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkoxy, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, Hydroxy, Amino oder Sulfo. Die Variable g ist beispielsweise 1 oder vorzugsweise 0.

[0016] Eine Gruppe von geeigneten Resten der Formel (1) ist jene, worin L_1 eine Gruppe



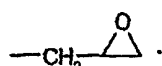
darstellt und g 0 ist. Eine weitere Gruppe von geeigneten Resten der Formel (1) ist jene, worin L_1 eine Gruppe $-N_3$ darstellt und g 1 oder vorzugsweise 0 ist.

[0017] Innerhalb der gesamten Anmeldung sind die Begriffe Carboxyderivat als ein Derivat von Carboxy und dergleichen in der Bedeutung von beispielsweise einem Lacton, einem Carbonsäureanhydrid, Halogenid, Amid oder Ester, beispielsweise $-C(O)Cl$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)C_1$ - C_6 -Alkyl, $-C(O)$ -Phenyl oder insbesondere einem aktivierten Ester, wie Carboxy, der mit einem aktivierenden Mittel umgesetzt wurde, beispielsweise mit N-Hydroxysuccinimid (NHS) oder Sulfo-N-hydroxysuccinimid, zu verstehen. Ein besonders bevorzugtes Carboxyderivat ist ein aktivierter Ester der Formel



worin Ka^+ ein Kation, beispielsweise Na^+ oder K^+ , darstellt.

[0018] Der Begriff Glycidyl bedeutet einen Rest



Die zweiwertigen Reste L_3 sind immer so zu verstehen, dass die linke Bindung zu dem Phenylring und die rechte Bindung zu dem (Abstands)rest gerichtet ist.

[0019] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist L_2 Amino, Isocyanat, Isothiocyanat, Carboxy oder ein Derivat davon und insbesondere Amino, Isocyanat, Carboxy oder ein wie vorstehend erwähnter, aktivierter Carbonsäureester.

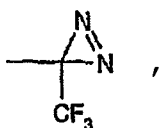
[0020] L_3 in Formel (1a) ist vorzugsweise eine zweiwertige Gruppe -O-, -NH-, -C(O)O-, -C(O)NH- oder -NHC(O)NH- und ist besonders bevorzugt ein Rest -NH-, -C(O)O- oder -C(O)NH-. h ist vorzugsweise die Zahl 1.

[0021] (Abstandsgruppe) in Formel (1a) ist vorzugsweise lineares oder verzweigtes, gegebenenfalls Hydroxy-substituiertes C_1 - C_{24} -Alkylen oder C_4 - C_{160} -Alkylen, das durch -O- unterbrochen ist, bevorzugter C_1 - C_{16} -Alkylen oder C_8 - C_{160} -Alkylen, das durch -O- unterbrochen ist und besonders bevorzugt C_2 - C_{12} -Alkylen oder -(alk')-O-(CH_2CH_2O)₁₈₋₁₆₀-(alk')-, worin (alk') beispielsweise C_1 - C_6 -Alkylen, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkylen, besonders bevorzugt C_1 - C_3 -Alkylen und insbesondere 1,2-Ethylen darstellt. Wenn (Abstandsgruppe) einen Cycloalkylen- oder gemischten Alkylen/Cycloalkylenrest darstellt, sind die nachstehend für R_{33} angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen anzuwenden.

[0022] L_2' ist vorzugsweise Amino, Isocyanat, Carboxy, ein Carboxyderivat oder ein Rest -O-C(O)-(CH₂)₂-X₂, worin X₂ Carboxy oder ein Derivat davon darstellt. Besonders bevorzugte Bedeutungen von L_2' sind Amino, Carboxy oder ein aktivierter Carbonsäureester, wie vorstehend erwähnt.

[0023] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel (1), worin L_2 einen Rest der Formel (1a) darstellt, L_3 -NH-, -C(O)O- oder -C(O)NH- darstellt, h 1 ist, (Abstandsgruppe) lineares C_2 - C_{12} -Alkylen oder -(C₂-C₃-Alkylen)-O-(CH₂CH₂O)₁₈₋₁₆₀-(C₂-C₃-alkylen)-darstellt und L_2' Carboxy, ein Carboxyderivat oder einen Rest -O-C(O)-(CH₂)₂-X₂ darstellt, worin X₂ Carboxy oder ein wie vorstehend erwähnter aktivierter Carbonsäureester ist.

[0024] Vorzugsweise ist L_1 eine Gruppe der Formel



g ist 0 und L_2 ist Carboxy, ein Carboxyderivat oder ein Rest der vorstehend genannten Formel (1a), worin die vorstehend angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten.

[0025] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist L_1 eine Gruppe -N₃, g ist 1 oder vorzugsweise 0, R_{29} ist Methyl, Methoxy, Hydroxy oder Nitro und L_2 ist Amino, Carboxy, ein Carboxyderivat, Isocyanat, Isothiocyanat oder ein Rest der vorstehend genannten Formel (1a), worin die vorstehend angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten, insbesondere Amino.

[0026] Die Verbindungen der Formel (1) können auf die Materialoberfläche gemäß an sich bekannten Verfahren aufgetragen werden. Beispielsweise wird das Massematerial in eine Lösung einer Verbindung der Formel (1) getaucht, oder eine Schicht einer Verbindung der Formel (1) wird zuerst auf der zu modifizierenden Massematerialoberfläche, beispielsweise durch Tauchen, Sprühen, Bedrucken, Streichen, Gießen, Rollen, Schleuderbeschichten oder Vakuumdampfabscheidung, abgeschieden, wobei Tauchen oder Besprühen bevorzugt sind. Besonders bevorzugt wird eine Lösung, umfassend eine oder mehrere verschiedene Verbindungen der Formel (1) auf die Massematerialoberfläche gesprüht, die trocken oder vorzugsweise feucht sein kann. Die Verbindung der Formel (1) kann auf die Materialoberfläche in einem Zyklus oder in wiederholten Zyklen aufgetragen werden.

[0027] Als Lösungsmittel für die Verbindungen der Formel (1) verwendbare, geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Wasser, C_1 - C_4 -Alkanole, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Nitrile, wie Acetonitril, Tetrahydrofuran (THF), wässrige Lösungen, umfassend ein Alkanol, THF oder dergleichen, Ketone, beispielsweise Aceton oder Methylethylketon, und auch Kohlenwasserstoffe, beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Chloroform. Die Konzentration der Verbindung der Formel (1) in der Sprühlösung hängt von der speziellen angewendeten Verbindung ab, ist jedoch im Allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 g/l, vorzugsweise 0,5 bis 50 g/l, bevorzugter 0,5 bis 25 g/l und insbesondere 1 bis 10 g/l.

[0028] Die Fixierung der Verbindungen der Formel (1) auf die Massematerialoberfläche kann dann beispielsweise durch Bestrahlung, insbesondere durch Bestrahlung mit UV oder sichtbarem Licht, gestartet werden. Geeignete Lichtquellen für Bestrahlung sind dem Fachmann bekannt und umfassen beispielsweise Quecksilberlampen, Hochdruck-Quecksilberlampen, Xenonlampen, Kohlebogenlampen oder Sonnenlicht. Sensibilisatoren können zum Verschieben der Bestrahlungswellenlänge verwendet werden. Zusätzlich kann ein geeigneter Filter zum Begrenzen der Strahlung auf eine spezielle Wellenlänge verwendet werden. Vorzugsweise wird

die Massematerialoberfläche, auf die die Verbindung(en) der Formel (1) vorher aufgetragen wurde(n), mit Licht einer Wellenlänge ≥ 250 nm und vorzugsweise ≥ 300 nm bestrahlt. Der Zeitraum der Bestrahlung ist nicht kritisch, liegt jedoch gewöhnlich im Bereich von bis zu 30 Minuten, vorzugsweise 10 Sekunden bis 10 Minuten und bevorzugt 15 Sekunden bis 5 Minuten und insbesondere bevorzugt 20 Sekunden bis 1 Minute. Die Bestrahlung kann unter Umgebungsbedingungen oder in einer Atmosphäre von Inertgas ausgeführt werden. Masken können für die Erzeugung von spezifischen Oberflächenmustern von funktionellen Gruppen verwendet werden. Nach der Fixierungsreaktion können nicht-kovalent gebundene Verbindungen entfernt werden, beispielsweise durch Behandlung, z.B. Extraktion mit geeigneten Lösungsmitteln, beispielsweise Wasser, C₁-C₄-Alkanolen, Wasser/C₁-C₄-Alkanol-Gemischen oder Acetonitril.

[0029] In Abhängigkeit von der gewünschten Konzentration der funktionellen Gruppen L₂ auf der Materialoberfläche kann der vorstehend ausgewiesene Verfahrenszyklus (i) In-Kontakt-Bringen; d.h. Besprühen oder Tauchen der Oberfläche mit der/den Verbindung(en) der Formel (1), und (ii) Fixieren der Verbindung(en) der Formel (1) auf der Oberfläche; d.h. durch Bestrahlung, einmal oder vorzugsweise mehrere Male, ausgeführt werden. Beispielsweise werden 1 bis 100, vorzugsweise 1 bis 50 und insbesondere 5 bis 25, verschiedene Schichten von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (1) zugegeben und auf der Materialoberfläche fixiert.

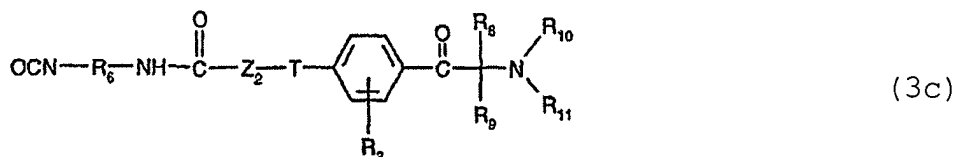
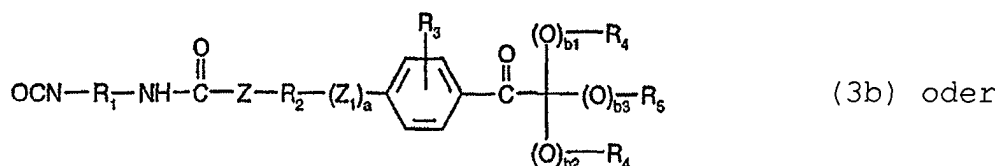
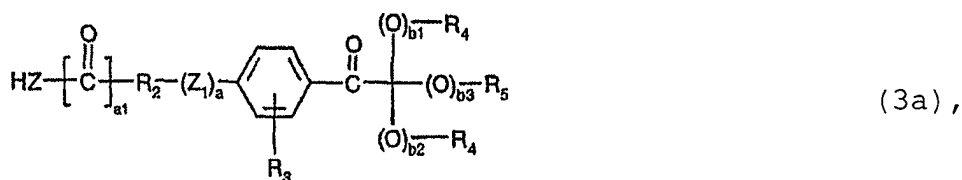
[0030] Ein Polymerisationsstarter gemäß Schritt (a) ist typischerweise jener, der eine radikalische Polymerisation von ethylenisch ungesättigten Verbindungen startet. Die radikalische Polymerisation kann thermisch oder vorzugsweise durch Strahlung eingeleitet werden.

[0031] Starter für die thermische Polymerisation sind insbesondere funktionelle Starter mit einem Starterteil, wie einer Peroxid-, Hydroperoxid-, Persulfat- oder Azogruppe und zusätzlich einer funktionellen Gruppe, die mit den funktionellen Gruppen L₂ der modifizierten Massematerialoberfläche, die beispielsweise wie vorstehend beschrieben oder wie in WO 99/57581 offenbart, erhältlich ist, co-reaktiv ist. Geeignete funktionelle Gruppen, die mit L₂ co-reaktiv sind, sind beispielsweise eine Carboxy-, Amino-, Hydroxy-, Epoxy- oder Isocyanatgruppe.

[0032] Starter für die Strahlungs-induzierte Polymerisation sind insbesondere funktionelle Photostarter mit einem Photostarterteil und zusätzlich einer funktionellen Gruppe, die mit den funktionellen Gruppen, die in die Massematerialoberfläche eingeführt wird, durch Plasmabehandlung gemäß Schritt (i) co-reaktiv ist oder die mit den funktionellen Gruppen L₂ der gemäß Schritt (ii) modifizierten Massematerialoberfläche co-reaktiv ist. Der Photostarterteil kann zu verschiedenen Arten gehören, beispielsweise zu dem Thioxanthontyp und vorzugsweise zu dem Benzointyp. Geeignete funktionelle Gruppen, die mit L₂ co-reaktiv sind, sind beispielsweise eine Carboxy-, Amino-, Hydroxy-, Epoxy- oder Isocyanatgruppe.

[0033] Bevorzugte Polymerisationsstarter zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung sind die Photostarter der Formeln (I) und (Ia), wie in US-Patent Nummer 5 527 925 offenbart, dessen Formel (I) wie in der PCT-Anmeldung WO 96/20919 offenbart ist, oder jene der Formeln II und III, einschließlich Formeln IIa-IIy und IIIg, wie in EP-A-0281941 offenbart, insbesondere Formeln IIb, Ili, IIm, IIn, Ilp, Ilr, IIs, IIx und IIIg hierin.

[0034] Die Polymerisationstartereinheiten sind vorzugsweise von einem funktionellen Photostarter der Formel

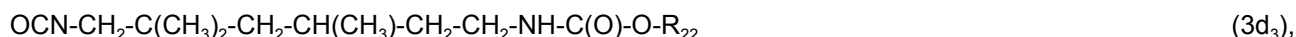
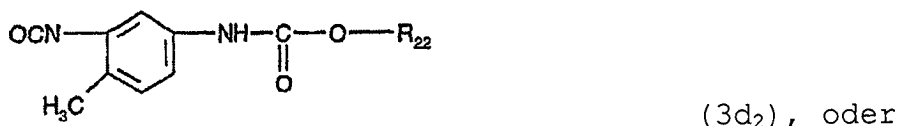
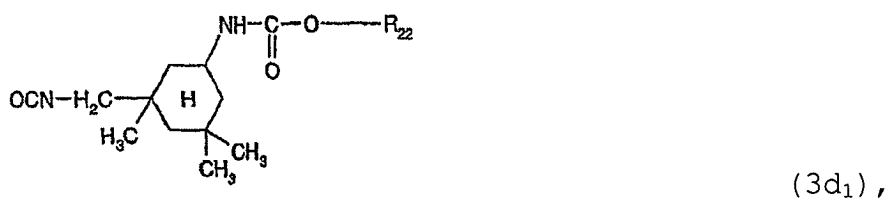


abgeleitet, worin b_1 und b_2 jeweils 0 sind, Z und Z_1 jeweils zweiwertiges -O- darstellen, b_3 0 oder 1 ist; R_4 Methyl oder Phenyl darstellt, oder beide Gruppen R_4 zusammen Pentamethylen darstellen; R_5 Methyl oder H darstellt; R_3 Wasserstoff darstellt; a 1 ist und R_2 Ethylen darstellt, oder a 0 ist und R_2 eine direkte Bindung darstellt; a_1 0 oder 1 ist; und R_1 verzweigtes C_6 - C_{10} -Alkylen, Phenylen oder Phenylen, substituiert mit 1 bis 3 Methylgruppen, Benzylen oder Benzylen, substituiert mit 1 bis 3 Methylgruppen, Cyclohexylen oder Cyclohexylen, substituiert mit 1 bis 3 Methylgruppen, Cyclohexyl- CH_2 - oder Cyclohexyl- CH_2 -, substituiert mit 1 bis 3 Methylgruppen, darstellt,

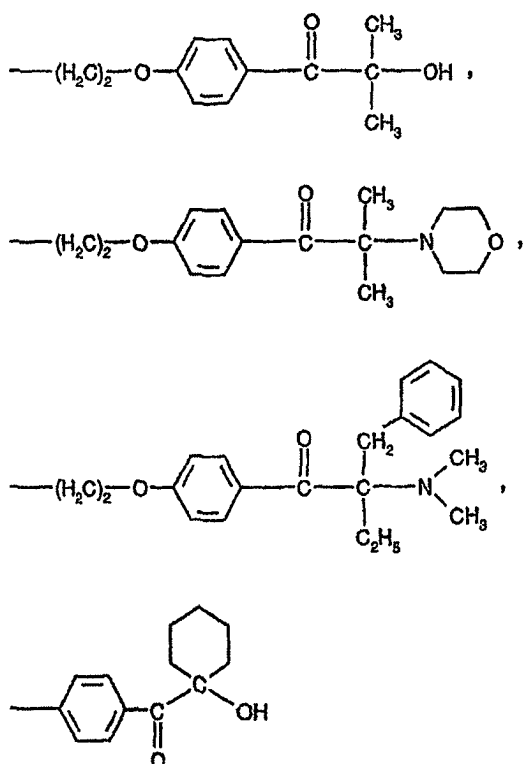
T zweiwertiges -O- darstellt; Z_2 -O-(CH_2) $_y$ - darstellt, worin y eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und die endständige Gruppe CH_2 , an die das benachbarte T in Formel (3c) gebunden ist, darstellt; R_3 H darstellt; R_8 Methyl, Allyl, Tolylmethyl oder Benzyl darstellt, R_9 Methyl, Ethyl, Benzyl oder Phenyl darstellt, oder R_8 und R_9 zusammen Pentamethylen darstellen, R_{10} und R_{11} jeweils unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl darstellen oder R_{10} und R_{11} zusammen - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ - darstellen, und R_6 verzweigtes C_6 - C_{10} -Alkylen, Phenylen oder Phenylen, substituiert mit 1 bis 3 Methylgruppen, Benzylen oder Benzylen, substituiert mit 1 bis 3 Methylgruppen, Cyclohexylen oder Cyclohexylen, substituiert mit 1 bis 3 Methylgruppen, Cyclohexylen- CH_2 - oder Cyclohexylen- CH_2 -, substituiert mit 1 bis 3 Methylgruppen, darstellt.

[0035] Photostarter der Formel (3a) und (3b) sind besonders bevorzugt.

[0036] Einige Beispiele für besonders bevorzugte funktionelle Photostarter sind die Verbindungen der Formeln



worin R_{22} einen Rest



darstellt.

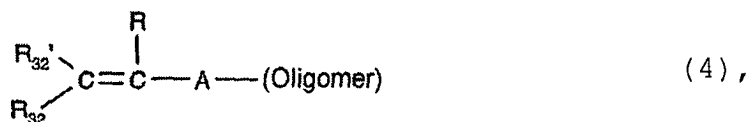
[0037] Die Reaktionen der Reste auf der Materialoberfläche, die von einer Verbindung der Formel (1) mit einer Carboxy-, Carboxyderivat-, Isocyanat- oder Isothiocyanatgruppe L_2 mit einem funktionellen Polymerisationsstarter mit einer Amino- oder Hydroxygruppe abgeleitet sind, oder umgekehrt, sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und können wie in den Lehrbüchern der organischen Chemie beschrieben ausgeführt werden. Beispielsweise kann die Reaktion eines von einer Verbindung der Formel (1) abgeleiteten Rests, worin L_2 eine Isocyanat- oder Isothiocyanatgruppe mit einem Amino- oder Hydroxy-funktionalisiertem Polymerisationsstarter darstellt, oder umgekehrt, die Reaktion einer Amino- oder Hydroxygruppe L_2 mit einem Isocyanat- oder Isothiocyanat-funktionalisiertem Polymerisationsstarter in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Petrolether, Methylcyclohexan, Toluol, Chloroform, Methylenchlorid und dergleichen, oder einem Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, oder einem polaren Lösungsmittel, wie DMSO, DMA, N-Methylpyrrolidon oder auch einem Niederalkohol, bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, vorzugsweise von 0 bis 50°C und besonders bevorzugt bei Raumtemperatur, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einem tertiären Amin, wie Triethylamin oder Tri-n-butylamin, 1,4-Diazabicyclooctan, oder einer Zinnverbindung, wie Dibutylzinndilaurat oder Zinndioctanoat, ausgeführt werden. Es ist vorteilhaft, die vorstehend genannten Reaktionen unter einer Inertatmosphäre, beispielsweise unter einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre, auszuführen.

[0038] Wenn die Reste auf der Materialoberfläche von einer Verbindung der Formel (1) mit einer Carboxygruppe L_2 abgeleitet sind, kann die Reaktion der Carboxygruppe mit einem Amino- oder Hydroxygruppen-funktionalisierten Photostarter, oder umgekehrt die Reaktion einer Amino- oder Hydroxygruppe L_2 mit einem Carboxy-funktionalisierten Polymerisationsstarter, unter den Bedingungen ausgeführt werden, die für Ester- oder Amidbildung üblich sind, beispielsweise in einem aprotischen Medium, bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis etwa 100°C. Es ist weiterhin bevorzugt, die Veresterungs- oder Amidierungsreaktion in Gegenwart eines aktivierenden Mittels, beispielsweise N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC), N-Hydroxysuccinimid (NHS), Sulfo-N-hydroxysuccinimid oder N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), oder in Gegenwart eines o-(Benzotriazol)-uroniumsalzes, wie o-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluroniumhexafluorophosphat, auszuführen. Besonders bevorzugt wird die Carboxygruppe L_2 vorher zu einem aktivierten Ester, unter Anwendung von einem der vorstehend erwähnten aktivierenden Mitteln, umgewandelt und der aktivierte Ester wird dann mit den Hydroxy- oder vorzugsweise Aminogruppen auf der Oberfläche umgesetzt.

[0039] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst L_2 Amino, Alkylamino oder Hydroxy, insbesondere Amino, als reaktive Gruppe und die co-reaktive Gruppe des Polymerisationsstarters ist eine Isocyanatgruppe. Ein bevorzugter Polymerisationsstarter dieser Ausführungsform ist ein Photostarter der vorstehend genannten Formel (3b), (3c), (3d₁), (3d₂) oder (3d₃).

[0040] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst L₂ Carboxy, ein Carboxyderivat, Isocyanat oder Isothiocyanat als reaktive Gruppe und die co-reaktive Gruppe des Polymerisationsstarters ist eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Thiolgruppe, insbesondere eine Aminogruppe. Ein bevorzugter Polymerisationsstarter dieser Ausführungsform ist ein Photostarter der vorstehend genannten Formel (3a).

[0041] Hydrophile ethylenisch ungesättigte Makromonomere zur Pfropfpolymerisation von der Massematerialoberfläche gemäß Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens sind bekannt, beispielsweise aus WO 99/57581. Ein geeignetes Makromonomer ist beispielsweise von der Formel



worin R₃₂ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder einen Rest -COOR' darstellt;
R, R' und R₃₂ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl darstellen;
A eine direkte Bindung darstellt oder einen Rest der Formel



oder



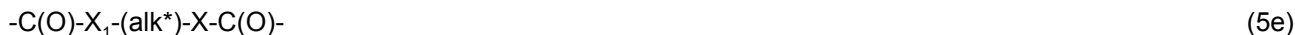
oder



oder

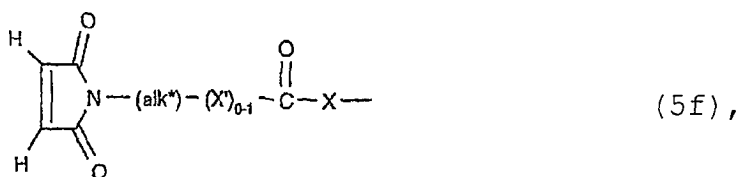


oder



darstellt oder;

A und R₃₂, zusammen mit der benachbarten Doppelbindung, einen Rest der Formel



darstellen;

A₁ -O-C₂-C₁₂-Alkylen darstellt, das unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, oder -O-C₂-C₁₂-Alkylen-NH-C(O)- oder -O-C₂-C₁₂-Alkylen-O-C(O)-NH-R₃₃-NH-C(O)- oder -NH-(Alk*)-C(O)- darstellt, worin (Alk*) C₁-C₆-Alkylen darstellt und R₃₃ lineares oder verzweigtes C₁-C₁₈-Alkylen oder unsubstituiertes oder C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-substituiertes C₆-C₁₀-Arylen, C₇-C₁₈-Aralkylen, C₆-C₁₀-Arylen-C₁-C₂-alkylen-C₆-C₁₀-arylen, C₃-C₈-Cycloalkylen, C₃-C₈-Cycloalkylen-C₁-C₆-alkylen, C₃-C₈-Cycloalkylen-C₁-C₂-alkylen-C₃-C₈-cycloalkylen oder C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₈-cycloalkylen-C₁-C₆-alkylen darstellt;

A₂ C₁-C₈-Alkylen; Phenylen oder Benzylen darstellt;

m und n jeweils unabhängig voneinander die Zahl 0 oder 1 sind;

X, X₁ und X' jeweils unabhängig voneinander eine zweiwertige Gruppe -O- oder -NR'' darstellen, worin R'' Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl darstellt;

(alk*) C₂-C₁₂-Alkylen darstellt;

und (Oligomer) bedeutet

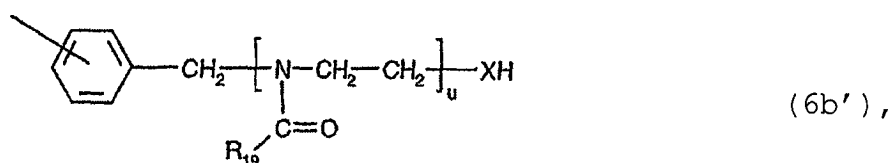
(i) den Rest eines Telomers der Formel



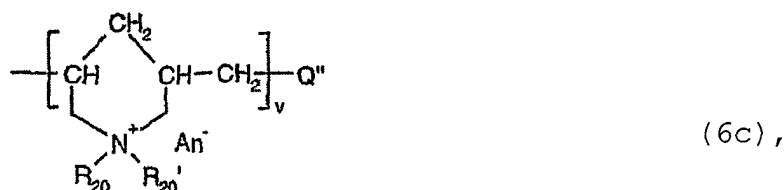
worin (alk) C₂-C₁₂-Alkylen darstellt,
 Q eine einwertige Gruppe darstellt, die geeignet ist, um als ein Polymerisationskettenbeendiger zu wirken,
 p und q jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 0 bis 350 sind, worin die Summe von (p + q)
 eine ganze Zahl von 2 bis 350 ist,
 und B und B' jeweils unabhängig voneinander einen 1,2-Ethylenrest darstellen, der von einem co-polymerisierbaren Vinylmonomer durch Ersetzen der vinyllischen Doppelbindung durch eine Einfachbindung ableitbar ist, wobei mindestens einer der Reste B und B' mit einem hydrophilen Substituenten substituiert ist; oder
 (ii) den Rest eines Oligomers der Formel



worin R₁₉ Wasserstoff oder unsubstituiertes oder Hydroxy-substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl darstellt, u eine ganze Zahl von 2 bis 250 ist und Q' einen Rest eines Polymerisationsstarters darstellt; oder
 (iii) den Rest der Formel



worin R₁₉, X und u wie vorstehend definiert sind, oder
 (iv) den Rest eines Oligomers der Formel



worin R₂₀ und R₂₀' jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl darstellen, An⁻ ein Anion darstellt, v eine ganze Zahl von 2 bis 250 ist, und Q'' eine einwertige Gruppe darstellt, die geeignet ist, um als ein Polymerisationsketten-Reaktionsbeendiger zu wirken; oder
 (v) den Rest eines Oligopeptids der Formel

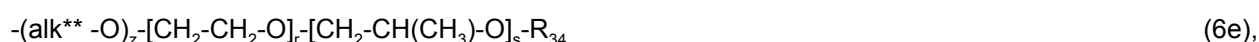


oder



worin R₂₁ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, das unsubstituiert oder mit Hydroxy, Carboxy, Carbamoyl, Amino, Phenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, Imidazolyl, Indolyl oder einem Rest -NH-C(=NH)-NH₂ substituiert ist, darstellt und t eine ganze Zahl von 2 bis 250 ist, oder den Rest eines auf Prolin oder Hydroxyprolin basierenden Oligopeptids; oder

(vi) den Rest eines Polyalkylenoxids der Formel



worin R₃₄ Wasserstoff oder C₁-C₂₄-Alkyl darstellt, (alk^{**}) C₂-C₄-Alkylen darstellt, z 0 oder 1 ist, r und s jeweils unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 250 sind und die Summe von (r + s) 2 bis 250 ist; oder
 (vii) den Rest eines Oligosaccharids;

mit den Maßgaben, dass

A keine direkte Bindung darstellt, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6a) darstellt;

A einen Rest der Formel (5a), (5b) oder (5d) darstellt oder A und R₃₂, zusammen mit der benachbarten Doppelbindung, einen Rest der Formel (5f) darstellen, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6b), (6c), (6d) oder

(6e) darstellt oder den Rest eines Oligosaccharids darstellt;
 A eine direkte Bindung darstellt, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6b') darstellt; und
 A einen Rest der Formel (5c) oder (5e) darstellt, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6d') darstellt.

[0042] Die nachstehenden Bevorzugungen gelten für die in der Definition des Makromonomers der Formel (4) enthaltenen Variablen:

R' ist vorzugsweise Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, bevorzugter Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl und besonders bevorzugt Wasserstoff.

[0043] R₃₂ ist vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl und besonders bevorzugt Wasserstoff.

[0044] R ist vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl.

[0045] X ist vorzugsweise eine zweiwertige Gruppe -O- oder -NH-. X ist besonders bevorzugt die Gruppe -NH-, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6a), (6c) oder (6d) darstellt und ist besonders bevorzugt die Gruppe -O-, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6b) oder (6e) darstellt oder ist der Rest eines Oligosaccharids. X' ist vorzugsweise -O- oder -NH- und bevorzugter -NH-. X₁ ist vorzugsweise -O- oder -NH-.

[0046] Der Rest R₃₃ hat eine symmetrische oder vorzugsweise eine asymmetrische Struktur. R₃₃ ist vorzugsweise lineares oder verzweigtes C₆-C₁₀-Alkyl; Cyclohexylen-methylen oder Cyclohexylen-methylen-cyclohexylen, jeweils unsubstituiert oder substituiert in der Cyclohexyleinheit mit 1 bis 3 Methylgruppen; oder Phenylen oder Phenylen-methylen-phenylen, jeweils unsubstituiert oder substituiert in der Phenylenheit mit Methyl. Der zweiwertige Rest R₃₃ ist vorzugsweise von einem Diisocyanat und besonders bevorzugt einem Diisocyanat abgeleitet, ausgewählt aus der Gruppe Isophorondiisocyanat (IPDI), Toluyl-2,4-diisocyanat (TDI), 4,4'-Methylenbis(cyclohexylisocyanat), 1,6-Diisocyanat-2,2,4-trimethyl-n-hexan (TMDI), Methylenbis-(phenylisocyanat), Methylenbis(cyclohexyl-4-isocyanat) und Hexamethylen-diisocyanat (HMDI).

[0047] Bevorzugte Bedeutungen von A₁ sind unsubstituiertes oder Hydroxy-substituiertes -O-C₂-C₈-Alkyl oder ein Rest -O-C₂-C₆-Alkyl-NH-C(O)- und insbesondere -O-(CH₂)₂₋₄-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- oder ein Rest -O-(CH₂)₂₋₄-NH-C(O)-. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von A₁ ist der Rest -O-(CH₂)₂-NH-C(O)-.

[0048] A₂ ist vorzugsweise C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, bevorzugter C₁-C₄-Alkyl und insbesondere C₁-C₂-Alkyl.

[0049] n ist eine ganze Zahl von 0 oder vorzugsweise 1. m ist vorzugsweise eine ganze Zahl von 1.

[0050] R₃₂' ist vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl und insbesondere bevorzugt Wasserstoff.

[0051] Im Fall, dass (Oligomer) einen Rest der Formel (6a), (6b), (6c), (6d) oder (6e) darstellt oder den Rest eines Oligosaccharids darstellt, ist A vorzugsweise ein Rest der Formel (5a) oder (5b) und besonders bevorzugt ein Rest der Formel (5a), worin die vorstehend angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen für die darin enthaltenen Variablen gelten.

[0052] Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen hydrophilen Makromonomeren umfassen Verbindungen der vorstehend genannten Formel (4), worin R Wasserstoff oder Methyl darstellt, X₃₂ Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl darstellt, X₃₂' Wasserstoff darstellt, A einen Rest der Formel (5a) oder (5b) darstellt und (Oligomer) einen Rest der Formel (6a), (6b), (6c), (6d) oder (6e) darstellt oder den Rest eines Oligosaccharids darstellt. Eine besondere Gruppe von hydrophilen Makromonomeren umfasst Verbindungen der vorstehend genannten Formel (4), worin R Wasserstoff oder Methyl darstellt, R₃₂ und R₃₂' jeweils Wasserstoff sind, A ein Rest der Formel (5a) ist und (Oligomer) ein Rest der Formel (6a) ist. Eine weitere Gruppe von bevorzugten Makromonomeren umfasst Verbindungen der Formel (4), worin A einen Rest der vorstehend genannten Formel (5e) darstellt und (Oligomer) einen Rest der Formel (6a) darstellt.

[0053] (Alk*) ist vorzugsweise Methylen, Ethylen oder 1,1-Dimethyl-methylen, insbesondere ein Rest -CH₂- oder -C(CH₃)₂-.

[0054] (alk) und (alk*) sind jeweils unabhängig vorzugsweise C₂-C₈-Alkyl, bevorzugter C₂-C₆-Alkyl, insbesondere C₂-C₄-Alkyl und besonders bevorzugt 1,2-Ethylen. Die Alkylreste (alk) und (alk*) können verzweigte oder vorzugsweise lineare Alkylreste sein.

[0055] Q ist beispielsweise Wasserstoff.

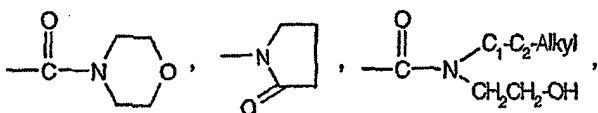
[0056] Die Summe von (p + q) ist vorzugsweise eine ganze Zahl von 2 bis 150, bevorzugter von 5 bis 100, insbesondere von 5 bis 75 und insbesondere bevorzugt von 10 bis 50. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist q 0 und p ist eine ganze Zahl von 2 bis 250, vorzugsweise 2 bis 150, bevorzugter 5 bis 100, insbesondere 5 bis 75 und besonders bevorzugt 10 bis 50.

[0057] Geeignete hydrophile Substituenten der Reste B oder B' sind jene, die in WO 99/57581 auf Seiten 16 bis 24 beschrieben werden.

[0058] Eine Gruppe von bevorzugten nichtionischen Substituenten von B oder B' umfasst C₁-C₂-Alkyl, das unsubstituiert oder mit -OH oder -NR₂₃R₂₃' substituiert ist, worin X₂₃ und R₂₃' jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl darstellen; einen Rest -COOY, worin Y C₁-C₄-Alkyl darstellt; C₂-C₄-Alkyl, das mit -OH substituiert ist, -NR₂₃R₂₃', worin R₂₃ und R₂₃' jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl darstellen, oder Y einen Rest -C₂-C₄-Alkylen-NH-C(O)-O-G darstellt, worin -O-G den Rest eines Saccharids darstellt; einen Rest -C(O)-NY₁Y₂, worin Y₁ und Y₂ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl darstellen, das unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, oder Y₁ und Y₂, zusammen mit dem benachbarten N-Atom, einen heterocyclischen 6-gliedrigen Ring mit keinem weiteren Heteroatom oder mit einem weiteren N- oder O-Atom bilden; einen Rest -OY₃, worin Y₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, das unsubstituiert oder mit -NH₂ oder -N(C₁-C₂-Alkyl)₂ substituiert ist, darstellt, oder eine Gruppe -C(O)C₁-C₂-Alkyl darstellt; oder einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen oder heteroaliphatischen Rest mit einem N-Atom und zusätzlich keinem weiteren Heteroatom oder einem zusätzlichen N-, O- oder S-Heteroatom, oder einem 5- bis 7-gliedrigen Lactam darstellt.

[0059] Eine Gruppe von bevorzugteren nichtionischen Substituenten von B oder B' umfasst einen Rest -COOY, worin Y C₁-C₂-Alkyl, C₂-C₃-Alkyl, das mit Hydroxy, Amino oder N,N-Di-C₁-C₂-alkylamino substituiert ist, darstellt, oder einen Rest -C₂-C₄-Alkylen-NH-C(O)-O-G darstellt, worin -O-G den Rest von Trehalose darstellt; einen Rest -CO-NY₁Y₂, worin Y₁ und Y₂ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl darstellen, das unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, oder Y₁ und Y₂, zusammen mit dem benachbarten N-Atom einen N-C₁-C₂-Alkylpiperazin- oder Morpholinring bilden; oder einen heterocyclischen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-Pyrrolidonyl, 2- oder 4-Pyridinyl, 2-Methylpyridin-5-yl, 2-, 3- oder 4-Hydroxypyridinyl, N-[ε]-Caprolactamyl, N-Imidazolyl, 2-Methylimidazol-1-yl, N-Morpholinyl und 4-N-Methylpiperazin-1-yl.

[0060] Eine besonders bevorzugte Gruppe von nichtionischen Substituenten von B oder B' umfasst die Reste -CONH₂, -CON(CH₃)₂,

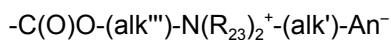


-CONH-(CH₂)₂-OH, -COO-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ und -COO(CH₂)_{2,4}-NHC(O)-O-G, worin -O-G den Rest von Trehalose darstellt.

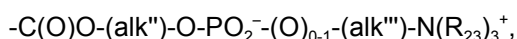
[0061] Besonders bevorzugte anionische Substituenten von B oder B' sind -COOH, -SO₃H, o-, m- oder p-Sulfophenyl, o-, m- oder p-Sulfomethylphenyl oder ein Rest -CONY₅Y₆, worin Y₅ C₂-C₄-Alkyl, substituiert mit Sulfo, darstellt und Y₆ Wasserstoff darstellt.

[0062] Ein bevorzugter kationischer Substituent von B oder B' ist ein Rest -C(O)OY₇, worin Y₇ C₂-C₄-Alkyl darstellt, das mit -N(C₁-C₂-Alkyl)₃⁺An⁻ substituiert ist und weiterhin mit Hydroxy substituiert ist, und An⁻ ein Anion, beispielsweise den Rest -C(O)O-CH₂-CH(OH)-CH₂-N(CH₃)₃⁺An⁻, darstellt.

[0063] Eine bevorzugte Gruppe von zwitterionischen Substituenten -R₂₄-Zw entspricht der Formel

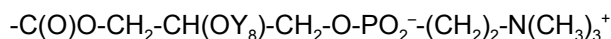


oder



worin R_{23} Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellt; An^- eine anionische Gruppe $-COO^-$, $-SO_3^-$, $-OSO_3^-$ oder $-OPO_3H^-$, vorzugsweise $-COO^-$ oder $-SO_3^-$ und besonders bevorzugt $-SO_3^-$, darstellt, alk' C_1 - C_{12} -Alkylen darstellt, (alk'') C_2 - C_{24} -Alkylen darstellt, das unsubstituiert oder mit einem Rest $-OY_8$ substituiert ist, Y_8 Wasserstoff oder den Acylrest einer Carbonsäure darstellt und (alk''') C_2 - C_8 -Alkylen darstellt.

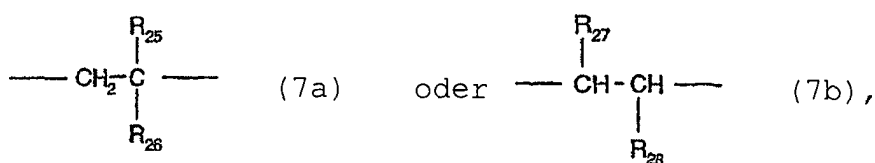
(alk') ist vorzugsweise C_2 - C_8 -Alkylen, bevorzugter C_2 - C_6 -Alkylen und besonders bevorzugt C_2 - C_4 -Alkylen. (alk'') ist vorzugsweise C_2 - C_{12} -Alkylen, bevorzugter C_2 - C_6 -Alkylen und besonders bevorzugt C_2 - C_3 -Alkylen, das in jedem Fall unsubstituiert oder mit Hydroxy oder mit einem Rest $-OY_8$ substituiert ist. (alk''') ist vorzugsweise C_2 - C_4 -Alkylen und bevorzugter C_2 - C_3 -Alkylen. R_{23} ist Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugter Methyl oder Ethyl und besonders bevorzugt Methyl. Ein bevorzugter zwitterionischer Substituent von B oder B' weist die Formel



auf,

worin Y_8 Wasserstoff oder den Acylrest einer höheren Fettsäure darstellt.

[0064] B bedeutet beispielsweise einen Rest der Formel

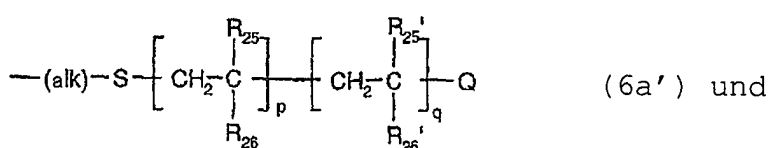


worin R_{25} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, darstellt; R_{26} einen hydrophilen Substituenten darstellt, wobei die vorstehend angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten; R_{27} C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder einen Rest $-C(O)OY_9$ darstellt, worin Y_9 Wasserstoff oder unsubstituiertes oder Hydroxy-substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl darstellt; und R_{28} einen Rest $-C(O)Y_9'$ oder $-CH_2-C(O)OY_9'$ darstellt, worin Y_9' unabhängig die Bedeutung von Y_9 aufweist.

R_{27} ist vorzugsweise C_1 - C_2 -Alkyl, Phenyl oder eine Gruppe $-C(O)OY_9$. R_{28} ist vorzugsweise eine Gruppe $-C(O)OY_9'$ oder $-CH_2-C(O)OY_9'$, worin Y_9 und Y_9' jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_2 -Alkyl oder Hydroxy- C_1 - C_2 -alkyl darstellen. Besonders bevorzugte Einheiten $-CHR_{27}-CHR_{28}-$ gemäß der Erfindung sind jene, worin R_{27} Methyl oder eine Gruppe $-C(O)OY_9$ darstellt und R_{28} eine Gruppe $-C(O)OY_9'$ oder $-CH_2-C(O)OY_9'$ darstellt, worin Y_9 und Y_9' jeweils Wasserstoff, C_1 - C_2 -Alkyl oder Hydroxy- C_1 - C_2 -alkyl darstellen.

B' kann unabhängig eine der vorstehend für B angegebenen Bedeutungen aufweisen.

[0065] Wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6a) darstellt, bedeutet der Rest $-(alk)-S-[B]_p-[B']_q-Q$ vorzugsweise einen Rest der Formel

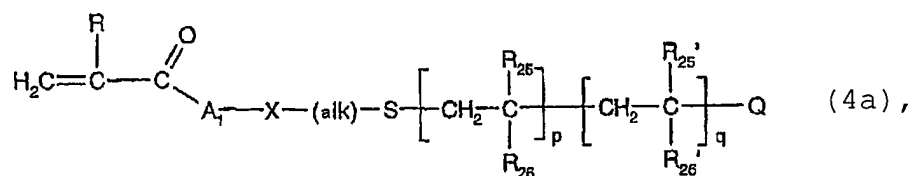


und bevorzugter der Formel



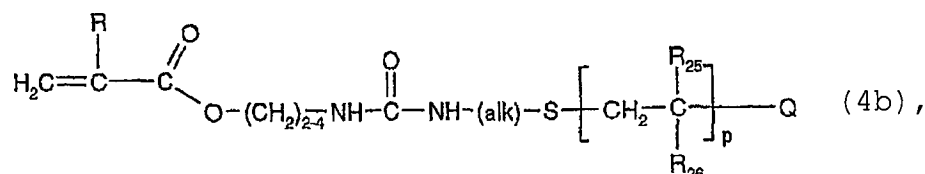
worin für R_{25} , R_{26} , Q, p und q die vorstehend angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten, für R_{25}' unabhängig die vorstehend für R_{25} angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten, und für R_{26}' unabhängig die vorstehend für R_{26} angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten.

[0066] Eine bevorzugte Gruppe von geeigneten hydrophilen Makromonomeren gemäß Schritt (b) der Erfindung umfasst Verbindungen der Formel

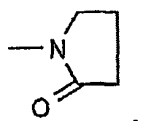


worin R Wasserstoff oder Methyl darstellt, A_1 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-4}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ oder einen Rest $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ darstellt, X $-\text{O}-$ oder $-\text{NH}-$ darstellt, (alk) C_2-C_4 -Alkylen darstellt, Q eine einwertige Gruppe darstellt, die geeignet ist, um als ein Polymerisationsketten-Reaktionsbeendiger zu wirken, p eine ganze Zahl von 5 bis 50 ist, R_{25} und R_{25}' jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl darstellt, und für R_{26} und R_{26}' jeweils unabhängig die vorstehend angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten.

[0067] Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft hydrophile Makromonomere der Formel



worin für R, R_{25} , R_{26} , Q, (alk) und p die vorstehend angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten. Eine besonders bevorzugte Gruppe von hydrophilen Makromonomeren sind Verbindungen der vorstehend genannten Formel (4b), worin R Wasserstoff oder Methyl darstellt, (alk) C_2-C_4 -Alkylen darstellt, R_{25} Wasserstoff oder Methyl darstellt, p eine ganze Zahl von 5 bis 50 ist und Q wie vorstehend definiert ist, und für R_{26} die vorstehend angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten; insbesondere ist R_{26} von dieser Ausführungsform ein Rest $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ oder



[0068] Wenn (Oligomer) einen Rest (ii) der Formel (6b) darstellt, ist Q' in Formel (6b) beispielsweise C_1-C_{12} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl, vorzugsweise C_1-C_2 -Alkyl oder Benzyl, und insbesondere Methyl. R_{19} ist vorzugsweise unsubstituiertes oder Hydroxy-substituiertes C_1-C_4 -Alkyl und insbesondere Methyl. u ist vorzugsweise eine ganze Zahl von 2 bis 150, bevorzugter 5 bis 100, insbesondere 5 bis 75 und besonders bevorzugt 10 bis 50.

[0069] Wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6b') darstellt, sind die für die Variablen R_{19} und u, die darin enthalten sind, angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen anzuwenden. X in Formel (6b') ist vorzugsweise Hydroxy oder Amino.

[0070] Wenn (Oligomer) einen Rest (iv) der Formel (6c) bedeutet, sind R_{20} und R_{20}' jeweils vorzugsweise Ethyl oder insbesondere Methyl; v ist vorzugsweise eine ganze Zahl von 2 bis 150, bevorzugter 5 bis 100, insbesondere 5 bis 75 und besonders bevorzugt 10 bis 50; Q'' ist beispielsweise Wasserstoff und An^- ist wie vorstehend definiert.

[0071] Wenn (Oligomer) einen Oligopeptidrest (v) der Formel (6d) oder 6d') bedeutet, ist R_{21} beispielsweise Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Carboxyethyl, Isopropyl, n-, sec- oder Isobutyl, 4-Amino-n-butyl, Benzyl, p-Hydroxybenzyl, Imidazolylmethyl, Indolylmethyl oder ein Rest $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$. t ist vorzugsweise eine ganze Zahl von 2 bis 150, bevorzugter 5 bis 100, insbesondere 5 bis 75 und besonders bevorzugt 10 bis 50.

[0072] Wenn (Oligomer) einen Polyoxyalkylenrest (vi) der Formel (6e) bedeutet, ist R_{34} vorzugsweise Wasserstoff oder C_1-C_{18} -Alkyl, bevorzugter Wasserstoff oder C_1-C_{12} -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methyl. (alk**) ist vorzugsweise ein C_2-C_3 -Alkylenrest. z ist vorzugsweise 0. r und s sind jeweils unabhängig vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 100, worin die Summe von (r + s) 5 bis 100 ist. r und s sind jeweils unabhängig bevorzugter eine ganze Zahl von 0 bis 50, worin die Summe von (r + s) 8 bis 50 ist. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Polyoxyalkylenreste (Oligomer) ist r eine ganze Zahl von 8 bis 50 und insbesondere 9 bis 25 und s ist 0.

[0073] (Oligomer) als der Rest eines Oligosaccharids (vii) kann beispielsweise ein Di- oder Polysaccharid, einschließlich Kohlenhydrat-enthaltende Fragmente eines Biopolymers, sein. Beispiele sind der Rest eines Cyclodextrin-, Trehalose-, Cellobiose-, Maltotriose-, Maltohexaose-, Chitohexaose- oder eines Stärke-, Hyaluronsäure-, entacetylierten Hyaluronsäure-, Chitosan-, Agarose-, Chitin 50-, Amylose-, Glucan-, Heparin-, Xylan-, Pectin-, Galactan-, Glycosaminoglycan-, Mucin-, Dextran-, aminierten Dextran-, Cellulose-, Hydroxyalkylcellulose- oder Carboxyalkylcellulose-Oligomers, wobei jedes davon ein gewichtsmittleres Molekulargewicht von beispielsweise bis zu 25 000 Da, vorzugsweise bis zu 10 000 Da, aufweist. Vorzugsweise ist das Oligosaccharid gemäß (vii) der Rest eines Cyclodextrins mit einem Maximum von 8 Zuckereinheiten.

[0074] Formeln (6a), (6a') oder (6e) sind als eine statistische Beschreibung der jeweiligen oligomeren Reste zu verstehen; das heißt, die Orientierung der Monomeren und die Folge der Monomeren (im Fall von Copolymeren) ist nicht in irgendeiner Weise durch die Formeln festgelegt. Die Anordnung von B und B' in Formel (6a) oder der Ethylenoxid- und Propylenoxideinheiten in Formel (6e) kann somit in jedem Fall statistisch oder blockweise sein.

[0075] Das gewichtsmittlere Molekulargewicht des hydrophilen Makromonomers gemäß Schritt (b) hängt im Prinzip von den gewünschten Eigenschaften ab und ist beispielsweise 300 bis 25 000 Da, vorzugsweise 300 bis 12 000 Da, bevorzugter 300 bis 8 000 Da, insbesondere 300 bis 5 000 Da und besonders bevorzugt 500 bis 4 000 Da.

[0076] Die Makromonomere der Formel (4) können durch an sich bekannte Verfahren, wie beispielsweise in WO 99/57581 beschrieben, hergestellt werden.

[0077] Eine breite Vielzahl von strukturell verschiedenen Polymeren ist zur Verwendung in Schritt (b) der vorliegenden Erfindung geeignet, unter der Bedingung, dass die Polymere keine polymerisierbaren, ethylenisch ungesättigten Gruppen aufweisen und hydrophil und bioverträglich sind. Geeignete bioverträglich hydrophile Polymere umfassen beispielsweise Biopolymere, modifizierte Biopolymere und synthetische Polymere.

[0078] Das gewichtsmittlere Molekulargewicht M_w von bioverträglichen hydrophilen Polymeren gemäß Schritt (b) hängt prinzipiell von den gewünschten Eigenschaften ab und ist 1 000 bis 5 000 000 Da, vorzugsweise 10 000 bis 1 000 000 Da und besonders bevorzugt 100 000 bis 500 000 Da.

[0079] Beispiele für geeignete Biopolymere sind Polysaccharide, beispielsweise Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Dextran, 1,3-Glucan, Fucoidan; Glycoproteine, beispielsweise Mucin, Fibronectin; Glucosamine, beispielsweise Chitin, Chitosan, Heparin; Polypeptide, beispielsweise Lysozym, Collagen; Proteine, beispielsweise Albumin, Immunoglobuline.

[0080] Beispiele für geeignete modifizierte Biopolymere sind beispielsweise Carboxyalkylcellulose, beispielsweise Carboxymethylcellulose, Carboxyalkylchitin, Carboxyalkylchitosan.

[0081] Beispiele für geeignete synthetische Polymere sind Bis-aminoalkylen-polyalkylen-glycole von verschiedenen mittleren Molekulargewichten, beispielsweise Jeffamine®-Polyoxyalkylenamine; Polyethylenglycole, Poly(hydroxyethylmethacrylat (Poly-HEMA), hoch molekulargewichtige, vernetzte, auf Acrylsäure basierende Polymere, beispielsweise Carbopol®-Polymere und Noveon®-Polycarbophile; Polyacrylamid, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol.

[0082] Bevorzugte bioverträgliche hydrophile Polymere sind stark verzweigt und/oder besitzen Molekulargewichte > 40 000 Da. Besonders bevorzugt sind Hyaluronsäure, Dextran, Heparin, Chondroitinsulfat, Mucin, Polyvinylpyrrolidon oder ein Polycarbophil oder Carbopol®-Polymer.

[0083] Das bioverträgliche hydrophile Polymer ist nicht kovalent an die Polymerketten des Makromonomers gebunden. Die Kettenverwirrung, Wasserstoffbindungen, Van-der-Waal'sche Kräfte und Ladungswechselwirkungen sind unter den meisten wichtigen Wechselwirkungen zwischen den hydrophilen Makromonomeren, die von dem Massematerial gepfropft sind und dem bioverträglichen hydrophilen Polymer. Diese Kräfte stabilisieren das verschlungene bioverträgliche hydrophile Polymer und verhindern dessen schnelles Auslaugen aus dem Interpenetrationsgemisch unter physiologischen Bedingungen. Vorzugsweise tragen die bioverträglichen hydrophilen Polymere wesentlich zu den speziellen vorteilhaften Merkmalen der s-IPN-strukturierten Beschichtung bei. Unter jenen sind beispielsweise: Gleiten, Wasserretention und Stabilisierung der wässrigen Oberflächenschichten, Bioverträglichkeit, reversible Anziehung von Biomolekülen (z.B. Mucinen) von biologischen Fluids, Verhinderung von irreversibler Abscheidung von Proteinen, Lipiden und Salzen und Inhibierung von mi-

krobieller Anhaftung. Gesteuerte niedrige Auslaugungsrate von verfangenen bioverträglichen hydrophilen Polymeren aus den Kontaktlinsenbeschichtungen können Gleitfähigkeit und Komfort verstärken und zusätzlich ein kontinuierliches Erneuern der Linsenoberfläche begünstigen.

[0084] Zusätzliche Komponenten können in die s-IPN eingeschlossen sein. Sie können entweder unvernetzte Polymere, Oligomere oder Komponenten mit niedrigem Molekulargewicht mit deren Auslaugungsraten von s-IPN, die sich natürlicherweise mit sinkenden Molekülmassen erhöhen, sein. Eine weitere Komponente ist vorzugsweise ein bioaktives Material oder ein bioaktives Polymer. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann eine weitere Komponente ein Enzym, ein Antikörper, ein antimikrobielles Peptid, ein Polyquat oder ein Wachstumsfaktor sein. Es ist für weitere Komponenten charakteristisch, dass sie sich langsam aus der Beschichtung unter physiologischen Bedingungen freisetzen.

[0085] Die praktische Verwendung von Vorrichtungen und Gegenständen, die Beschichtungen gemäß der offenbarten Technologie tragen, können in technischen, in biologischen und in Umweltsystemen gesehen werden. Anwendungen auf dem biomedizinischen Gebiet sind bevorzugt: insbesondere Beschichtungen für ophthalmische Vorrichtungen und Implantate, wie Kontaktlinsen, okulare Arzneimittelfreisetzungs-systeme, Intraokularlinsen und künstliche Corneas.

[0086] Zusätzlich sind die s-IPN-Beschichtungen der vorliegenden Erfindung außergewöhnlich bezüglich der Fähigkeit des Gleitens von Kontaktlinsenoberflächen und somit Vermindern der Blinzelhäufigkeit und des Gesamttragekomforts der Anwender von Kontaktlinsen. Durch Gleiten der Cornea-Oberfläche (über auslaugbare)-Kontaktlinsenbeschichtungen der vorliegenden Erfindung kann man die Augenbeweglichkeit von Kontaktlinsen verbessern. Dies alles ist von besonderer Bedeutung bezüglich Kontaktlinsen zum längeren Tragen. Diese vorteilhaften Wirkungen können durch Auslaugen von B und/oder C verursacht oder verstärkt werden. Die erfindungsgemäßen Oberflächenbeschichtungen können auch auf ophthalmische Implantate aufgetragen werden. In technischen Anwendungen können die erfindungsgemäßen Beschichtungen Abscheidungen von Trennmembranen verhindern und Reibungs-, Calcifizierungs-, Ablagerungs- und Schleifphänomene in hydrodynamischen Systemen vermindern.

[0087] Das Gemisch von hydrophilen Makromonomeren und biokompatiblen hydrophilem Polymer kann auf das startermodifizierte Material gemäß an sich bekannten Verfahren aufgetragen werden. Beispielsweise wird das Material, das den kovalent gebundenen Polymerisationsstarter umfasst, in eine Lösung des Makromonomers und biokompatiblen hydrophilen Polymers getaucht oder eine Schicht der Lösung wird zuerst auf der modifizierten Materialoberfläche, beispielsweise durch Tauchen, Sprühen, Streichen, Rakelbeschichten, Gießen, Walzen, Schleuderbeschichten oder Vakuumdampfabscheidung, abgeschieden. Geeignete Lösungsmittel, falls in dem Polymerisationsverfahren verwendet, sind beispielsweise Wasser oder dipolare aprotische Lösungsmittel, wie z.B. Acetonitril. Die Polymerisation des hydrophilen Makromonomers auf die Materialoberfläche kann dann gestartet werden, beispielsweise thermisch durch die Wirkung von Wärme oder vorzugsweise durch Bestrahlung, insbesondere durch UV-Strahlung. Geeignete Lichtquellen für die Bestrahlung sind dem Fachmann bekannt und umfassen beispielsweise Quecksilberlampen, Hochdruckquecksilberlampen, Xenonlampen, Kohlebogenlampen oder Sonnenlicht. Der Zeitraum der Bestrahlung kann beispielsweise von den gewünschten Eigenschaften des erhaltenen Verbundwerkstoffmaterials abhängen, liegt jedoch gewöhnlich im Bereich von bis zu 30 Minuten, vorzugsweise 10 Sekunden bis 10 Minuten und besonders bevorzugt 0,5 bis 5 Minuten. Es ist vorteilhaft, die Bestrahlung in einer Inertgasatmosphäre auszuführen. Das gemäß der Erfindung erhaltene beschichtete Material kann anschließend in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Waschen oder Extraktion, mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser, gereinigt werden.

[0088] Gemäß Schritt (b) des vorstehend beschriebenen Beschichtungsverfahrens werden die Bürsten der gemäß Schritt (a) erhaltenen Primärbeschichtung mit Seitenketten durch Pfropfen eines hydrophilen Monomers oder Makromonomers auf die primäre Polymerbeschichtung ausgestattet. Die Endbeschichtung hat typischerweise eine so genannte Struktur vom Flaschenbürstentyp (BBT), zusammengesetzt aus zusammengehaltenen „haarigen“ Ketten. Solche BBT-Strukturen umfassen in einer Ausführungsform ein langes hydrophiles oder hydrophobes Gerüst, das relativ dicht gepackte vergleichsweise kurze hydrophile Seitenketten trägt (genannt primäre Flaschenbürsten). Eine weitere Ausführungsform betrifft sekundäre Flaschenbürsten, die dadurch gekennzeichnet sind, dass die hydrophilen Seitenketten selbst dicht gepackte hydrophile „sekundäre“ Seitenketten tragen. Polymere Beschichtungen der primären und sekundären BBT-Strukturen ahmen zu einem bestimmten Ausmaß stark wasserzurückhaltende Strukturen, die im menschlichen Körper vorkommen, beispielsweise im Knorpel oder Schleimhautgewebe, nach.

[0089] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Material, das durch das erfindungsgemäße

Verfahren beschichtet ist.

[0090] Das Material, das durch das erfindungsgemäße Verfahren beschichtet ist, ist beispielsweise ein organisches Massematerial, vorzugsweise eine biomedizinische Vorrichtung, beispielsweise eine ophthalmische Vorrichtung, vorzugsweise eine Kontaktlinse, einschließlich sowohl harte als auch besonders weiche Kontaktlinsen, eine Intraokularlinse oder künstliche Cornea. Weitere Beispiele sind Materialien, die z.B. als Wundheilverbände, Augenbandagenmaterialien zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs, wie ein Arzneimittelfreisetzungsplaster, Formlinge, die in der Chirurgie verwendet werden können, wie Herzklappen, vaskuläre Implantate, Katheter, künstliche Organe, eingekapselte biologische Implantate, beispielsweise Pankreasinseln, Materialien für Prothesen, wie Knochensubstitute, oder Formlinge für Diagnostika, Membranen oder biomedizinische Instrumente oder Apparate.

[0091] Die biomedizinischen Vorrichtungen, beispielsweise die erfindungsgemäße ophthalmische Vorrichtung, haben eine Vielzahl von unerwarteten Vorteilen gegenüber jenen des Standes der Technik, was jene Vorrichtungen sehr geeignet für praktische Zwecke macht, beispielsweise als Kontaktlinsen zum längeren Tragen oder Intraokularlinse. Beispielsweise haben sie eine hohe Oberflächenbenetzbarkeit, die durch ihre Kontaktwinkel, ihre Wasserretentionsfähigkeit und ihre Wasserfilmzerfallszeit oder Tränenfilmzerfallszeit (TBUT) gezeigt werden kann.

[0092] Die TBUT spielt eine besonders wichtige Rolle auf dem Gebiet von ophthalmischen Vorrichtungen, wie Kontaktlinsen. Somit hat sich die leichte Bewegung eines Augenlids über einer Kontaktlinse als wichtig für den Komfort des Trägers erwiesen; diese gleitende Bewegung wird durch das Vorliegen einer kontinuierlichen Schicht von Tränenflüssigkeit auf der Kontaktlinse erleichtert, eine Schicht, die die Gewebe/Linsengrenzfläche schmiert. Jedoch haben klinische Tests gezeigt, dass gegenwärtig verfügbare Kontaktlinsen teilweise zwischen dem Blinkeln austrocknen, was somit Reibung zwischen Augenlid und der Linse erzeugt. Die erhöhte Reibung ergibt Entzündung der Augen und verminderte Bewegung der Kontaktlinsen. Nun ist es möglich, die TBUT von handelsüblichen Kontaktlinsen, wie beispielsweise jene, hergestellt aus Nelfilcon A, Vifilcon A oder Iotafilcon A-Polymer, durch Auftragen einer erfindungsgemäßen Oberflächenbeschichtung beträchtlich zu verbessern. Auf der Grundkrümmung einer Kontaktlinse erleichtert die geforderte Gleitfähigkeit der Beschichtung die Linsenbewegung auf dem Auge, welche für längeres Tragen von Kontaktlinsen wesentlich ist. Darüber hinaus stellen die erfindungsgemäßen Verbundwerkstoffmaterialien zusätzliche Wirkungen, die für Linsen zum längeren Tragen wesentlich sind, wie erhöhte Dicke des Vorlinsentränenfilms oder der örtlichen Lipidschicht des Tränenfilms, welches jeweils im Wesentlichen zum Senken von mikrobieller Anhaftung und Beständigkeit gegenüber der Abscheidungsbildung beiträgt, bereit. Aufgrund des sehr weichen und gleitfähigen Charakters der neuen Oberflächenbeschichtungen zeigen medizinische Gegenstände, wie insbesondere Kontaktlinsen, die aus dem erfindungsgemäßen Verbundwerkstoffmaterial hergestellt wurden, einen überlegenen Tragekomfort, einschließlich Verbesserungen bezüglich der Trockenheit am späten Tag, Langzeit (über Nacht)-Tragen und akutes Sehen beim Erwachen. Die neuen Oberflächenbeschichtungen treten darüber hinaus in einer reversiblen Weise mit okularer Schleimhaut in Wechselwirkung, was zu dem verbesserten Tragekomfort führt.

[0093] Zusätzlich haben biomedizinische Vorrichtungen, beispielsweise ophthalmische Vorrichtungen, wie Kontaktlinsen, die das erfindungsgemäße Verbundwerkstoffmaterial umfassen, eine ausgeprägte Biokompatibilität, vereinigt mit guten mechanischen Eigenschaften. Beispielsweise sind die Vorrichtungen blutverträglich und haben gute Gewebsintegration. Zusätzlich werden im Allgemeinen keine negativen Wirkungen auf die Augen beobachtet, während die Adsorption von Proteinen oder Lipiden niedrig ist, auch ist die Salzablagerungsbildung niedriger als mit herkömmlichen Kontaktlinsen. Im Allgemeinen gibt es geringe Ablagerungen, geringe mikrobielle Anhaftung und geringe Bioerosion während gute mechanische Eigenschaften, beispielsweise bei einem niedrigen Reibungskoeffizienten und niedrigen Abriebeigenschaften, gefunden werden können. Darüber hinaus ist die Maßhaltigkeit der erfindungsgemäßen Verbundwerkstoffmaterialien ausgezeichnet. Zusätzlich beeinflusst die Bindung einer hydrophilen Oberflächenbeschichtung bei einem gegebenen erfindungsgemäßen Massematerial nicht seine Sehtransparenz.

[0094] Zusammenfassend stellen die erfindungsgemäßen ophthalmischen Vorrichtungen, wie Intraokularlinsen und künstliche Cornea oder insbesondere Kontaktlinsen, eine Kombination von niedriger Verschmutzung bezüglich Zelldebris, Kosmetika, Tränenkomponenten, Lipiden, Proteinen, Salzen, Staub oder Schmutz, Lösungsmitteldämpfen oder Chemikalien bei hohem Komfort für das Tragen des Patienten solcher ophthalmischen Vorrichtungen im Hinblick auf die weiche Hydrogeloberfläche, welche beispielsweise eine sehr gute Bewegung auf dem Auge der ophthalmischen Vorrichtung bereitstellt, bereit.

[0095] Biomedizinische Vorrichtungen, wie Nierendialysemembranen, Blutlagerungsbeutel, Schrittmacher-

anschlüsse oder vaskuläre Pfropfungen, die aus den erfindungsgemäßen Verbundwerkstoffmaterialien hergestellt wurden, widerstehen der Ablagerung von Proteinen aufgrund der kontinuierlichen Schicht von gebundenem Wasser, unter somit Vermindern der Rate und des Ausmaßes von Thrombose. Blut kontaktierende Vorrichtungen, die gemäß der vorliegenden Erfindung erzeugt wurden, sind deshalb hämokompatibel und biokompatibel.

[0096] In den Beispielen sind, falls nicht anders ausgewiesen, Mengen Mengen auf das Gewicht angeführt, Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben. Die Tränenfilmzerfallszeitwerte betreffen im Allgemeinen die Vorlinsentränenfilm-nicht invasive Zerfallszeit (PLTF-NIBUT), die gemäß dem Verfahren, veröffentlicht von M. Guillon et al., Ophthal. Physiol. Opt. 9, 355–359 (1989) oder M. Guillon et al., Optometry and Vision Science 74, 273–279 (1997), bestimmt wird. Die mittleren Fortschreite- und Rückzugs-Wasserkontaktwinkel von beschichteten und nicht beschichteten Kontaktlinsen werden mit dem dynamischen Wilhelmy-Verfahren, unter Verwendung eines Krüss-K12 Instruments (Krüss GmbH, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Die Benetzungskraft auf dem Feststoff wird gemessen, wenn der Feststoff in eine Flüssigkeit getaucht oder aus einer Flüssigkeit bekannter Oberflächenspannung gezogen wird.

BEISPIEL A-1: 1,2-Diaminocyclohexan-Plasma-Beschichtung (DACH)

[0097] Zwei getrocknete Lotrafilcon-A-Linsen (Polysiloxan/Perfluorether-Copolymer) werden nach Extraktion in Isopropanol, Toluol und erneut in Isopropanol in einen Glashalter innerhalb eines mit einer äußeren Ringelektrode und einem 27,13 MHz Radiofrequenz-(RF)-Generators für die Erzeugung eines induktiv gekoppelten, mit Kaltglimmentladungsplasma ausgestatteten Plasmareaktor gegeben. Der Abstand zwischen den Substraten und der unteren Kante der Plasmazone ist 12 cm. Der Reaktor wird zu einem Druck von 0,008 mbar evakuiert und bei diesen Bedingungen 1 h gehalten. Dann wird die Argonplasmagasstromgeschwindigkeit in der Plasmazone des Reaktors auf 20 sccm (Standard-Kubikzentimeter) eingestellt, der Druck in dem Reaktor wird auf 0,12 mbar eingestellt und der RF-Generator wird angestellt. Die Plasmaentladung von einem Strom von 250 Watt wird für einen Gesamtzeitraum von 1 Minute (um die Linsenoberflächen zu reinigen und zu aktivieren) gehalten. Anschließend wird der 1,2-DACH-Dampf in die Reaktorkammer aus dem DACH-Reservoir (gehalten bei 24°C) bei 0,15 mbar für 1 min eingeführt. Danach werden die nachstehenden Parameter für die Plasma-Polymerisation von DACH ausgewählt: Argonfließgeschwindigkeit für Plasmaanregung = 5 sccm, Argonträgergasstromgeschwindigkeit für DACH-Transport = 5 sccm, Temperatur der DACH-Verdampfungseinheit = 24°C, der Abstand zwischen der unteren Kante der Plasmazone und den Substraten = 5 cm, Druck = 0,2 mbar und Plasmastrom = 100 W. Die Linsen werden etwa 5 Minuten mit einem pulsierenden Glimmentladungsplasma (1 μ s an, 3 μ s aus) behandelt. Nach 5 Minuten Abscheidung wird die Plasmaentladung unterbrochen und DACH-Dampf wird in den Reaktor für weitere 5 Minuten fließen lassen. Der Reaktor wird dann evakuiert und 30 min bei einem Druck von 0,008 mbar gehalten, um restliches Monomer und aktivierte Spices zu entfernen. Der Innendruck wird unter Verwendung von trockenem Stickstoff auf atmosphärisch gebracht. Die Substrate werden dann umgedreht und das ganze Verfahren wird wiederholt, um die andere Seite der Substrate zu beschichten.

[0098] Die Proben werden dann aus dem Reaktor entnommen und werden für die anschließende Photostarterbindung verwendet.

BEISPIEL A-2: Plasma-induziertes 2-Isocyanatethyl-methacrylat-Beschichten (Poly-IEM)

[0099] Lotrafilcon-A-Kontaktlinsen werden nach Extraktion in Isopropanol auf den Teflon-Halter innerhalb des mit äußeren Ringelektroden ausgestatteten Plasmareaktors angeordnet. Der Abstand zwischen den Substraten und der unteren Kante der Plasmaelektroden ist 12 cm. Der Reaktor wird zu einem Druck von 0,010 mbar evakuiert und bei diesen Bedingungen für 1 h gehalten. Dann wird die Argonplasmagasfließgeschwindigkeit in die Plasmazone des Reaktors auf 20 sccm eingestellt, der Druck in dem Reaktor wird auf 0,07 mbar eingestellt und der RF-Generator (27,12 MHz Radiofrequenzgenerator, HFA Koppold & Co., Höhenkirchen, Deutschland) wird angestellt. Die Plasmaentladung von einem Strom von 170 Watt wird für einen Gesamtzeitraum von 1 min gehalten. Anschließend wird der IEM-Dampf in die Reaktorkammer aus dem IEM-Behälter (gehalten bei 25°C) bei 0,15 mbar für 1 min eingeführt. Danach werden die nachstehenden Parameter für die Plasma-induzierte Polymerisation von IEM ausgewählt: Argonfließgeschwindigkeit für Plasmaanregung = 20 sccm, Argonträgergasfließgeschwindigkeit für Monomer (IEM) Transport = 10 sccm, Temperatur der Monomer-(IEM)-Verdampfungseinheit = 25°C, der Abstand zwischen der unteren Kante der Plasmaelektroden und der Substrate = 16 cm, Druck = 0,10 mbar und Plasmastrom = 60 W. Nach 5 Minuten Abscheidung wird die Plasmaentladung unterbrochen, der Reaktor wird evakuiert und 30 Minuten bei einem Druck von 0,010 mbar gehalten. Der Innendruck wird dann auf Atmosphärendruck durch Anwendung von trockenem Stickstoff gebracht. Die Substrate

werden dann umgedreht und das ganze Verfahren wird wiederholt, um die andere Seite der Substrate zu beschichten. Die Proben sind dann aus dem Reaktor entnommen und werden durch ATR-FTIR-Messungen analysiert. Starke Banden bei etwa 2270 cm^{-1} , die für Gruppen $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ charakteristisch sind, werden deutlich auf allen modifizierten Oberflächen identifiziert.

BEISPIELE A-3–A-6: Sprühbeschichtung auf Kontaktlinsen, unter Verwendung von Azido-Anilin-Hydrochlorid

[0100] Eine Lösung von 0,1 mg/ml Azidoanilinhydrochlorid in Methanol wird in einen Trichter von einem Airbrush (Aero-pro 381TM, Hansa) gegeben. Die Lösung wird auf beide Seiten von feuchten oder getrockneten Lotrafilcon-A-Linsen (Polysiloxan/Perfluoralkylpolyether-Copolymer) für die wie in nachstehender Tabelle ausgewiesene Zeit, unter Verwendung eines Stickstoffdrucks von 1,15 bar, gesprüht. Anschließend werden die Linsen 30 Sekunden, unter Verwendung einer UV-Lampe (LQ 400B, Gröbel) mit einer Intensität von $1,43\text{ mW/cm}^2$ und einem 305 nm cutoff-Filter, bestrahlt. Das ganze Verfahren wird gegebenenfalls wiederholt. Die Linsen werden dann in Acetonitril/Methanol 80:20 über Nacht extrahiert.

TABELLE

Beispiel	Sprühzeit in Sekunden/ Anzahl von Sprühzyklen	Linsenoberflächen vor dem Sprühen
A-3	3/1	trocken
A-4	7/1	trocken
A-5	7/1	feucht
A-6	7/3	trocken

BEISPIEL B-1: Oberflächenbinden der reaktiven Photostartermoleküle

[0101] Die Amino-funktionalisierten Kontaktlinsen von Beispiel A-1 werden sofort nach Plasmabehandlung mit 1,2-DACH-Plasma, eingetaucht in eine 1%ige Acetonitrillösung des reaktiven Photostarters, hergestellt durch die Additionsreaktion von Isophorondiisocyanat und 4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl-2-hydroxy-2-propylketon (Darocure 2959) (Synthese siehe EP 0 632 329). Die Aminogruppen der Linsenoberflächen reagieren mit den Isocyanatgruppen der Photostartermoleküle für 12 h. Nach dieser Zeit werden die Linsen aus der Reaktionslösung gezogen, gewaschen und in Acetonitril für 8 h extrahiert und unter vermindertem Druck für 2 h getrocknet. Die getrockneten Linsen werden anschließend zum Photopropfen verwendet.

BEISPIEL B-2: Oberflächenbinden von reaktiven Photostartermolekülen

[0102] Die Amino-funktionalisierten Kontaktlinsen von Beispiel A-1 werden sofort nach Plasmabehandlung mit 1,2-DACH-Plasma, in eine 1%ige Acetonitrillösung von dem reaktiven Photostarter, hergestellt durch Additionsreaktion aus Isophorondiisocyanat und 2-Ethyl-2-(dimethylamino)-1-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-4-penten-1-on (Synthese siehe WO 96/20796) eingetaucht. Die Aminogruppen auf den Linsenoberflächen reagieren mit den Isocyanatgruppen von Photostartermolekülen für 16 Stunden. Nach dieser Zeit werden die Linsen aus der Reaktionslösung gezogen, gewaschen und 12 h in Acetonitril extrahiert und 2 h unter vermindertem Druck getrocknet. Die getrockneten Linsen werden anschließend zum Photopropfen verwendet.

BEISPIEL B-3: Synthese eines reaktiven Photostarters, umfassend eine reaktive Aminogruppe

[0103] Ein 1000 ml-Dreihalsrundkolben wird mit einer Lösung von 224,26 g (1 Mol) Darocure 2959 in 400 ml THF beschickt und 114,55 g (1 Mol) Methansulfonylchlorid wird zu der Lösung bei RT gegeben. Nach Kühlen auf 2°C werden 101,2 g (1 Mol) Triethylamin (TEA) und weitere 200 ml THF für 30 Minuten unter Rühren zu der Lösung gegeben. Leicht exotherme Reaktion wird beobachtet. Das Reaktionsgemisch wird dann durch G3-Glasfrittenfilter filtriert und das TEA-Hydrochlorid 2 × mit THF auf dem Filter gewaschen. Das Lösungsmittel von dem Filtrat wird bei 60°C und dem Druck 200 mbar, unter Verwendung eines Rotationsverdampfers, verdampft. Das gelbe Öl wird dann in 800 ml CH_2Cl_2 gelöst. Die organische Phase wird mit 1 × 400 ml desionisiertem Wasser, 2 × 400 ml saurem Wasser, $\text{pH} \approx 1$ und schließlich mit 400 ml desionisiertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird dann über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zu dem Konstantgewicht durch Verdampfen des CH_2Cl_2 an einem Rotationsverdampfer aufkonzentriert. 10,1 g der getrockneten Verbindung

werden dann in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst. Nach Zugabe von 50 g Ethanolamin wird das Gemisch auf 80°C erhitzt und bei dieser Temperatur 1 h gerührt. Das nichtumgesetzte Ethanolamin wird dann abdestilliert und das Produkt wird in 100 ml 2 N HCl gelöst. Nach 20 Minuten Rühren werden die Nebenprodukte 2 × mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die wässrige Lösung wird auf pH 11 mit 15%iger NaOH eingestellt und das Produkt 3 × in 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel verdampft und das Produkt wird in Wasser bei 90°C gelöst. Das Kristallprodukt wird durch Kühlen dieser Lösung auf 4°C erhalten. Das Produkt wird abfiltriert, getrocknet und durch $^1\text{H-NMR}$ analysiert.

BEISPIEL B-4: Oberflächenbinden von reaktiven Photostartermolekülen

[0104] Die Isocyanat-funktionalisierten Kontaktlinsen von Beispiel A-2 werden unmittelbar nach Plasmabehandlung mit 2-IEM-Plasma in 1%ge Acetonitrillösung des reaktiven Photostarters, hergestellt gemäß Beispiel B-3, eingetaucht. Die Isocyanatgruppen auf den Linsenoberflächen reagieren mit den Aminogruppen der Photostartermoleküle für 12 Stunden. Nach dieser Zeit werden die Linsen aus der Reaktionslösung gezogen, gewaschen und in Acetonitril für 8 Stunden extrahiert und unter vermindertem Druck 2 Stunden getrocknet. Die getrockneten Linsen werden anschließend zum Photopropfen verwendet.

BEISPIELE B-5–B-8: Oberflächenbinden von reaktiven Photostartermolekülen

[0105] Die Amino-funktionalisierten Kontaktlinsen von Beispielen A-3–A-6 werden in einer 1-gewichtsprozentigen Lösung des reaktiven Photostarters, hergestellt durch Additionsreaktion aus Isophorondiisocyanat und 4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl-2-hydroxy-2-propylketon (Darocure 2959) (Synthese siehe EP 0 632 329), in Acetonitril getaucht. 3 Tropfen Triethylamin (TEA) werden dann zu der Lösung gegeben. Die Aminogruppen der Linsenoberfläche reagieren mit den Isocyanatgruppen der Photostartermoleküle für 12 Stunden. Nach dieser Zeit werden die Linsen aus der Reaktionslösung gezogen, 3 × gewaschen und in Acetonitril für 8 Stunden extrahiert und unter vermindertem Druck für 2 Stunden getrocknet. Die getrockneten Linsen werden anschließend zum Photopropfen verwendet.

BEISPIELE B-9–B-12: Oberflächenbinden der reaktiven Photostartermoleküle

[0106] Die Amino-funktionalisierten Kontaktlinsen von Beispielen A-3 bis A-6 werden zu der Konstantmasse unter vermindertem Druck getrocknet. Die Linsen werden dann direkt in 1-gewichtsprozentige Acetonitrillösung des reaktiven Photostarters, hergestellt durch die Additionsreaktion aus Isophorondiisocyanat und 2-Dimethylamino-2-benzyl-1-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-butan-1-on (Synthese siehe WO 96/20796 (5 ml Lösung/Linse), getaucht. 3 Tropfen Triethylamin (TEA) werden dann zu der Lösung gegeben. Die Aminogruppen der Linsenoberfläche reagieren mit den Isocyanatgruppen der Photostartermoleküle für 12 h. Nach dieser Zeit werden die Linsen aus der Reaktionslösung gezogen, 3 × gewaschen und in Acetonitril für 6 h extrahiert und unter vermindertem Druck für 2 h getrocknet. Die getrockneten Linsen werden anschließend zum Photopropfen verwendet.

BEISPIEL C-1: Acrylamid-Telomer (Mn 1880)

[0107] Ein 2000 ml-Rundkolben wird mit einer Lösung von 142,1 g (2 Mol) Acrylamid (Fluka 01696) in 700 ml desionisiertem Wasser beladen und auf –5°C gekühlt. Die gefrorene Lösung wird auf 50 mbar evakuiert und nach Erhitzen auf RT mit Stickstoffgas gefüllt. Das Gefrier-Auftau-Verfahren wird dreimal wiederholt.

[0108] 1,1 g (4 mMol) α,α' -Azodiisobutyramidindihydrochlorid (Fluka 11633) und 17,5 g (0,154 Mol) Cysteaminhydrochlorid (Fluka 30080) werden zu der gekühlten Lösung unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die klare und leicht gelbliche Lösung wird mit einigen Tropfen 32%iger Salzsäure auf pH 3 angesäuert.

[0109] Unter einem konstanten Argonstrom wird diese Lösung auf 5°C gekühlt, langsam in einen „Durchfluss-Reaktor“, bestehend aus einem 2000 ml-Dreihalsrundkolben, Rückflusskühler, Thermometer, Magnetrührer und einem 30 cm-Liebig-Kühler, gefüllt mit Glaswolle, eingeleitet. Der Liebig-Kühler wird auf 70°C erhitzt, der Kolben wird auf 60°C erhitzt. Die gekühlte Lösung wird langsam durch den Liebig-Kühler in den gerührten Kolben getropft, unter Anwenden der Chromatographie-Pumpe von Büchi 681. Dies nimmt 1 Stunde und 40 Minuten in Anspruch. Während dieser Zeit wird die Temperatur in dem Kolben zwischen 58–65°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 2 Stunden bei 60°C gerührt.

[0110] Nach Kühlen auf RT wird NaOH zu der klaren und leicht gelblichen Lösung, bis pH 10,5 erreicht wurde, gegeben. Das Produkt wird durch Umkehrosiose, unter Verwendung einer Millipore-Patrone mit einem cut-off

bei 1000 Da, gereinigt und gefriergetrocknet. Ein strahlend weißes festes Produkt wird mit einer Ausbeute von 87% erhalten. Die Konzentration von Aminogruppen wird über funktionelle Gruppen-Titration (6,53 mÄquiv./g) bestimmt, was Mn 1880 Da entspricht.

BEISPIEL C-2: Acrylamid-Telomer (Mn 1350)

[0111] Ein 1000 ml-Rundkolben wird mit einer Lösung von 99,5 g (1,46 Mol) Acrylamid (Fluka 01696), 1,27 g (4,68 mMol) α,α' -Azodiisobutyramidindihydrochlorid (Fluka 11633) und 15,9 g (0,14 Mol) Cysteaminhydrochlorid (Fluka 30080) in 300 ml Wasser beschickt. Die klare und leicht gelbliche Lösung wird mit einigen Tropfen 32%iger Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Die gerührte, saure Lösung wird auf 50 mbar evakuiert und mit Argon gefüllt. Dies wird dreimal wiederholt.

[0112] Mit einem konstanten Argonstrom wird diese Lösung in einen 500 ml-Tropftrichter gegossen, welcher auf einen „Durchfluss-Reaktor“ gesetzt wurde, der aus einem 1000 ml-Dreihalsrundkolben, Rückflusskühler, Thermometer, Magnetrührer und einem 30 cm-Liebig-Kühler besteht, der mit Glaswolle gefüllt ist. Die ganze Apparatur wird konstant mit Argon gespült. Der Tropftrichter wird auf den Liebig-Kühler gesetzt, welcher auf 65°C erhitzt wird. Der Kolben wird auf 60°C erhitzt. Die Lösung wird langsam durch den Liebig-Kühler in den gerührten Kolben getropft. Dies nimmt 2 Stunden in Anspruch. Während dieser Zeit wird die Temperatur in dem Kolben zwischen 58–65°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 2 h bei 60°C gerührt.

[0113] NaOH wird zu der klaren und leicht gelblichen Lösung gegeben, bis pH 10 erreicht ist. Das Produkt wird durch Umkehrosiose, unter Verwendung von Millipore-Patrone mit einem cut-off bei 1000 Da, gereinigt und 18 h gefriergetrocknet. Ein hellweißes, festes Produkt wird in einer Ausbeute von 77% erhalten. Die Konzentration an Aminogruppen wird über funktionelle Gruppen-Titration (0,70 mÄquiv./g) bestimmt, was gut mit dem Schwefelwert der Elementaranalyse (0,73 mÄquiv./g) übereinstimmt. Das entsprechende zahlenmittlere Molekulargewicht Mn ist 1350 Da.

BEISPIEL C-3: N,N-Dimethylacrylamid-Telomer (Mn 1850)

[0114] Ein 2000 ml-Rundkolben wird mit einer Lösung von 198,2 g (2 Mol) Acrylamid (Fluka 01696), 2,72 g (10 mMol) α,α' -Azodiisobutyramidindihydrochlorid (Fluka 11633) und 24,8 g (0,22 Mol) Cysteaminhydrochlorid (Fluka 30080) in 600 ml Wasser beschickt. Die klare und leicht gelbliche Lösung wird mit einigen Tropfen 32%iger Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Die gerührte, saure Lösung wird auf 50 mbar evakuiert und mit Argon gefüllt. Dies wird dreimal wiederholt.

[0115] Mit einem konstanten Argonstrom wird diese Lösung in einen 1000 ml-Tropftrichter gegossen, der auf einen „Durchfluss-Reaktor“ gesetzt wurde, welcher aus einem 1000 ml-Dreihalsrundkolben, Rückflusskühler, Thermometer, Magnetrührer und einem 30 cm-Liebig-Kühler besteht, der mit Glaswolle gefüllt ist. Die gesamte Apparatur wird konstant mit Argon gespült.

[0116] Der Tropftrichter wird auf den Liebig-Kühler gesetzt, welcher auf 60°C erhitzt wird. Der Kolben wird auch auf 60°C erhitzt. Die Lösung wird langsam durch den Liebig-Kühler in den gerührten Kolben getropft. Dies nimmt 2,5 h in Anspruch. Während dieser Zeit wird die Temperatur des Kolbens zwischen 58–65°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 2 h bei 60°C gerührt.

[0117] 30% NaOH-Lösung werden zu der klaren und leicht gelblichen Lösung gegeben, bis pH 10 erreicht ist. Das Produkt wird durch Umkehrosiose, unter Verwendung einer Millipore-Patrone mit einem cut-off bei 1000 Da, gereinigt und gefriergetrocknet. Ein hellweißes, festes Produkt wird in einer Ausbeute von 75% erhalten. Die Konzentration an Aminogruppen wird über funktionelle Gruppen-Titration (0,54 mÄquiv./g) bestimmt. Das entsprechende zahlenmittlere Molekulargewicht Mn ist 1850 Da.

BEISPIEL D-1: Herstellung einer Makromonomerlösung

[0118] 3 g Acrylamid-Telomer mit Aminoendgruppe (Aminotitration = 0,70 mÄquiv./g), hergestellt durch Beispiel C-2, werden in 30 ml HPLC-Wasser gelöst. Argon wird dann durch die Lösung für den Zeitraum von etwa 30 min geleitet. Dieses Gemisch wird dann zu der äquimolaren Menge (0,321 g) an Isocyanatethylmethacrylat (IEM, Isocyanat-Titration = 6,45 mÄquiv./g) unter Rühren gegeben. Das gesamte Gemisch wird dann unter Argonstrom für 12 h gerührt. Nach dieser Reaktion wird das Gemisch für anschließende Reaktionen verwendet.

BEISPIEL D-2: Herstellung einer Makromonomerlösung, umfassend Natriumhyaluronat

[0119] 10 ml der Lösung von Beispiel D-1 und 10 ml 0,5%ige wässrige Natriumhyaluronatlösung (Denki Kagaku Kogyo, Mn etwa $1,2 \times 10^{-6}$ Da) werden miteinander vermischt und durch Rühren für 1 h homogenisiert. Nach Zugabe von 0,2 g NaCl zu der Lösung und 10 min Rühren wird das Gemisch dann durch 1,2 µm Teflonfilter filtriert, entgast durch wiederholte Evakuierung (3 ×) und Durchleiten mit Argon, um gelösten Sauerstoff zu entfernen, und zum Photopropfen verwendet.

BEISPIEL D-3: Herstellung einer Makromonomerlösung, umfassend Poly-N-vinylpyrrolidon

[0120] 10 ml der Lösung von Beispiel D-1 und 10 ml 1%ige wässrige Lösung von Poly-N-vinylpyrrolidon (Polysciences, Inc., Kat. # 01052, Mw 40000, pharmazeutische Qualität) werden miteinander vermischt und durch Rühren für 1 h homogenisiert. Nach Zugabe von 0,2 g NaCl zu der Lösung und 10 Minuten Rühren wird das Gemisch durch ein 0,45 µm Teflonfilter filtriert, entgast durch wiederholte Evakuierung (3 ×) und Durchleiten mit Argon, um gelösten Sauerstoff zu entfernen, und zum Photopropfen verwendet.

BEISPIEL D-4: Herstellung einer Makromonomerlösung, umfassend Carbopol 981 NF

[0121] 10 ml der Lösung von Beispiel D-1 und 10 ml 0,5%ige wässrige Lösung Carbopol 981 NF (BF Goodrich) werden miteinander vermischt und durch Rühren für 1 h homogenisiert. Nach Zugabe von 0,2 g NaCl zu der Lösung und 10 min Rühren wird das Gemisch durch ein 1,2 µm Teflonfilter filtriert, entgast durch wiederholte Evakuierung (3 ×) und Durchleiten mit Argon, um gelösten Sauerstoff zu entfernen, und zum Photopropfen verwendet.

BEISPIEL D-5: Herstellung einer Makromonomerlösung, umfassend Natriumhyaluronat

[0122] 10 ml der Lösung von Beispiel D-1 und 10 ml 0,2%ige wässrige Lösung von Natriumhyaluronat werden miteinander vermischt und durch Rühren für 1 h homogenisiert. Nach Zugabe von 0,2 g NaCl zu der Lösung und 10 min Rühren wird das Gemisch durch ein 1,2 µm Teflonfilter filtriert, entgast durch wiederholte Evakuierung (3 ×) und Durchleiten mit Argon, um gelösten Sauerstoff zu entfernen, und zum Photopropfen verwendet.

BEISPIEL D-6: Herstellung einer Makromonomerlösung, umfassend Natriumhyaluronat

[0123] 3 g N,N-Dimethylacrylamidtelomer mit Aminoendgruppe (Amintitration = 0,53 mÄquiv./g), hergestellt durch Beispiel C-3, werden in 15 ml HPLC-Wasser gelöst. Dieses Gemisch wird dann zu der äquimolaren Menge (0,25 g) Isocyanatethylmethacrylat (IEM, Isocyanattitration = 6,45 mÄquiv./g) unter Rühren gegeben. Das ganze Gemisch wird dann unter Argonstrom 12 h gerührt. Nach Zugabe von 15 ml der 0,2%igen wässrigen Lösung von Natriumhyaluronat zu der Lösung und 40 min Rühren wird das Gemisch durch ein 1,2 µm-Teflonfilter filtriert, entgast mit Stickstoff, um Sauerstoff zu entfernen, und zum Photopropfen verwendet.

BEISPIEL E-1: Photopropfen einer Makromonomerlösung, umfassend Natriumhyaluronat, auf einer Kontaktlinsoberfläche

[0124] In eine Glovebox werden 1 ml der Lösung von Beispiel D-2 in eine kleine Petrischale mit einem Volumen von etwa 2 ml eingeführt. Die Linse von Beispiel B-1, die die kovalent gebundenen Photostartermoleküle auf ihrer Oberfläche trägt, wird dann in diese Lösung gegeben und weitere 0,5 ml der entgasten Lösung auf der Linse zugegeben, um die ganze Linse mit der Lösung zu bedecken. Nach 10 Minuten wird die Petrischale mit der Linse unter der Lösung 14 mW Ultraviolettlicht für einen Zeitraum von etwa 2 min ausgesetzt. Die Linse wird dann umgedreht und das Aussetzen durch Anwenden von 14 mW UV-Licht für weitere 2 min wiederholt.

[0125] Die modifizierte Linse wird dann aus der Lösung gezogen, 3 × in destilliertem Wasser gewaschen, kontinuierlich in ultra-reinem Wasser für 16 h extrahiert und durch Kontaktwinkelmessungen analysiert.

[0126] Wasser/Luft-Kontaktwinkel auf der modifizierten Linse sind 0° adv. (fortschreitend), 0° rec. (zurückziehend), 0° Hysterese. Im Vergleich sind die Kontaktwinkel von nicht-modifizierten Linsen 101° adv., 64° rec., 37° Hysterese. Die Linsen halten kontinuierlich eine Wasserschicht auf der Oberfläche für über 1 Minute.

BEISPIEL E-2: Photopropfen einer Makromonomerlösung, umfassend Carbopol 981 NF, auf einer Kontaktlin-senoberfläche

[0127] 1 ml der Lösung von Beispiel D-4 wird in eine kleine Petrischale mit einem Volumen von etwa 2 ml in einer Glovebox eingeführt. Die getrocknete Linse von Beispiel B-1, die kovalent gebundene Photostartermoleküle auf ihrer Oberfläche trägt, wird dann in diese Lösung gegeben und 1 weiterer ml der entgasten Lösung wird zu der Linse zugegeben, um die ganze Linse mit der Lösung zu bedecken. Nach 15 Minuten wird die Petrischale mit der Linse in der Lösung 14 mW Ultraviolettlicht für einen Zeitraum von etwa 2 min ausgesetzt. Die Linse wird dann umgedreht und das Aussetzen wird wiederholt durch Anwenden von 14 mW UV-Licht für weitere 2 min.

[0128] Die modifizierte Linse wird dann aus der Lösung gezogen, zweimal in destilliertem Wasser gewaschen, kontinuierlich in ultra-reinem Wasser für 16 h extrahiert und durch AFM-, ATR-FTIR- und Kontaktwinkelmessungen analysiert.

[0129] Die Dicke der Beschichtung liegt im Bereich von 300–400 nm, wie durch AFM bestimmt. Wasser/Luft-Kontaktwinkel auf der modifizierten Linse sind 4° adv., 0° rec., 4° Hysterese. Im Vergleich sind die Kontaktwinkel von nicht-modifizierten Linsen 101° adv., 64° rec., 37° Hysterese. Die Linse hält kontinuierlich eine Wasserschicht auf der Oberfläche für über 1 Minute.

BEISPIEL E-3: Photopropfen einer Makromonomerlösung, umfassend Poly-N-vinylpyrrolidon, auf einer Kontaktlinsenoberfläche

[0130] Zwei Linsen von Beispiel B-1 werden gemäß Beispiel E-1 beschichtet, jedoch anstelle der Lösung von Beispiel D-2 wird die Lösung von Beispiel D-3 zum UV-Kuppeln verwendet. Wasser/Luft-Kontaktwinkel der modifizierten Linsen sind 5° adv., 0° rec., 5° Hysterese.

BEISPIEL E-4: Photopropfen einer Makromonomerlösung, umfassend Natriumhyaluronat, auf der Kontaktlin-senoberfläche

[0131] 1 ml der Lösung von Beispiel D-5 wird in eine kleine Petrischale mit einem Volumen von etwa 2 ml in einer Glovebox eingeführt. Die getrocknete Linse von Beispiel B-1, die kovalent gebundene Photostartermoleküle auf ihrer Oberfläche trägt, wird dann in diese Lösung gegeben und 1 weiterer ml der entgasten Lösung wird zu der Linse gegeben, um die ganze Linse mit der Lösung zu bedecken. Nach 15 Minuten wird die Petrischale mit der Linse in der Lösung 15 mW Ultraviolettlicht für einen Zeitraum von etwa 1 min ausgesetzt. Die modifizierte Linse wird dann aus der Lösung gezogen, zweimal in destilliertem Wasser gewaschen, kontinuierlich in ultra-reines Wasser für 16 h extrahiert und durch ATR-FTIR- und Kontaktwinkelmessungen analysiert.

[0132] Die Dicke der Beschichtung liegt im Bereich von 200–300 nm, wie durch AFM bestimmt. Wasser/Luft-Kontaktwinkel auf der modifizierten Linse sind 0° adv., 0° rec., 0° Hysterese. Im Vergleich sind die Kontaktwinkel von nicht-modifizierten Linsen 101° adv., 64° rec., 37° Hysterese. Die Linse hält kontinuierlich eine Wasserschicht auf der Oberfläche für über 1 Minute.

BEISPIEL E-5: Photopropfen einer Makromonomerlösung, umfassend Natriumhyaluronat, auf eine Kontaktlinsenoberfläche

[0133] Fünf Linsen von Beispiel B-4 werden gemäß Beispiel E-1 beschichtet, jedoch anstelle der Lösung von Beispiel D-2 wird die Lösung von Beispiel D-5 zum UV-Kuppeln verwendet. Wasser/Luft-Kontaktwinkel der modifizierten Linsen sind 4° adv., 0° rec., 4° Hysterese.

BEISPIEL E-6: Photopropfen einer Makromonomerlösung, umfassend Natriumhyaluronat, auf eine Kontaktlinsenoberfläche

[0134] Fünf Linsen von Beispiel B-4 werden gemäß Beispiel E-5 beschichtet, jedoch anstelle der Lösung von Beispiel D-5 wird die Lösung von Beispiel D-2 zum UV-Kuppeln verwendet. Wasser/Luft-Kontaktwinkel der modifizierten Linsen sind 0° adv., 0° rec., 0° Hysterese.

BEISPIEL E-7: Photopropfen einer Makromonomerlösung, umfassend Natriumhyaluronat, auf eine Kontaktlinsoberfläche

[0135] Fünf Linsen von Beispiel B-4 werden gemäß Beispiel E-5 beschichtet, jedoch anstelle der Lösung von Beispiel D-5 wird die Lösung von Beispiel D-6 zum UV-Kuppeln verwendet. Wasser/Luft-Kontaktwinkel der modifizierten Linsen sind 15° adv., 9° rec., 6° Hysterese.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Beschichten einer biomedizinischen Vorrichtung, das umfasst:

- (a) Bereitstellen eines anorganischen oder organischen Massematerials, das kovalent an seiner Oberfläche gebundene Startereinheiten zur radikalischen Polymerisation aufweist;
- (b) Pffropfpolymerisieren eines hydrophilen, ethylenisch ungesättigten Makromonomers von der Massematerialoberfläche in Gegenwart eines bioverträglichen hydrophilen Polymers, das von polymerisierbaren, ethylenisch ungesättigten Gruppen frei ist und dadurch Einfangen des hydrophilen Polymers in der Polymermatrix, die durch die Polymerisation des Makromonomers gebildet wurde.

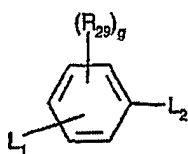
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Materialoberfläche die Oberfläche einer biomedizinischen Vorrichtung, insbesondere einer Kontaktlinse, Intraokularlinse oder künstlichen Cornea, ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Bindung der Startereinheiten an das Massematerial umfasst:

- (a) Versehen einer Massematerialoberfläche mit H-aktiven Gruppen;
- (b) Umsetzen der Massematerialoberfläche mit einem funktionellen Polymerisationsstarter, der eine funktionelle Gruppe aufweist, die mit den H-aktiven Gruppen co-reaktiv ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Bindung der Startereinheiten an das Massematerial umfasst:

- (a) Umsetzen der Materialoberfläche mit einer Verbindung der Formel



(1),

worin R_{29} C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Sulfo, Nitro, Trifluormethyl oder Halogen darstellt, g eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,

L_1 eine Gruppe darstellt, die als eine auslösbare Vorstufe zur Carben- oder Nitrenbildung wirkt,

L_2 Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Hydroxy, Glycidyl, Carboxy oder ein Derivat davon, Isocyanat oder Isothiocyanat darstellt, oder einen Rest der Formel

$-[L_3]_h-(\text{Abstandsgruppe})-L_2'$ (1a)

darstellt,

L_2' Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Hydroxy, Carboxy oder ein Derivat davon, Isocyanat, Isothiocyanat, -O-Glycidyl oder -O-C(O)-(CH₂)_{h1}-X₂ darstellt, worin h_1 1 bis 4 ist und X₂ Carboxy oder ein Derivat davon darstellt,

L_3 -NH-, -NC₁-C₆-Alkyl-, -O-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O- oder -OC(O)NH- darstellt;

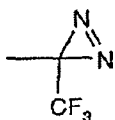
(Abstandsgruppe) lineares oder verzweigtes C_1 - C_{200} -Alkylen, das mit Hydroxy substituiert und/oder durch -O- unterbrochen sein kann, mit der Ausnahme für C_1 -Alkyl, oder C_3 - C_8 -Cycloalkylen, C_3 - C_8 -Cycloalkylen- C_1 - C_6 -alkylen, C_3 - C_8 -Cycloalkylen- C_1 - C_2 -alkylen- C_3 - C_8 -cycloalkylen oder C_1 - C_6 -Alkylen- C_3 - C_8 -cycloalkylen- C_1 - C_6 -alkylen darstellt; und

h die Zahl 0 oder 1 ist;

(b) Umsetzen der so modifizierten Oberfläche mit einem funktionellen Polymerisationsstarter mit einer funktionellen Gruppe, die mit L_2 oder L_2' co-reaktiv ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei Schritt (a) Auftragen der Verbindung der Formel (1) auf die Materialoberfläche und Fixieren der Verbindung der Formel (1) auf der Materialoberfläche, unter Verwendung von Strahlung, insbesondere UV oder sichtbares Licht, umfasst.

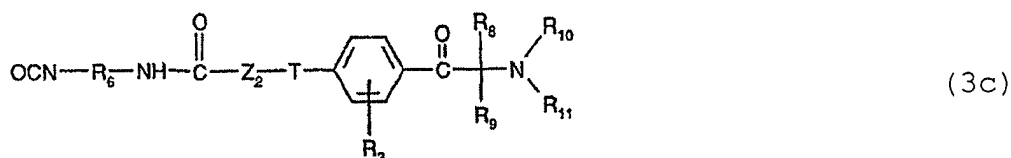
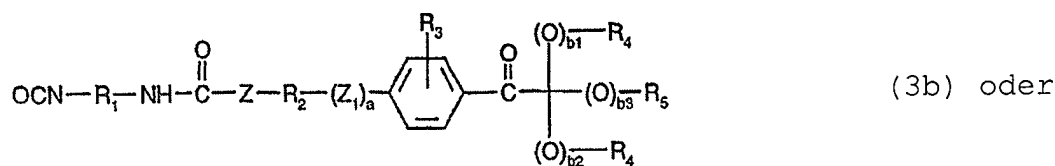
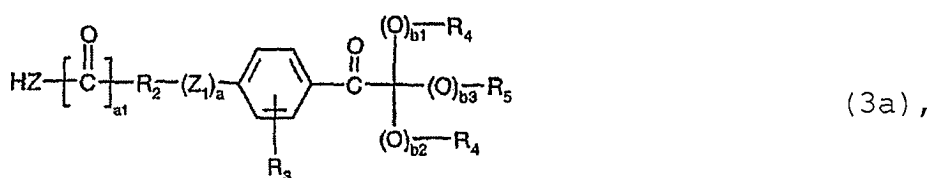
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, wobei L_1 den Rest der Formel



darstellt, g 0 ist und L_2 Carboxy oder ein Derivat davon darstellt, oder einen Rest der Formel $-L_3-(\text{Abstandsgruppe})-L_2'$ darstellt, worin L_3 $-C(O)O-$ oder $-C(O)NH-$ darstellt, (Abstandsgruppe) lineares C_2-C_{12} -Alkylen oder $-(C_2-C_3\text{-Alkylen})-O-(CH_2CH_2O)_{18-160}-(C_2-C_3\text{-alkylen})-$ darstellt und L_2' Carboxy, ein Carboxyderivat oder einen Rest $-O-C(O)-(CH_2)_2-X_2$ darstellt, worin X_2 Carboxy oder ein Carboxyderivat darstellt.

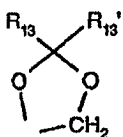
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei L_1 den Azid-Rest $-N_3$ darstellt, g 0 oder 1 ist, R_{29} Methyl, Methoxy, Hydroxy oder Nitro darstellt und L_2 Amino, Carboxy, ein Carboxyderivat, Isocyanat, Isothiocyanat oder einen Rest der Formel $-L_3-(\text{Abstandsgruppe})-L_2'$ darstellt, worin L_3 $-NH-$, $-C(O)O-$ oder $-C(O)NH-$ darstellt, (Abstandsgruppe) lineares C_2-C_{12} -Alkylen oder $-(C_2-C_3\text{-Alkylen})-O-(CH_2CH_2O)_{18-160}-(C_2-C_3\text{-alkylen})-$ darstellt und L_2' Carboxy, ein Carboxyderivat oder einen Rest $-O-C(O)-(CH_2)_2-X_2$ darstellt, worin X_2 Carboxy oder ein Carboxyderivat darstellt.

8. Verfahren nach Ansprüchen 3 oder 4, wobei der funktionelle Polymerisationsstarter ein Photostarter der Formel

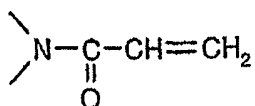


darstellt,

worin Z zweiwertiges $-O-$, $-NH-$ oder $-NR_{12}-$ darstellt; Z_1 $-O-$, $-O-(O)C-$, $-C(O)-O-$ oder $-O-C(O)-O-$ darstellt; R_3 H, C_1-C_{12} -Alkyl, C_1-C_{12} -Alkoxy oder $N-C_1-C_{12}$ -Alkylamino darstellt; R_4 und R_5 jeweils unabhängig voneinander H, lineares oder verzweigtes C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Hydroxyalkyl oder C_6-C_{10} -Aryl darstellen, oder die Gruppen $R_4-(O)_{b1}-$ und $R_4-(O)_{b2}-$ zusammen $-(CH_2)_c-$ darstellen, worin c eine ganze Zahl von 3 bis 5 ist, oder die Gruppen $R_4-(O)_{b1}-$, $R_4-(O)_{b2}-$ und $R_5-(O)_{b3}-$ zusammen einen Rest der Formel

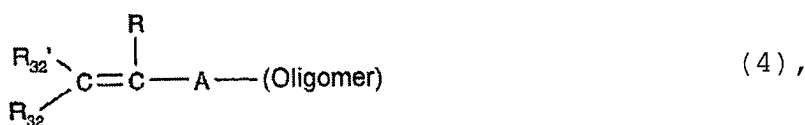


darstellen; R_2 eine direkte Bindung oder lineares oder verzweigtes C_1-C_8 -Alkylen darstellt, das unsubstituiert oder mit $-OH$ substituiert ist und/oder nichtunterbrochen oder durch eine oder mehrere Gruppen $-O-$, $-O-C(O)-$ oder $-O-C(O)-O-$ unterbrochen ist; R_1 verzweigtes C_3-C_{18} -Alkylen, unsubstituiertes oder C_1-C_4 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxy-substituiertes C_6-C_{10} -Arylen, oder unsubstituiertes oder C_1-C_4 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxy-substituiertes C_7-C_{18} -Aralkylen, unsubstituiertes oder C_1-C_4 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxy-substituiertes C_3-C_8 -Cycloalkylen, unsubstituiertes oder C_1-C_4 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxy-substituiertes C_3-C_8 -Cycloalkylen- $C_yH_{2y}-$ oder unsubstituiertes oder C_1-C_4 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxy-substituiertes $-C_yH_{2y}-(C_3-C_8\text{-Cycloalkylen})-C_yH_{2y}-$ darstellt, worin y eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist; R_6 unabhängig die gleichen Definitionen wie R_1 aufweist oder lineares C_3-C_{18} -Alkylen darstellt; R_{12} lineares oder verzweigtes C_1-C_6 -Alkyl darstellt; T zweiwertiges $-O-$, $-NH-$, $-S-$, C_1-C_8 -Alkylen oder



darstellt; Z_2 eine direkte Bindung oder $-\text{O}-(\text{CH}_2)_d-$ oder $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_d-$ darstellt, worin d eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist und die endständige Gruppe CH_2 davon jeweils an das benachbarte T in Formel (3c) gebunden ist; R_8 lineares oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl oder C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_8 -alkyl darstellt; R_9 unabhängig von R_8 die gleichen Definitionen wie R_8 aufweist oder C_6 - C_{10} -Aryl darstellt, oder R_8 und R_9 zusammen $-(\text{CH}_2)_e-$ darstellen, worin e eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist; R_{10} und R_{11} jeweils unabhängig voneinander lineares oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl darstellen, das mit C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_8 -alkyl oder C_2 - C_8 -Alkenyl substituiert sein kann; oder R_{10} und R_{11} zusammen $-(\text{CH}_2)_{f_1}-Z_3-(\text{CH}_2)_{f_2}-$ darstellen, worin Z_3 eine direkte Bindung, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}_7-$ darstellt, und R_7 H oder C_1 - C_8 -Alkyl darstellt und f_1 und f_2 jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 2 bis 4 sind; R_{13} und R_{13}' jeweils unabhängig voneinander H, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl darstellen; und a , a_1 , b_1 , b_2 und b_3 jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1 sind; mit den Maßgaben, dass b_1 und b_2 jeweils 0 sind, wenn R_{15} H darstellt; dass die Summe von $(b_1 + b_2 + b_3)$ nicht 2 übersteigt; und dass a 0 ist, wenn R_{12} eine direkte Bindung darstellt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei ein Makromonomer der Formel



in Schritt (b) angewendet wird,

worin R_{32} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder einen Rest $-\text{COOR}'$ darstellt;

R , R' und R_{32}' jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellen;

A eine direkte Bindung darstellt oder einen Rest der Formel



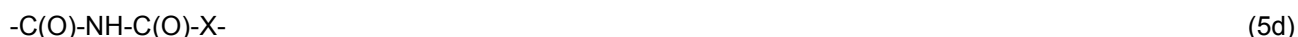
oder



oder



oder

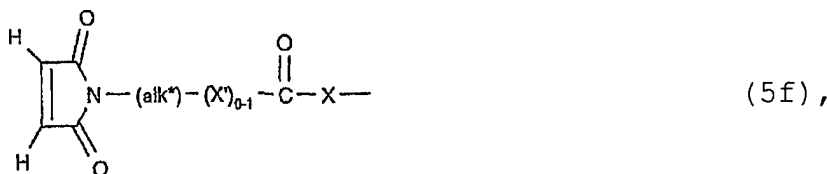


oder



darstellt oder;

A und R_{32} , zusammen mit der benachbarten Doppelbindung, einen Rest der Formel



darstellen;

A_1 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -Alkylen darstellt, das unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, oder $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -Alkylen- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ oder $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -Alkylen- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_{33}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ oder $-\text{NH}-(\text{Alk}^*)-\text{C}(\text{O})-$ darstellt, worin (Alk^*) C_1 - C_6 -Alkylen darstellt und R_{33} lineares oder verzweigtes C_1 - C_{18} -Alkylen oder unsubstituiertes oder C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy-substituiertes C_6 - C_{10} -Arylen, C_7 - C_{18} -Aralkylen, C_6 - C_{10} -Arylen- C_1 - C_2 -alkylen- C_6 - C_{10} -arylen,

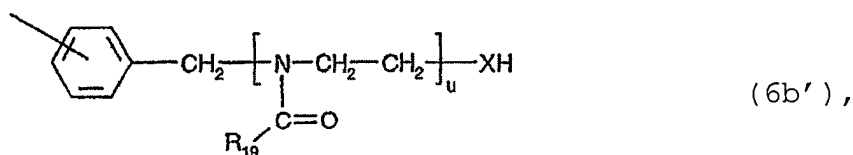
C₃-C₈-Cycloalkylen, C₃-C₈-Cycloalkylen-C₁-C₆-alkylen, C₃-C₈-Cycloalkylen-C₁-C₂-alkylen-C₃-C₈-cycloalkylen oder C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₈-cycloalkylen-C₁-C₆-alkylen darstellt;
 A₂ C₁-C₈-Alkylen; Phenylen oder Benzylen darstellt;
 m und n jeweils unabhängig voneinander die Zahl 0 oder 1 sind;
 X, X₁ und X' jeweils unabhängig voneinander eine zweiwertige Gruppe -O- oder -NR'' darstellen, worin R'' Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl darstellt;
 (alk*) C₂-C₁₂-Alkylen darstellt;
 und (Oligomer) bedeutet
 (i) den Rest eines Telomers der Formel



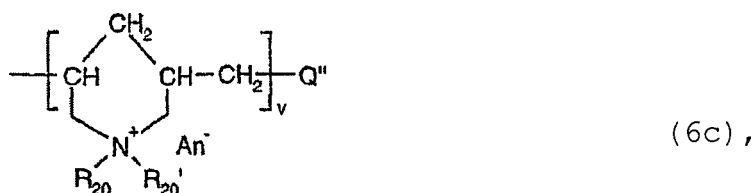
worin (alk) C₂-C₁₂-Alkylen darstellt,
 Q eine einwertige Gruppe darstellt, die geeignet ist, um als ein Polymerisationskettenbeendiger zu wirken,
 p und q jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 0 bis 350 sind, worin die Summe von (p + q) eine ganze Zahl von 2 bis 350 ist,
 und B und B' jeweils unabhängig voneinander einen 1,2-Ethylenrest darstellen, der von einem co-polymerisierbaren Vinylmonomer durch Ersetzen der vinylischen Doppelbindung durch eine Einfachbindung ableitbar ist, wobei mindestens einer der Reste B und B' mit einem hydrophilen Substituenten substituiert ist; oder
 (ii) den Rest eines Oligomers der Formel



worin R₁₉ Wasserstoff oder unsubstituiertes oder Hydroxysubstituiertes C₁-C₁₂-Alkyl darstellt, u eine ganze Zahl von 2 bis 250 ist und Q' einen Rest eines Polymerisationsstarters darstellt; oder
 (iii) den Rest der Formel



worin R₁₉, X und u wie vorstehend definiert sind, oder
 (iv) den Rest eines Oligomers der Formel



worin R₂₀ und R₂₀' jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl darstellen, An⁻ ein Anion darstellt, v eine ganze Zahl von 2 bis 250 ist, und Q'' eine einwertige Gruppe darstellt, die geeignet ist, um als ein Polymerisationsketten-Reaktionsbeendiger zu wirken; oder
 (v) den Rest eines Oligopeptids der Formel



oder



worin R₂₁ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, das unsubstituiert oder mit Hydroxy, Carboxy, Carbamoyl, Amino, Phenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, Imidazolyl, Indolyl oder einem Rest -NH-C(=NH)-NH₂ substituiert ist, darstellt und t eine ganze Zahl von 2 bis 250 ist, oder den Rest eines auf Prolin oder Hydroxyprolin basierenden Oligopeptids; oder
 (vi) den Rest eines Polyalkylenoxids der Formel



worin R_{34} Wasserstoff oder C_1 - C_{24} -Alkyl darstellt, (alk^{**}) C_2 - C_4 -Alkylen darstellt, z 0 oder 1 ist, r und s jeweils unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 250 sind und die Summe von $(r + s)$ 2 bis 250 ist; oder

(vii) den Rest eines Oligosaccharids;

mit den Maßgaben, dass

A keine direkte Bindung darstellt, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6a) darstellt;

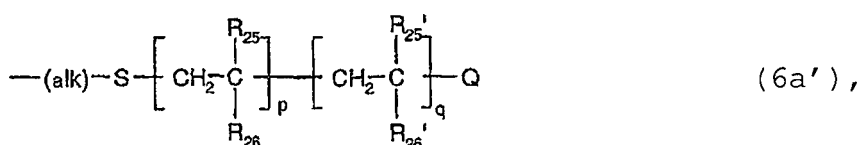
A einen Rest der Formel (5a), (5b) oder (5d) darstellt oder A und R_{32} , zusammen mit der benachbarten Doppelbindung, einen Rest der Formel (5f) darstellen, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6b), (6c), (6d) oder (6e) darstellt oder den Rest eines Oligosaccharids darstellt;

A eine direkte Bindung darstellt, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6b') darstellt; und

A einen Rest der Formel (5c) oder (5e) darstellt, wenn (Oligomer) einen Rest der Formel (6d') darstellt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei R Wasserstoff oder Methyl darstellt, R_{32} und R_{32}' jeweils Wasserstoff darstellen, A einen Rest der Formel (5a) darstellt und (Oligomer) einen Rest der Formel (6a) darstellt.

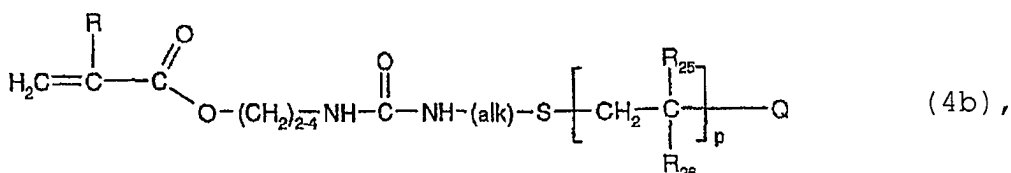
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, wobei (Oligomer) einen Rest der Formel



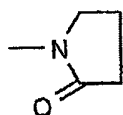
darstellt,

worin (alk) C_2 - C_4 -Alkylen darstellt, R_{25} und R_{25}' jeweils unabhängig Wasserstoff oder Methyl darstellen, Q eine einwertige Gruppe darstellt, die geeignet ist, um als ein Polymerisationsketten-Reaktionsbeendiger zu wirken, p und q jeweils unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 100 sind, worin die Summe von $(p + q)$ eine ganze Zahl von 5 bis 100 ist, und R_{26} und R_{26}' jeweils unabhängig darstellen, einen Rest $-\text{COOY}$, worin Y C_1 - C_2 -Alkyl, C_2 - C_3 -Alkyl, das mit Hydroxy, Amino oder N,N-Di- C_1 - C_2 -alkyl-amino substituiert ist, darstellt, oder einen Rest $-\text{C}_2$ - C_4 -Alkylen-NH-C(O)-O-G darstellt, worin -O-G den Rest von Trehalose darstellt; einen Rest $-\text{CO-NY}_1\text{Y}_2$, worin Y_1 und Y_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_2 -Alkyl, das unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, darstellen oder Y_1 und Y_2 zusammen mit dem benachbarten N-Atom einen N- C_1 - C_2 -Alkylpiperazin- oder Morpholinring bilden; einen heterocyclischen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-Pyrrolidonyl, 2- oder 4-Pyridinyl, 2-Methylpyridin-5-yl, 2-, 3- oder 4-Hydroxypyridinyl, N- ϵ -Caprolactamyl, N-Imidazolyl, 2-Methylimidazol-1-yl, N-Morpholinyl und 4-N-Methylpiperazin-1-yl; $-\text{COOH}$; $-\text{SO}_3\text{H}$; o-, m- oder p-Sulfophenyl; o-, m- oder p-Sulfomethylphenyl; einen Rest $-\text{CONY}_5\text{Y}_6$, worin Y_5 C_2 - C_4 -Alkyl, substituiert mit Sulfo, darstellt und Y_6 Wasserstoff bedeutet; C_1 - C_4 -Alkyl, das mit $-\text{NR}_{23}\text{R}_{23}'\text{R}_{23}''\text{An}^-$ substituiert ist, worin R_{23} , R_{23}' und R_{23}'' jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellen und An^- ein Anion darstellt; einen Rest $-\text{C(O)OY}_7$, worin Y_7 C_2 - C_4 -Alkyl darstellt, das mit $-\text{NR}_{23}\text{R}_{23}'\text{R}_{23}''\text{An}^-$ substituiert ist und weiterhin unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, worin R_{23} , R_{23}' , R_{23}'' und An^- wie definiert sind; und einen Rest $-\text{C(O)O-CH}_2-\text{CH(OY}_8)-\text{CH}_2-\text{O-PO}_2^--(\text{CH}_2)_2-\text{N(CH}_3)_3^+$, worin Y_8 Wasserstoff oder den Acylrest einer höheren Fettsäure darstellt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei in Schritt (b) ein Makromonomer der Formel



angewendet wird, worin R Wasserstoff oder Methyl darstellt, (alk) C_2 - C_4 -Alkylen darstellt, R_{25} Wasserstoff oder Methyl darstellt, p eine ganze Zahl von 5 bis 50 ist, Q eine einwertige Gruppe darstellt, die geeignet ist, um als ein Polymerisationsketten-Reaktionsbeendiger zu wirken, und R_{26} einen Rest $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ oder



darstellt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das bioverträgliche hydrophile Polymer, das in Schritt (b) angewendet wird, ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hyaluronsäure, Chondriotinsulfat, Heparin, Dextran und Mucin.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das bioverträgliche hydrophile Polymer, das in Schritt (b) angewendet wird, ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Carboxymethylcellulose, Carboxyalkylchitin und Carboxyalkylchitosan.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das bioverträgliche hydrophile Polymer, das in Schritt (b) angewendet wird, ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem Polyoxyalkylenamin, Polyethylenglycol, Poly-HEMA, einem auf vernetzter Polyacrylsäure basierenden Polymer, Polyacrylamid, Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylalkohol.

16. Verfahren nach Anspruch 1, wobei in Schritt (b) eine weitere bioaktive Verbindung, beispielsweise ein Polyquat, zugesetzt wird.

17. Verbundmaterial, erhältlich durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16.

18. Verbundmaterial nach Anspruch 17, welches eine biomedizinische Vorrichtung, vorzugsweise eine ophthalmische Vorrichtung, wie eine Kontaktlinse, Intraokularlinse oder künstliche Cornea, darstellt.

19. Verwendung eines Verbundmaterials nach Anspruch 17 zur Herstellung einer ophthalmischen Vorrichtung, insbesondere zur Herstellung einer Kontaktlinse, Intraokularlinse oder künstlichen Cornea.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen