



(12) PATENT

(19) NO

(11) 332817

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C08F 283/12 (2006.01)
A61L 27/00 (2006.01)
C08F 8/00 (2006.01)
C08F 8/30 (2006.01)
C08F 255/00 (2006.01)
C08F 257/02 (2006.01)
C08F 265/04 (2006.01)
C08F 265/10 (2006.01)
C08F 271/00 (2006.01)
G02C 7/04 (2006.01)
C08F 290/04 (2006.01)
C08F 291/00 (2006.01)
C08J 5/00 (2006.01)
C08L 51/00 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20024557	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.03.22 PCT/EP2001/03266
(22)	Inng.dag	2002.09.23	(85)	Videreføringsdag	2002.09.23
(24)	Løpedag	2001.03.22	(30)	Prioritet	2000.03.24, EP, 00106395
(41)	Alm.tilgj	2002.09.23			
(45)	Meddelt	2013.01.21			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Beat Müller, Chemin des Cossettes 5, CH-1723 Marly, CH-, Sveits Aaldert Rens Molenberg, Therwilerstrasse 20, CH-4054 Basel, CH-, Sveits Alain Laurent, Chemin des Autrichiens 1, CH-1470 Estavayer-leLac, CH-, Sveits Veerle Coessens, Nijverheidsstraat 148, B-9890 Gavere, BE-, Belgia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Tverrbindbare eller polymeriserbare prepolymere, fremgangsmåte for fremstilling av støpt gjenstand samt den derved oppnådde støpte gjenstand			
(56)	Anførte publikasjoner	US-5981675			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives nye, fornettbar kopolymerer som kan oppnås ved (a) kopolymerisering av minst en hydrofil monomer med en etylenisk umettet dobbeltbinding og minst en fometter omfattende to eller flere etylenisk umettede dobbeltbindinger i nærvær av et kjedeoverføringsmiddel med en funksjonell gruppe; og (b) omsetning av en eller flere funksjonelle grupper av den resulterende kopolymer med en organisk forbindelse med en etylenisk umettet gruppe. De fornettbar kopolymerer ifølge oppfinnelsen er spesielt egnet for fremstilling av støpte biomedisinske gjenstander, for eksempel støpte oftalmiske gjenstander som særlig kontaktlinser.

Foreliggende oppfinnelse angår nye, tverrbindbare polymerer, en fremgangsmåte for fremstilling av disse samt anvendelsen derav for fremstilling av støpte gjenstander og særlig biomedisinske gjenstander, som kontaktlinser.

- 5 WO 92/09639 beskriver polymeriserbare makrokonomerer som kan oppnås ved kotelomerisering av to eller flere monoetylenisk umettede monomerer i nærvær av et funksjonelt kjedeoverføringsmiddel og så å kappe den resulterende kopolymer med en forbindelse som gir en C-C dobbeltbinding. Makrokonomerene kopolymeriseres deretter med ytterligere komonomerer, tverrbindingsmidler og lignende i en egnet form
- 10 for å gi støpte gjenstander, for eksempel kontaktlinser. Denne syntetiske måte er komplisert fordi den inkluderer to reaksjonstrinn, nemlig (i) fremstilling av den polymeriserbare makrokonomer og (ii) kopolymerisering av denne makrokonomer med andre komonomerer, og minst to rensetrinn, og makromonomeren og, mer viktig, den endelige støpte gjenstand som må renses fra ikke-
- 15 omsatte monomerer. Det ville derfor være meget ønskelig å forenkle denne prosess, for eksempel ved å tilveiebringe kun en tverrbindbar makrokonomer som har alle de ønskede egenskaper som ved tverrbinding gir en støpt gjenstand som er ferdig for bruk uten etterfølgende rensetrinn.
- 20 US patent 5,981,675 beskriver en silikonsammensetning som er et polymerisasjonsprodukt. Patentet er relatert til en siloksanmakromer med lavt vanninnhold og ikke-hydrogeler, dvs. silikonholdig materiale med lavt vanninnhold fremstilt ved kopolymerisasjonen av siloksanmakramer med lavt vanninnhold og en etylenisk umettet silikonholdig monomer.
- 25 På dagens biomedisinske område er det ofte ønskelig at støpte gjenstander er fremstilt av et polymermateriale med forskjellige ønskede egenskaper som står i motsetning til hverandre. På området kontaktlinser bør et egnet massemateriale gi en god kombinasjon av høy oksygenpermeabilitet, høy hydrofilisitet og ionpermeabilitet sammen med gode
- 30 mekaniske egenskaper. For å balansere de forskjellige egenskaper ville det være meget ønskelig å ha et system av polymeriserbare forbindelser og polymeriseringskontrollerende midler som ville tillate konstruksjon av spesifikke massematerialer kun ved å variere de støkiometriske mengder av bestanddelene.
- 35 Overraskende er det nå funnet et slikt system som fører til nye tverrbindbare kopolymerer som tilfredsstill disse krav. De nye kopolymerer oppnås ved å innarbeide et tverrbindingsmiddel i den ovenfor beskrevne telomeriseringsreaksjon.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig en tverrbindbar eller polymeriserbar prepolymer som kan oppnås ved

5 kopolymerisering av en blanding omfattende minst én hydrofil monomer som har en første etylenisk umettet dobbeltbinding og minst ett tverrbindingsmiddel omfattende to eller flere andre etylenisk umettede dobbeltbindinger i nærvær av et kjedeoverføringsmiddel som har en kjedeoverføringsgruppe og en første funksjonell gruppe for å oppnå et kopolymerisasjonsprodukt med første funksjonelle grupper, hvor nevnte minst ene tverrbindingsmiddel er et 10 polysiloksan, en perfluoralkylpolyeter eller en polysiloksan/perfluoralkylpolyeter blokk-kopolymer; og

(b) omsetning av en organisk forbindelse med kopolymerisasjonsproduktet for å 15 danne den tverrbindbare eller polymeriserbare prepolymeren som har tredje etylenisk umettede grupper, hvor den organiske forbindelsen har en tredje etylenisk umettet gruppe og en andre reaktiv gruppe, hvor den andre reaktive gruppen av den organiske forbindelsen reagerer med en av de første reaktive gruppene av kopolymerisasjonsproduktet,

20 hvor nevnte tverrbindbare eller polymeriserbare prepolymer kan tverrbindes eller polymeriseres for å danne et polymert materiale som er i stand til å danne en hydrogel ved kontakt med vann.

25 Egnede hydrofile monomerer i trinn (a) er i prinsippet en hvilken som helst mono-etylenisk, umettet forbindelse omfattende en ikke-ionisk, anionisk, kationisk eller zwitterionisk substituent. En hydrofil komonomer i denne kontekst er ment å bety en monomer som, som en homopolymer, gir en polymer som er vannoppløselig og som kan absorbere minst 10 vekt-% vann.

30 En ikke-ionisk substituent på den hydrofile monomer inkluderer for eksempel C₁₋₆-alkyl som er substituert med en eller flere like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av –OH og –NRR' der R og R' hver uavhengig er hydrogen eller eventuelt hydroksysubstituert C₁₋₆-alkyl eller fenyl; fenyl som er substituert med 35 hydroksy eller –NRR' der R og R' er som definert ovenfor; en rest –COOY, der Y er C₁₋₄-alkyl, C₁₋₂₄-alkyl som er substituert med hydroksy, –NRR' der R og R' er som definert ovenfor, en rest –O-(CH₂CH₂O)₁₋₂₄-E der E er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl, eller en rest –

NH-C(O)-O-G der –O-G er resten av et sakkarid med 1 til 8 sukkerenheter eller av en rest –O-(CH₂CH₂O)₁₋₂₄-E, der E er som definert ovenfor, -CONY₁Y₂ der Y₁ og Y₂ uavhengig av hverandre betyr hydrogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₁₂-alkyl, som er substituert, med hydroksy, C₁₋₄-alkoksy, en rest –CH(OR₁₈)₂ der R₁₈ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl eller C₂₋₅-alkanoyl, eller en rest –O-(CH₂CH₂O)₁₋₂₄-E der E er som angitt ovenfor, eller Y₁ og Y₂ sammen med nabo N-atomet danner en fem- eller seks-leddet, heterocyklisk ring uten noen ytterligere heteroatomer eller et ytterligere oksygen- eller nitrogenatom; en rest –OY₃ der Y₃ er hydrogen; C₁₋₂₄-alkylacetyl eller C₁₋₁₂-alkyl som er substituert med –NRR' eller en rest –C(O)-C₁₋₄-alkyl; og der R og R' er som angitt ovenfor; eller en fem- til syv-leddet heterocyklisk rest med minst et N-atom og som er bundet i hvert tilfelle via nitrogenatomet.

Egnede anioniske substituentter på den hydrofile monomer inkluderer for eksempel en C₁₋₆-alkyl som er substituert med –SO₃H, –OSO₃H₂, –OPO₃H₂ og –COOH; fenyl som er substituert med en eller flere like eller forskjellige substituentter valgt blant –SO₃H, –COOH, –OH og –CH₂-SO₃H, –COOH, en rest –COOY₄ der Y₄ er C₁₋₂₄-alkyl som er substituert med –COOH, –SO₃H, –OSO₃H, –OPO₃H₂ eller med en rest –NH-C(O)-O-G' der G' er resten av et anionisk karbohydrat; en rest –CONY₅Y₆ der Y₅ er C₁₋₂₄-alkyl som er substituert med –COOH, –SO₃H, –OSO₃H, eller –OPO₃H₂ og Y₆ uavhengig har samme betydning som Y₅ eller er hydrogen eller C₁₋₁₂-alkyl; eller –SO₃H; eller et salt derav, for eksempel et natrium-, kalium-, ammonium- eller lignende salt derav.

Egnede kationiske substituentter av den hydrofile monomer inkluderer C₁₋₁₂-alkyl som er substituert med en rest –NRR'R''⁺An[–] der R, R' og R'' hver uavhengig av hverandre er hydrogen eller usubstituert eller hydroksysubstituert C₁₋₆-alkyl eller fenyl, og An[–] er et anion; eller en rest –C(O)OY₇, der Y₇ er C₁₋₂₄-alkyl som er substituert med –NRR'R''⁺An[–] og er ytterligere usubstituert eller substituert med hydroksy, der R, R', R'' og An[–] er som definert ovenfor.

Egnede zwitterioniske substituentter for den hydrofile monomer omfatter en rest –R₁-Zw, der R₁ er en direktebinding eller en funksjonell gruppe, for eksempel en karbonyl-, karbonat-, amid-, ester-, dikarboanhydrid-,dikarbonimid-, urea- eller uretengruppe; og Zw er en alifatisk del omfattende en anionisk og en kationiske gruppe hver.

De følgende preferanser gjelder de hydrofile substituentter for den hydrofile monomer; (i) ikke-ioniske substituentter:

Foretrukne alkylsubstituenter er C₁₋₄-alkyl og særlig C₁₋₂-alkyl, som er substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av –OH og –NRR', der R og R' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl, fortrinnsvis hydrogen, metyl eller etyl og spesielt foretrukket er hydrogen eller metyl; for eksempel –CH₂-NH₂, –CH₂-N(CH₃)₂.

Foretrukne fenylsubstituenten er fenyl som er substituert med –NH₂ eller N(C₁₋₂-alkyl)₂, for eksempel o-, m- eller p-aminofenyl.

I det tilfelle den hydrofile substituent er en rest –COOY er Y som alkyl fortrinnsvis C₁₋₂-alkyl; Y som substituert alkyl fortrinnsvis C₁₋₁₂-alkyl og aller helst C₁₋₆-alkyl og helst spesielt C₁₋₄-alkyl, mest foretrukket C₁₋₂-alkyl, hver av hvilke er substituert som nevnt ovenfor. I det tilfelle alkylresten Y er substituert med –NRR' gjelder de ovenfor gitte betydninger og preferanser for R og R'. Eksempler på egnede sakkaridsubstituenten –O-G av alkylresten Y som er substituert med –NH-C(O)-O-G er restene av et mono- eller disakkarid, for eksempel glukose, acetylglukose, metylglukose, glukosamin, N-acetyl glukosamin, glukonolakton, mannose, galaktose, galactosamin, N-acetyl galaktosamin, fruktose, maltose, laktose, fukose, sakkarose eller trehalose, resten av et anhydrosakkarid som levoglukosan, resten av et glukosid som oktylglukosid, resten av en sukkeralkohol som sorbitol, resten av et suktersyrederivat som laktobionsyreamid, eller resten av et oligosakkarid med et maksimum på 8 sukkerenheter, for eksempel fragmenter av et cyclodekstrin, stivelse, kitosan, maltotriose eller maltoheksaose. Resten –O-G angir fortrinnsvis resten av et mono- eller disakkarid eller resten av et cyclodekstrinfragment med et maksimum på 8 sukkerenheter. Spesielt foretrukne sakkaridrester –O-G er resten av trehalose eller resten av et cyclodekstrinfragment. I det tilfelle alkylresten Y er substituert med en rest –O-(CH₂CH₂O)₁₋₂₄-E eller –NH-C(O)-O-G der –O-G er –O-(CH₂CH₂O)₁₋₂₄-E er antallet (CH₂CH₂O) enheter fortrinnsvis fra 1 til 12 i hvert tilfelle, helst fra 2 til 8. E er fortrinnsvis hydrogen eller C₁₋₂-alkyl. Y som C₅₋₈-cykloalkyl er for eksempel cyklopentyl eller fortrinnsvis cykloheksyl, hver av hvilke eventuelt er substituert med for eksempel 1 til 3 C₁₋₂-alkylgrupper. Y som C₇₋₁₂-aralkyl er for eksempel benzyl.

Foretrukne ikke-ioniske rester –COOY er de der Y er C₁₋₂-alkyl; eller C₂₋₆-alkyl som er substituert med hydroksy; og –NRR' der R og R' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl; eller Y er en rest –CH₂CH₂-O-(CH₂CH₂O)₁₋₁₂-E der E er hydrogen eller C₁₋₂-alkyl; eller en rest –C₂₋₄-alkylen-NH-C(O)-O-G, der –O-G er resten av et sakkarid.

Mer foretrukne ikke-ioniske rester $-\text{COOY}$ er de der Y er C_{1-2} -alkyl; eller C_{2-4} -alkyl som er substituert med en eller to substituenten $-\text{OH}$ og $-\text{NRR}'$ der R og R' hver uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-2} -alkyl; eller en rest $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$
 5 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-12}\text{-E}$ der E er hydrogen eller C_{1-2} -alkyl; eller en rest $-\text{C}_{2-4}\text{-alkylen-NH-}$
 C(O)-O-G der $-\text{O-G}$ er resten av et sakkarid.

Spesielt foretrukne rester $-\text{COOY}$ omfatter de der Y er C_{1-2} -alkyl, og særlig metyl; eller C_{2-3} -alkyl som eventuelt er substituert med hydroksey eller en rest $-\text{C}_{2-3}\text{-alkylen-NH-}$
 10 C(O)-O-G der $-\text{O-G}$ er resten av trehalose eller resten av et cyclodektrinfragment med et maksimum på 8 sukkerenheter.

Foretrukne ikke-ionisk substituenten $-\text{C(O)-NY}_1\text{Y}_2$ er de der Y_1 og Y_2 hver uavhengig av den andre er hydrogen, C_{1-2} -alkyl eller C_{1-6} -alkyl som er substituert med hydroksey eller med en rest $-\text{CH(OR}_{18})$ der R_{18} er hydrogen, C_{1-4} -alkyl, acetyl eller propionyl; eller
 15 Y_1 og Y_2 sammen med nabo N-atomet danner en heterocyklisk, 6-leddet ring med ingen flere heteroatomer eller med et ytterligere N- eller O-atom. Enda mer foretrukne betydninger for Y_1 og Y_2 , uavhengig av hverandre, er hydrogen, C_{1-2} -alkyl eller C_{1-4} -alkyl som eventuelt er substituert med hydroksey eller en rest $-\text{CH(OR}_{18})_2$ der R_{18} er
 20 hydrogen eller C_{1-2} -alkyl; og Y_1 og Y_2 sammen med nabo N-atomet danner en N- C_{1-2} -alkylpiperazino- eller -morfolinoring. Spesielt foretrukne ikke-ioniske rester $-\text{C(O)-NY}_1\text{Y}_2$ er de der en av Y_1 og Y_2 er hydrogen, metyl eller etyl og den andre er hydrogen, metyl, etyl, 2-hydroksyetyl eller en rest $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-CH(OC}_{1-2}\text{-alkyl)}_2$; eller Y_1 og Y_2 sammen med nabo N-atomet danner en morfolinring.

25 Foretrukne ikke-ioniske substituenten $-\text{OY}_3$ er de der Y_3 er hydrogen, C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkyl som er substituert med $-\text{NH}_2$ eller $-\text{N(C}_{1-2}\text{-alkyl)}_2$ eller en gruppe $-\text{C(O)C}_{1-2}\text{-alkyl}$. Y_3 er spesielt foretrukket hydrogen eller acetyl.

30 Foretrukne ikke-ioniske, heterocykliske substituenten er en 5- eller 6-leddet heteroaromatisk eller heteroalifatisk rest med et N-atom og i tillegg ingen ytterligere heteroatomer eller et ytterligere N- eller O-heteroatom, eller er et 5- til 7-leddet laktam. Eksempler på slike heterocykliske rester er N-pyrrolidonyl, 2- eller 4-pyridinyl, 2-metylpyridin-5-yl, 2-, 3- eller 4-hydroksypyridinyl, N- ϵ -kapolaktamyl, N-imidazolyl, 2-
 35 metylimidazol-1-yl, N-morfolinyl eller 4-N-metylpiperazin-1-yl, spesielt N-morfolinyl eller N-pyrrolidonyl.

6

En gruppe foretrukne ikke-ioniske substituentter for den hydrofile monomer omfatter C₁₋₂-alkyl som er substituert med –OH eller –NRR', der R og R' hver uavhengig av den andre er hydrogen eller C₁₋₂-alkyl; en rest –COOY der Y er C₁₋₂-alkyl; C₂₋₄-alkyl som er substituert med –OH, –NRR' der R og R' hver uavhengig av hverandre er hydrogen eller C₁₋₂-alkyl, eller Y er en rest –C₂₋₄-alkylen-NH-C(O)-O-G der –O-G er resten av et sakkariid; en rest –C(O)-NY₁Y₂ der Y₁ og Y₂ hver uavhengig av den andre er hydrogen, C₁₋₂-alkyl eller C₁₋₆-alkyl som er substituert med hydroksey eller en rest –CH(OR₁₈) der R₁₈ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl, acetyl eller propionyl, og Y₁ og Y₂ sammen med nabo N-atomet danner en heterocyklisk 6-leddet ring som ikke har noe ytterligere heteroatom eller har ett ytterligere N- eller O-atom; en rest –OY₃ der Y₃ er hydrogen, C₁₋₂-alkyl, C₁₋₄-alkyl som er substituert med –NH₂ eller –N(C₁₋₂-alkyl)₂, eller en gruppe –C(O)C₁₋₂-alkyl; eller en 5- eller 6-leddet heteroaromatisk eller heteroalifatisk rest med ett N-atom og i tillegg intet ytterligere heteroatom eller et ytterligere N-, O- eller S-heteroatom, eller et 5- til 7-leddet laktam.

15

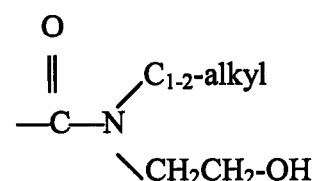
En gruppe mer foretrukne ikke-ioniske substituentter på den hydrofile monomer omfatter en rest –COOY, der Y er C₁₋₂-alkyl, C₂₋₃-alkyl som er substituert med hydroksey, eller en rest –C₂₋₄-alkylen-NH-C(O)-O-G der –O-G er resten av trehalose eller av et cyclodekstrinfragment med et maksimum på 8 sukkerenheter; en rest –CO-NY₁Y₂ der Y₁ og Y₂ hver uavhengig av den andre er hydrogen, C₁₋₂-alkyl eller C₁₋₄-alkyl som er substituert med hydroksey eller en rest –CH(OR₁₈)₂ der R₁₈ er hydrogen eller C₁₋₂-alkyl, eller Y₁ og Y₂ sammen med nabo N-atomet danner en N-C₁₋₂-alkyl-piperazino- eller –morfolinoring; eller en heterocyklisk rest valgt fra gruppen bestående av N-pyrrolidonyl, 2- eller 4-pyridinyl, 2-metylpyridin-5-yl, 2-, 3- eller 4-hydroksypyridinyl, N-ε-kaprolaktamyl, N-imidazolyl, 2-metylimidazol-1-yl, N-morfolinyl og 4-N-metylpiperazin-1-yl.

En spesielt foretrukken gruppe av ikke-ioniske substituentter på den hydrofile monomer omfatter restene –COO-C₁₋₂-alkyl, –COO-(CH₂)₂₋₄-OH, –CONH₂, –CON(CH₃)₂,

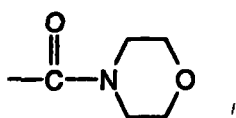
30

–CONH-(CH₂)₂-OH, –CONH-(CH₂)₁₋₃-CH(OC₁₋₂-alkyl),

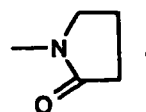
35



7



og



5

(ii) anioniske substituer:

Foretrukne anioniske substituer på den hydrofile monomer er C₁₋₄-alkyl og særlig C₁₋₂-alkyl, som er substituert med en eller flere substituer valgt fra gruppen bestående av -SO₃H og -OPO₃H₂, for eksempel -CH₂-SO₃H; fenyl som er substituert med SO₃H eller sulfometyl, for eksempel o-, m- eller p-sulfofenyl eller o-, m- eller p-sulfometylphenyl; -COOH; en rest COOY₄ der Y₄ er C₂₋₆-alkyl som er substituert med -COOH, -SO₃H, -OSO₃H, -OPO₃H₂ eller en rest -NH-C(O)-O-G' der G' er resten av laktobionsyre, hyaluronsyre eller sialinsyre, særlig C₂₋₄-alkyl som er substituert med -SO₃H eller -OSO₃H; en rest -CONY₅Y₆ der Y₅ er C₁₋₆-alkyl substituert med sulfo, særlig C₂₋₄-alkyl substituert med sulfo og Y₆ er hydrogen, for eksempel resten -C(O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂-SO₃H; eller -SO₃H; eller et egnet salt derav. Særlig foretrukne anioniske substituer for B og B' er -COOH, -SO₃H, o-, m- eller p-sulfofenyl, o-, m- eller p-sulfometylphenyl eller en rest -CONY₅Y₆ der Y₅ er C₂₋₄-alkyl substituert med sulfo, og Y₆ er hydrogen.

20

(iii) kationiske substituer:

Foretrukne kationiske substituer for den hydrofile monomer er C₁₋₄-alkyl, særlig C₁₋₂-alkyl som i hvert tilfelle er substituert med -NRR'R"⁺An⁻; eller en rest -C(O)OY₇ der Y₇ er C₂₋₆-alkyl og særlig C₂₋₄-alkyl, som i hvert tilfelle er substituert med -NRR'R"⁺An⁻ og som videre eventuelt er substituert med hydroksy. R, R' og R" er hver uavhengig av hverandre fortrinnsvis hydrogen eller C₁₋₄-alkyl, helst metyl eller etyl og særlig metyl. Eksempler på egnede anioner An⁻ er Hal⁻ der Hal er halogen, for eksempel Br⁻, F⁻, J⁻ eller særlig Cl⁻, videre HCO₃⁻, CO₃²⁻, H₂PO₃²⁻, HPO₃²⁻, PO₃³⁻, HSO₄⁻, SO₄²⁻ eller resten av en uorganisk syre som OCOCH₃⁻ og lignende. En særlig foretrukken kationisk substituent for B og B' er en rest -C(O)OY₇ der Y₇ er C₂₋₄-alkyl, som er substituert med -N(C₁₋₂-alkyl)₃⁺An⁻ og videre substituert med hydroksy og An⁻ er et anion, for eksempel resten -C(O)O-CH₂-CH(OH)-CH₂-N(CH₃)₃⁺An⁻.

(iv) zwitterioniske substituer -R₁-Zw:

R₁ er fortrinnsvis en funksjonell karbonyl-, ester- eller amidgruppe og helst en estergruppe -C(O)-O-.

35

Egnede anioniske grupper på delen Zw er for eksempel $-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{OSO}_3^-$, $-\text{OPO}_3\text{H}^-$ eller toverdige $-\text{O-PO}_2^-$ eller $-\text{O-PO}_2^- \text{-O-}$, fortrinnsvis en gruppe $-\text{COO}^-$ eller $-\text{SO}_3^-$ eller en toverdige gruppe $-\text{O-PO}_2^-$ - og særlig en gruppe $-\text{SO}_3^-$.

5

Egnede kationiske grupper for delen Zw er for eksempel en gruppe $-\text{NRR}'\text{R}''^+$ eller en toverdige gruppe $-\text{NRR}'^+$, der R, R' og R'' er som angitt ovenfor og hver uavhengig av den andre fortrinnsvis er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl, fortrinnsvis hydrogen eller C_{1-4} -alkyl og aller helst metyl eller etyl.

10

Delen Zw er for eksempel C_{2-30} -alkyl og fortrinnsvis C_{2-12} -alkyl, aller helst C_{3-8} -alkyl, som i hvert tilfelle eventuelt er avbrutt av $-\text{O-}$ og substituert eller avbrutt av en av de ovenfor nevnte anioniske eller kationiske grupper hver, og, i tillegg, videre eventuelt er substituert med en rest $-\text{OY}_8$ der Y_8 er hydrogen eller acylresten av en karboksylsyre.

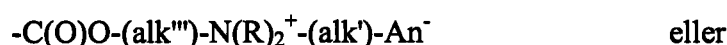
15

Y_8 er fortrinnsvis hydrogen eller acylresten av en høyere fettsyre.

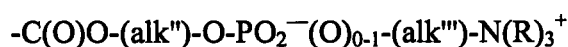
Zw er fortrinnsvis C_{2-12} -alkyl og helst C_{3-8} -alkyl som er substituert eller avbrutt av en av de ovenfor angitte anioniske eller kationiske grupper hver, og i tillegg videre kan være substituert med en rest $-\text{OY}_8$.

20

En foretrukket gruppe zwitter-ioniske substituent $-\text{R}_1\text{-Zw}$ tilsvarer formelen



25

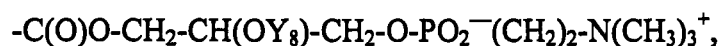


der R er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl; An^- er en anionisk gruppe $-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{OSO}_3^-$ eller $-\text{OPO}_3\text{H}^-$ og fortrinnsvis $-\text{COO}^-$ eller $-\text{SO}_3^-$ og helst $-\text{SO}_3^-$, alk' er C_{1-12} -alkylen, (alk'') er C_{2-24} -alkylen som eventuelt er substituert med en rest $-\text{OY}_8$ der Y_8 er hydrogen eller acylresten av en karboksylsyre, og (alk''') er C_{2-8} -alkylen.

30

(alk') er fortrinnsvis C_{2-8} -alkylen, helst C_{2-6} -alkylen og aller helst C_{2-4} -alkylen. (alk'') er fortrinnsvis C_{2-12} -alkylen, helst C_{2-6} -alkylen og aller helst C_{2-3} -alkylen som i hvert tilfelle eventuelt er substituert med hydroksy eller en rest $-\text{OY}_8$. (alk''') er fortrinnsvis C_{2-4} -alkylen og aller helst C_{2-3} -alkylen. R_9 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, fortrinnsvis metyl eller etyl og helst metyl. En foretrukket zwitterionisk substituent har formelen

35



der Y_8 er hydrogen eller acylresten av en høyere fettsyre.

5

Den hydrofile monomer i henhold til trinn a) er for eksempel en rest med formelen

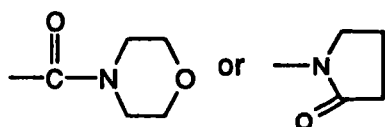
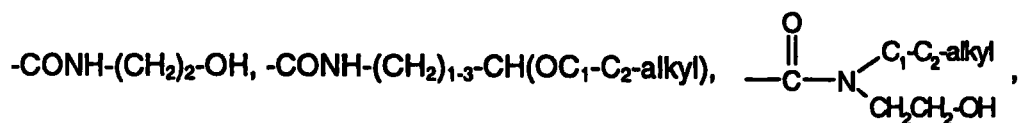


der R_2 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, fortrinnsvis hydrogen eller metyl; R_3 er en hydrofil
10 substituent der de ovenfor gitte betydninger og preferanser gjelder; R_4 er C_{1-4} -alkyl,
fenyl eller en rest $-\text{C}(\text{O})\text{OY}_9$, der Y_9 er hydrogen eller usubstituert eller
hydroksysubstituert C_{1-4} -alkyl; og R_5 er en rest $-\text{C}(\text{O})\text{Y}_9'$ eller $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OY}_9'$, der Y_9'
uavhengig har betydningen til Y_9 .

15 R_4 er fortrinnsvis C_{1-2} -alkyl, fenyl eller en gruppe $-\text{C}(\text{O})\text{OY}_9$. R_5 er fortrinnsvis en
gruppe $-\text{C}(\text{O})\text{OY}_9'$ eller $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OY}_9'$, der Y_9 og Y_9' hver uavhengig av den andre er
hydrogen, C_{1-2} -alkyl eller hydroksy- C_{1-2} -alkyl. Spesielt foretrukne $-\text{CHR}_4-\text{CHR}_5-$
enheter ifølge oppfinnelsen er de der R_4 er metyl eller en gruppe $-\text{C}(\text{O})\text{OY}_9$, og R_5 er en
gruppe $-\text{C}(\text{O})\text{OY}_9'$ eller $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OY}_9'$, der Y_9 og Y_9' hver er hydrogen, C_{1-2} -alkyl eller
20 hydroksy- C_{1-2} -alkyl.

Den hydrofile monomer ifølge trinn a) er fortrinnsvis en rest med formel (1a) ovenfor
der de ovenfor gitte betydninger og preferanser gjelder for variablene i formlene. En
spesielt foretrukket hydrofil monomer har formel (1a) ovenfor der R_2 er hydrogen eller
25 metyl og R_3 er $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_2$ -alkyl, $-\text{COO}-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

30



Polymeriseringsblandingen ifølge trinn (a) kan

inneholde en eller flere enn en av de ovenfor nevnte hydrofile monomerer, fortrinnsvis dog kun en monomer.

- 5 En ytterligere gruppe egnede hydrofile monomerer i trinn (a) angår hydrofile telomerer som beskrevet i WO 99/57581, formel (1) på side 2, der definisjonene og preferansene som er gitt i dokumentet for variablene gjelder i hvert enkelt tilfelle. En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen angår anvendelse i trinn (a) av en blanding av en eller flere monomerer med formel (1a) eller (1b) ovenfor og en telomer med formel (1) ifølge
10 WO 99/57581.

Valget av et tverrbindingmiddel som benyttet i trinn (a) kan variere innen vide grenser og er meget avhengig av den tilsiktede bruk.

- 15 En gruppe egnede tverrbindingmidler er lavmolekylvekt di- eller polyvinyliske tverrbindingmidler, for eksempel tverrbindingmidler med 2 til 4, fortrinnsvis 2 eller 3 og særlig 2 etylenisk umettede dobbeltbindinger og med en vektmidlere molekylvekt på for eksempel <500. Eksempler er et etylenglykoldiakrylat eller –dimetakrylat, di-, tri- eller tetraetylenglykoldiakrylat eller dimetakrylat, allyl(met)akrylat, et C₂₋₁₂-
20 alkylendiakrylat eller –dimetakrylat, et delvis eller fullstendig fluorert C₂₋₁₂-alkylendiakrylat eller –dimetakrylat, divinyleter, divinylsulfon, di- og trivinylbenzen, trimetylolpropantriakrylat eller trimetakrylat, pentaerytritoltetraakrylat eller –tetrametakrylat, bisfenol A diakrylat eller –dimetakrylat, metylenbisakrylamid eller –bismetakrylamid, etylenbisakrylamid eller etylenbismetakrylamid, N,N'-(1,2-
25 dihydroksyetylen)-bisakrylamid, triallylfthalat eller diallylfthalat. Foretrukne tverrbindingmidler ifølge denne utførelsesform av oppfinnelsen er etylenglykol-dimetakrylat, pentaerytritoltetraakrylat eller pentaerytritoltetrametakrylat.

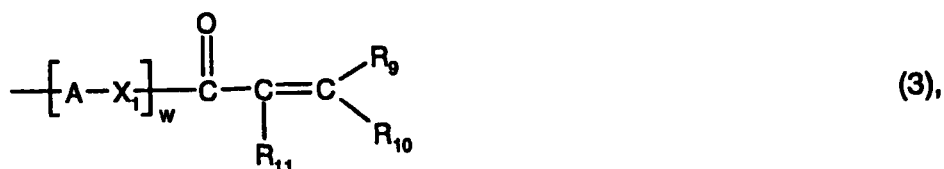
- En ytterligere gruppe egnede tverrbindingmidler omfatter polysiloksaner,
30 perfluoralkylpolyetere eller polysiloksan/perfluoralkylpolyeter blokkopolymerer omfattende i hvert tilfelle to eller flere, for eksempel 2 til 8 og fortrinnsvis 2 til 4, helst 2 til 3, etylenisk umettede dobbeltbindinger.

- En egnet polysiloksanforntetter kan være et hvilket som helt polysiloksan omfattende –
35 O-Si(R₆₋₇)-silikonrepeterende enheter og to eller flere, fortrinnsvis 2 til 8, helst 2 til 4 og særlig 2, etylenisk umettede deler bundet terminalt eller sidehengende til silisiumatomer ved hjelp av en egnet brodel der R₆ og R₇ er som angitt nedenfor. Den vektmidlere

(alk) er fortrinnsvis C₂₋₈-alkylen som kan være avbrutt av -O- og er helst C₂₋₆-alkylen som kan være avbrutt av -O-. Eksempler på spesielt foretrukne rester (alk) er rett eller forgrenet C₂₋₆-alkylen eller en rest -(CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-, særlig C₂₋₄-alkylen som 1,2-etylen, 1,3-propylen eller 1,4-butylen eller en rest -(CH₂)₂₋₃-, særlig -(CH₂)₂-
 5 O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-.

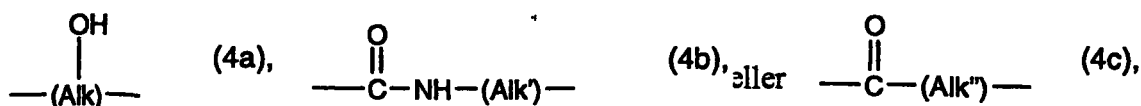
R₈ er fortrinnsvis hydrogen eller C₁₋₄-alkyl og spesielt hydrogen eller C₁₋₂-alkyl. X er fortrinnsvis -O-, -NH- eller -N(C₁₋₂-alkyl)-, særlig -O- og spesielt -NH-.

10 Q er for eksempel en rest med formelen



15

der R₁₁ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl, R₉ og R₁₀ begge uavhengig av hverandre er hydrogen, C₁₋₄-alkyl, fenyl, karboksy eller halogen, X₁ er -O- eller -NH-, w er et tall 0
 20 eller 1 og A er en toverdig rest



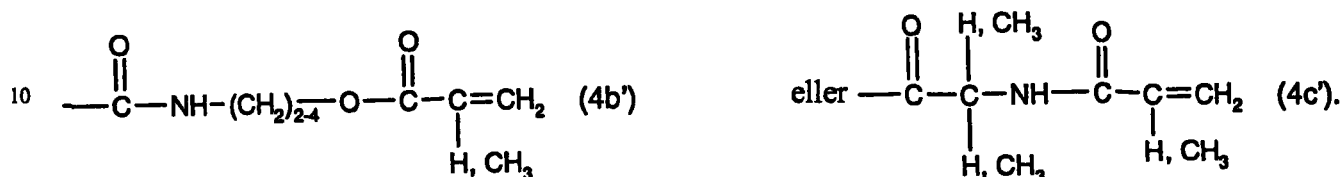
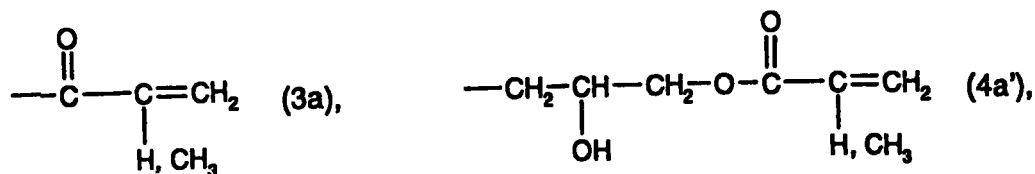
25

der (Alk) er rett eller forgrenet C₃₋₆-alkylen, (Alk') er rett eller forgrenet C₂₋₁₂-alkylen og (Alk'') er rett eller forgrenet C₁₋₆-alkylen.

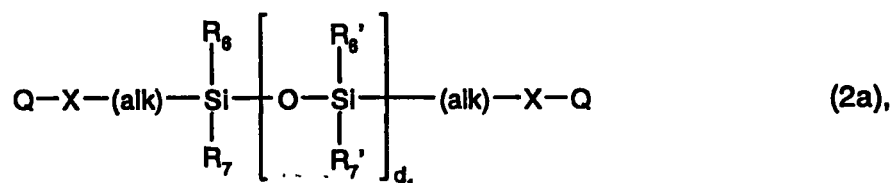
30

R₁₁ er fortrinnsvis hydrogen eller metyl. Hver av R₉ og R₁₀ er uavhengig av den andre fortrinnsvis hydrogen, karboksy, klor, metyl eller fenyl. I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er R₉ hydrogen eller metyl og R₁₀ er hydrogen eller karboksy. Aller helst er R₉ og R₁₀ begge hydrogen. Resten -[(Alk)-OH]- i formel (4a) er fortrinnsvis 2-
 35 hydroksy-1,3-propylen. (Alk') er fortrinnsvis C₂₋₆-alkylen og helst C₂₋₄-alkylen, helt spesielt etylen. (Alk'') er fortrinnsvis C₁₋₃-alkylen, for eksempel metylen og særlig 1,1-dimetylmetylen.

Spesielt foretrukne rester -Q tilsvarer formlene



En foretrukket polysiloksanterrbinding tilsvarer formelen



20

der R_6 , R_6' , R_7 og R_7' begge er C_{1-4} -alkyl og særlig metyl, d_1 er et helt tall fra 10 til 500 og særlig 10 til 300, spesielt 20 til 200 og særlig 25 til 150, (alk) er rett eller forgrenet C_{2-6} alkylen eller en rest $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, X er $-O-$ eller særlig $-NH-$ og Q er en rest med den ovenfor angitte formel (3a), (4a'), (4b') eller (4c'), særlig (3a) eller (4b').

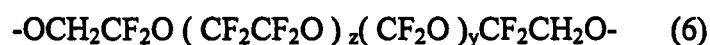
25

Et egnet perfluoralkylpolyetertverrbindingmiddel er for eksempel en makromer med formelen

30



der $n \geq 1$, hver PFPE kan være like eller forskjellige og er en perfluorert polyeter med formelen



35

der CF_2CF_2O- og CF_2O enhetene kan være vilkårlig fordelt eller være fordelt som blokker gjennom kjeden og der z og y kan være like eller forskjellige slik at den

vektmidlere molekylvekt for perfluoropolyeteren er i området 500 til 4000 og fortrinnsvis fra 500 til 2500;

L er en difunksjonell forbindende gruppe; og

Q er som angitt ovenfor.

5

Fortrinnsvis er n et helt tall fra 1 til 4 og særlig 1.

Den forbindende gruppe L kan være en hvilken som helst difunksjonell del som er i stand til å reagere med hydroksyl. Egnede forløpere til L er α,ω -diepoksider, α,ω -diisocyanater, α,ω -diisotiocyanater, α,ω -diacylhalider, α,ω -dithioacylhalider, α,β - eller α,ω -dikarboksylysyre, α,ω -ditiokarboksylysyre, α,ω -dianhydrider, α,ω -dilaktone, α,ω -dialkylestere, α,ω -dihalider, α,ω -dialkyletere, α,ω -dihydroksymetylaminer. Det er foretrukket at den forbindende gruppe er en toverdig rest $-C(O)-NH-R_{12}-NH-C(O)-$ av et diisocyanat der R_{12} er en toverdig organisk rest med fra 1 til 20 karbonatome. I henhold til en ytterligere utførelsesform er den forbindende gruppe en toverdig rest av en karboksylsyre, for eksempel oksalyl.

Den toverdige rest R_{12} er for eksempel alkylen, arylen, alkylenarylen, arylenalkylen eller arylenalkylenarylen med 1 til 20 karbonatome, en mettet toverdig, cykloalifatisk gruppe med 6 til 20 karbonatome eller cykloalkylenalkylencykloalkylen med 7 til 20 karbonatome.

I en fordelaktig utførelsesform er R_{12} alkylen, arylen, alkylenarylen, arylenalkylen eller arylenalkylarylen med opp til 14 karbonatome eller en mettet, toverdig cykloalifatisk gruppe med 6 til 14 karbonatome. I en spesielt fordelaktig utførelsesform er R_{12} alkylen eller arylen med opp til 12 karbonatome eller en mettet, toverdig cykloalifatisk gruppe med 6 til 14 karbonatome.

I en foretrukket utførelsesform er R_{12} alkylen eller arylen med opp til 10 karbonatome eller en mettet, toverdig cykloalifatisk gruppe med 6 til 10 karbonatome.

I en spesielt foretrukket betydning er R_{12} en rest avledet fra et diisocyanat, for eksempel fra heksan 1,6-diisocyanat, 2,2,4-trimetylheksan 1,6-diisocyanat, tetrametylendiisocyanat, fenylen, 1,4-diisocyanat, toluen 2,4-diisocyanat, toluen 2,6-diisocyanat, m- eller p-tetrametylxylendiisocyanat, isoforondiisocyanat eller cykloheksan 1,4-diisocyanat.

35

Aryl er en karbocyklisk, aromatisk rest som er usubstituert eller substituert, fortrinnsvis med laverealkyl eller laverealkoksy. Eksempler er fenyl, tolyl, xylyl, metoksyfenyl, t-butoksyfenyl, naftyl og fenantryl.

- 5 Arylen er fortrinnsvis fenylen eller naftylen, som er usubstituert eller substituert med C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoksy, særlig 1,3-fenylen, 1,4-fenylen eller metyl-1,4-fenylen, 1,5-naftylen eller 1,8-naftylen.

10 En mettet, toverdige cykloalifatisk gruppe er fortrinnsvis cykloalkylen, for eksempel cykloheksylen eller cykloheksylen(C_{1-4} -alkylen), for eksempel cykloheksylenmetylen, som er usubstituert eller substituert med en eller flere C_{1-4} -alkylgrupper, for eksempel metylgrupper, som trimetylcykloheksylenmetylen, for eksempel den toverdige isoforonrest.

15 Alkylen har 1 til 12 karbonatomer og kan være rett eller forgrenet. Egnede eksempler er decylen, oktylen, heksylen, pentylen, butylen, propylen, etylen, metylen 2-propylen, 2-butylen, 3-pentylen og lignende. Spesielt foretrukne betydninger for alkylen er propylen, etylen og metylen.

20 Arylenheten i alkylenarylen eller arylenalkylen er fortrinnsvis fenylen, usubstituert eller substituert med C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoksy, og alkylenenheten deri er fortrinnsvis C_{1-4} -alkylen som metylen eller etylen, særlig metylen. Disse rester er derfor fortrinnsvis fenylmetylen eller metylenfenylen.

25 Arylenalkylenarylen er fortrinnsvis fenyl(C_{1-4} -alkylen)fenylen, for eksempel fenylmetylenfenylen eller fenylmetylenfenylen.

30 Noen eksempler på foretrukne diisocyanater er de der R_{12} er rett eller forgrenet C_{6-10} alkylen; cykloheksylen-metylen eller cykloheksylen-metylen-cykloheksylen, hver usubstituert eller substituert i cykloheksyldelen med fra 1 til 3 metylgrupper; eller fenyl eller fenyl-metylen-fenylen som hver er usubstituert eller substituert i fenylgruppen med metyl.

35 Den toverdige rest R_{12} er fortrinnsvis avledet fra et diisocyanat og aller helst fra et diisocyanat valgt fra gruppen isoforondiisocyanat (IPDI), toluylen-2,4-diisocyanat (TDI), 4,4'-metylenbis(cykloheksylisocyanat), 1,6-diisocyanat-2,2,4-trimetyl-n-heksan

(TMDI), metylenbis(fenylisocyanat) (MDI), metylenbis(cykloheksyl-4-isocyanat) og heksametylendiisocyanat (HMDI).

Fortrinnsvis er z i formel (6) innen området 0 til 20, helst 2 til 16 og spesielt 4 til 12, og y er i området 0 til 25, fortrinnsvis 4 til 20 og særlig 6 til 14. Fortrinnsvis er z og y like eller forskjellige slik at den vektmidlere molekylvekt for perfluoralkylpolyeteren er i området 500 til 2500 og aller helst fra 1000 til 2200.

En foretrukket tverrbinding for den polymeriserbare komponent i henhold til (a) er en makromer med formelen



der

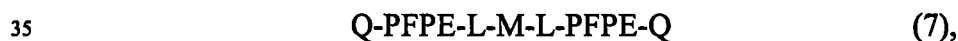
PFPE er en rest med den ovenfor angitte formel (6) der z og y kan være like eller forskjellige slik at molekylvekten for perfluoralkylpolyeteren ligger i området 500 til 2500; og Q er resten $n-C(O)NH-(CH_2)_2-OC(O)-C(CH_3)=CH_2$, metakryloylresten $-C(O)-C(CH_3)=CH_2$ og fortrinnsvis akryloylresten $-C(O)-CH=CH_2$.

Eksempler på foretrukne PFPE tverrbinding er:

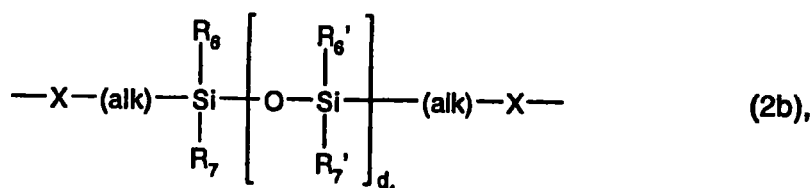
- (i) $CH_2=C(CH_3)C(O)OC_2H_4NHC(O)-(PFPE-(O)CNH-R_{12}-NHC(O)-)_{n-1}-PFPE-C(O)NHC_2H_4O-C(O)C(CH_3)=CH_2, CH_2=C(CH_3)C(O)OC_2H_4NHC(O)-PFPE-(O)CNH-R_{12}-NHC(O)-PFPE-H,$
- (ii) $CH_2=C(CH_3)C(O)OC_2H_4NHC(O)-PFPE-(O)CNH-C_2H_4OC(O)C(CH_3)=CH_2,$
- (iii) $CH_2=C(CH_3)C(O)-PFPE-(O)CC(CH_3)=CH_2$
- (iv)

der PFPE er en perfluorert polyeter med formel (6) der z er i området fra 8 til 10 og y er i området fra 10 til 14, $n > 1,0$ og R_{12} er resten av et diisocyanat der de ovenfor gitte betydninger og preferanser gjelder.

Et egnet polysiloksan/perfluoralkylpolyeter blokkopolymertverrbindingsmiddel har for eksempel formelen



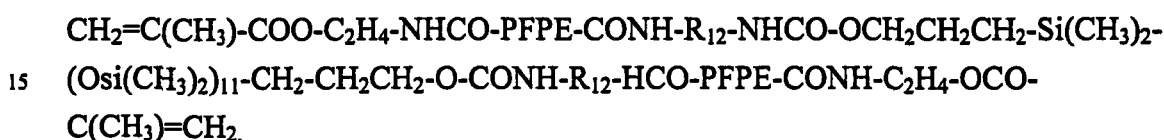
der PFPE, L og Q har den ovenfor angitte betydning og M er en rest med formelen



5

der hver av R_6 , R_6' , R_7 , R_7' , (alk), X og d_1 har den ovenfor angitte betydning og preferanse. Den vektmidlere molekylvekt for segmentet med formelen (2b) ligger
 10 fortrinnsvis i området 180 til 6000.

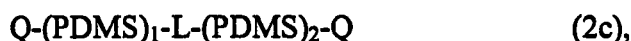
Et eksempel på et polysiloksan/perfluoralkylpolyeter blokkopolymer-tverrbindingmiddel er



der PFPE er en perfluorert polyeter med formel (6) der z ligger i området fra 8 til 10 og y ligger i området fra 10 til 14, og R_{12} er resten av et diisocyanat de de ovenfor angitte betydninger og preferanser gjelder.

20

En ytterligere gruppe polysiloksan-tverrbindingmidler er de med formelen

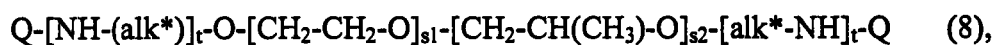


25 der (PDMS)₁ og (PDMS)₂ hver uavhengig er en rest med formel (2b) ovenfor og Q og L er som angitt ovenfor.

En ytterligere gruppe egnede tverrbindingmidler er hydrofile polymerer, for eksempel en polyalkylenglykol, polyvinylalkohol, polyakryl- eller polymetakrylsyre, et
 30 oligosakkarid, polypeptid, polyhydroksyalkylakrylat eller -metakrylat, eller poly(hydroksykarboksylsyre), i hvert tilfelle omfattende to eller flere etylenisk umettede grupper.

Et egnet polyalkylenglykoltverrbindingmiddel er for eksempel en polyetylenglykol,
 35 polypropylenglykol eller en polyetylen/polypropylenglykol blokkopolymer med to etylenisk umettede grupper.

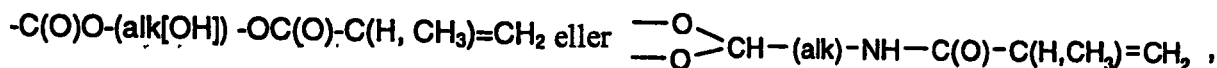
Polyalkylenglykoltverrbindingsmiddelet stemmer for eksempel med formelen



- 5 der (alk^{*}) er rett eller forgrenet C₂₋₈-alkylen, t er et tall 0 eller 1, s₁ og s₂ hver uavhengig er et helt tall fra 5 til 275 der summen (s₁+s₂) er fra 5 til 275, og Q har de ovenfor angitte betydninger og preferanser.

- I formel (8) ovenfor er (alk^{*}) fortrinnsvis C₂₋₄-alkylen og særlig C₂₋₃-alkylen. s₂ er
 10 fortrinnsvis tallet 0. s₁ er fortrinnsvis et helt tall fra 5 til 100 og helst 8 til 60 og særlig 9 til 25. Q er fortrinnsvis en rest med den ovenfor angitte formel (3a) eller (4b'). En foretrukket gruppe av polyalkylenglykoltverrbindingsmidler stemmer med formel (8) ovenfor der t er 1, (alk^{*}) er C₂₋₄-alkylen, s₁ er et helt tall fra 5 til 100, s₂ er 0 og Q har de ovenfor angitte betydninger og preferanser. En annen foretrukket gruppe
 15 polyalkylenglykoltverrbindingsmidler tilsvarer den ovenfor angitte formel (8) der t er 0, s₁ er et helt tall fra 5 til 100, s₂ er 0 og Q har den ovenfor angitte betydninger og preferanser.

- Et egnet polyvinylalkohol (PVA)-, polyakrylsyre-, polymetakrylsyre-, polyallylamin-,
 20 polysakkarid-, polypeptid-, polyhydroksyalkylakrylat-, polyhydroksyalkylmetakrylat- eller poly(hydroksykarboksylsyre)tverrbindingsmiddel er for eksempel en respektiv polymer med en vektmidlere molekylvekt på for eksempel 250 til 100000 der minst to monomerenheter hydroksy-, amino- eller karboksylgruppene er substituert med en tverrbindbar etylenisk umettet del, for eksempel med en rest
 25 -O-Q eller -NH-Q, -C(O)NH-(alk') -OC(O)-C(H, CH₃)=CH₂,



- 30 der Q, (alk) og (alk') hver har de ovenfor angitte betydninger og preferanser. For eksempel er egnede PVA tverrbindingsmidler beskrevet i EP-A-641806 eller kan avledes fra disse ved en fragmenteringsreaksjon, for eksempel ved en periodatbehandling. Den vektmidlere molekylvekt for de hydrofile tverrbindingsmidler
 35 er fortrinnsvis fra 350 til 75000, helst fra 500 til 50000, aller helst fra 500 til 15000. I tillegg er fortrinnsvis fra 2 til 10, helst fra 2 til 6 og aller helst fra 2 til 4 av monomerenhetene substituert med en tverrbindbar etylenisk umettet del. Videre kan de

hydrofile tverrbindingsmidler som er nevnt ovenfor også omfatte små andeler, for eksempel opp til 20 % og fortrinnsvis opp til 5 %, av hydrofile eller hydrofobe kopolymerenheter. Et egnet oligosakkarid tverrbindingsmiddel er for eksempel et oligosakkarid med fra 2 til 12 sukkerenheter der i gjennomsnitt minst to

5 hydroksygrupper er substituert med en av de ovenfor nevnte tverrbindbare deler. Et egnet poly(hydroksykarboksylsyre) tverrbindingsmiddel er for eksempel poly(glykolsyre, poly(2-hydroksysmørsyre) eller polyaktid der den avsluttende hydroksy- og karboksygruppe i hvert tilfelle er substituert med en ovenfor nevnt tverrbindbar, etylenisk umettet del.

10

Det funksjonelle kjedeoverføringsmiddel som benyttes i trinn (a) kontrollerer molekylvekten for den resulterende forpolymer og gir funksjonalitet for etterfølgende addisjon av en polymeriserbar eller tverrbindbar gruppe. Kjedeoverføringsmidlet kan omfatte en eller flere tiolgrupper, for eksempel to eller fortrinnsvis en tiolgruppe.

15 Egnede kjedeoverføringsmidler er organiske primære tioler eller merkaptaner med en ytterligere funksjonell gruppe som for eksempel hydroksy, amino, N-C₁₋₆-alkylamino, karboksy eller et egnet derivat derav. Et foretrukket kjedeoverføringsmiddel er en sykloalifatisk eller fortrinnsvis alifatisk tiol med fra 2 til rundt 24 karbonatomer og med en ytterligere funksjonell gruppe valgt blant amino-, hydroksy og karboksy; tilsvarende

20 er de foretrukne kjedeoverføringsmidler alifatiske merkaptokarboksylsyrer, hydroksymerkaptaner eller minomerkaptaner. Eksempler på spesielt foretrukne kjedeoverføringsmidler er tioglykolsyre, 2-merkaptoletanol og særlig 2-aminoetantiol (cysteamin). Når det gjelder et amin eller en karboksylsyre kan kjedeoverføringsmidlet foreligge i form av det frie amin eller den frie syre, fortrinnsvis imidlertid i form av et

25 egnet salt derav, for eksempel et hydroklorid når det gjelder et amin eller et natrium-, kalium- elleraminsalt når det gjelder en syre. Et eksempel på et kjedeoverføringsmiddel med mer enn en tiolgruppe er reaksjonsproduktet av en ekvivalent dietyltriamin med rundt to ekvivalenter γ -tiobutyrolakton.

30 Støkiometrien for det hydrofile monomer, tverrbindingsmiddel og kjedeoverføringsmiddel i trinn (a) kan velges innen vide grenser og er sterkt avhengig av den tilsiktede anvendelse. For eksempel har et molforhold på 0,5 til 5 ekvivalenter kjedeoverføringsmiddel: 1 ekvivalent tverrbindingsmiddel: 5 til 60 ekvivalenter av en eller flere hydrofile monomerer, vist seg som gjennomførbart for biomedisinske formål.

35 Et foretrukket område er fra 1 til 3 molare ekvivalenter kjedeoverføringsmiddel: 1 molar ekvivalent tverrbindingsmiddel: 10 til 50 molare ekvivalenter av en eller flere hydrofile monomerer. Et mer foretrukket område er fra 1 til 3 molare ekvivalenter

kjedeoverføringsmiddel: 1 molar ekvivalent tverrbindingsmiddel: 12 til 40 molare ekvivalenter av en eller flere hydrofile monomerer.

Kopolymeriseringstrinnet (a) kan gjennomføres i nærvær av et oppløsningsmiddel.

5 Oppløsningsmiddelvalget avhenger av de benyttede monomerer og tverrbindingsmidler. Foretrukne oppløsningsmidler er C₁₋₄-alkoholer som metanol, etanol eller n- eller isopropanol; cykliske etere som tetrahydrofuran eller dioksan; ketoner som metyletylketon; eventuelt halogenerte hydrokarboner som toluen, kloroform eller diklormetan; og blandinger av disse oppløsningsmidler. Foretrukne oppløsningsmidler
10 er etanol, THF, n- eller isopropanol eller en blanding av etanol og THF. Innholdet av polymeriserbare komponenter i oppløsningen kan variere innen vide grenser. Fortrinnsvis er summen av polymeriserbare komponenter i oppløsningen i området ≤30 vekt-%, fortrinnsvis ≤25 vekt-% og helst fra 10 til 20 vekt-%, i hvert tilfelle beregnet på den totale vekt av oppløsningen.

15

Kopolymeriseringen av den eller de hydrofile monomerer og tverrbindingsmiddelet i trinn (a) kan induseres fotokjemisk eller fortrinnsvis termisk. Egnede termiske polymeriseringsinitiatorer er kjent for fagmannen og omfatter for eksempel peroksyder, hydroperoksyder, azobis(alkyl- eller cykloalkylnitriler), persulfater, perkarbonater eller
20 blandinger derav. Eksempler er benzoylperoksyd, ter.-butylperoksyd, di-tert.-butyl-diperoksyftalat, tert.-butylhydroperoksyd, azo-bis(isobutyronitril) (AIBN), 1,1,azodiisobutyramidin, 1,1'-azo-bis (1-cykloheksankarbonitril), 2,2'-azo-bis(2,4-dimetylvaleronitril) og lignende. Polymeriseringen gjennomføres hensiktsmessig i et av de ovenfor nevnte oppløsningsmidler ved forhøyet temperatur, for eksempel ved en
25 temperatur fra 25 til 100 °C og fortrinnsvis 40 til 80 °C. Reaksjonstiden kan variere innen vide grenser, men er hensiktsmessig for eksempel fra 1 til 24 timer eller fortrinnsvis fra 2 til 12 timer. Det er fordelaktig på forhånd å avgasse komponentene og oppløsningsmidlene som benyttes i polymeriseringsreaksjonen og å gjennomføre kopolymeriseringsreaksjonen under en inert atmosfære, for eksempel under en nitrogen-
30 eller argonatmosfære. Overraskende gir telomeriseringsreaksjonen i nærvær av et tverrbindingsmiddel ikke noen geldannet ukontrollerbar reaksjonsblanding slik fagmannen skulle vente, men gir optisk klare, veldefinerte kopolymerer som kan opparbeides på konvensjonell måte for eksempel ved bruk av ekstrahering, presipitering, ultrafiltrering og lignende teknikker.

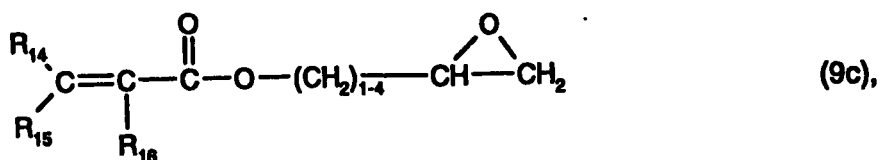
35

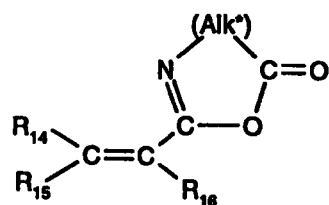
Den vektmidlere molekylvekt for de resulterende kopolymerer avhenger sterkt for eksempel av den mengde kjedeoverføringsmiddel som benyttes. En vektmidlere

molekylvekt på for eksempel fra 500 til 200000, fortrinnsvis fra 750 til 100000, spesielt 750 til 50000 og aller helst fra 1000 til 25000, har vist seg brukbart.

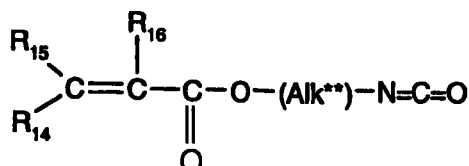
Den organiske forbindelse med en etylenisk umettet dobbeltbinding i henhold til trinn
 5 (b) er for eksempel en etylenisk umettet forbindelse med fra 2 til 18 C-atomer som er substituert med en reaktiv gruppe som er ko-reaktiv til den funksjonelle gruppe av kjedeoverføringsmidlet. Eksempler på slike ko-reaktive grupper er en karboksy-, karboksylsyreester-, karboksylsyreanhydrid-, epoksy-, lakton-, azolakton- eller isocyanatogruppe, hvis den funksjonelle gruppe på kjedeoverføringsmidlet for eksempel
 10 er en amino- eller hydroksygruppe; eller er amino eller hydroksy hvis den funksjonelle gruppe på kjedeoverføringsmidlet for eksempel er karboksy eller lignende.

En gruppe av foretrukne, reaktive grupper omfatter karboksy, karboksylsyreanhydrid, azolakton eller isocyanato og særlig isocyanato. En egnet organisk forbindelse med en
 15 slik reaktiv gruppe og en etylenisk umettet dobbeltbinding har for eksempel formelen





(9d) eller



(9e),

der R_{13} er halogen, hydroksy, usubstituert eller hydroksy-substituert C_{1-6} -alkoksy eller fenoksy,

5 R_{14} og R_{15} uavhengig av hverandre er hydrogen, C_{1-4} -alkyl, fenyl, karboksy eller halogen,

R_{16} er hydrogen, C_{1-4} -alkyl eller halogen,

R_{17} og R_{17}' hver er en etylenisk umettet rest med 2 til 6 C-atomer eller

R_{17} og R_{17}' sammen danner en toverdigg rest $-C(R_{14})=C(R_{16})-$ der R_{14} og R_{16} er som

10 angitt ovenfor, og

(Alk*) er C_{1-6} -alkylen, og (Alk**) er C_{2-12} -alkylen.

De følgende preferanser gjelder variablene inneholdt i formlene (9a) – (9e):

R_{13} er fortrinnsvis halogen som klor; hydroksy; eller hydroksy- C_{1-4} -alkoksy som 2-

15 hydroksyetyl; særlig klor.

En av variablene R_{14} og R_{15} er fortrinnsvis hydrogen og den andre er hydrogen, metyl eller karboksy. Aller helst er R_{14} og R_{15} begge hydrogen.

20 R_{16} er fortrinnsvis hydrogen eller metyl.

R_{17} og R_{17}' er fortrinnsvis begge vinyl eller 1-metylvinyl, eller R_{17} og R_{17}' sammen danner en rest $-C(R_{14})=C(R_{16})-$ der R_{14} og R_{16} uavhengig av hverandre er hydrogen eller metyl.

25

(Alk*) er fortrinnsvis metylen, etylen eller 1,1-dimetyl-metylen, særlig en rest $-CH_2-$ eller $-C(CH_3)_2-$.

(Alk**) er fortrinnsvis C₂₋₄-alkylen og særlig 1,2-etylen.

Spesielt foretrukne organiske forbindelser med en etylenisk umettet dobbeltbinding som er koreaktive til en amino- eller hydroksygruppe av kjedeoverføringsmidlet er

5 2-isocyanatoetylmetakrylat (IEM), 2-vinyl-azolakton, 2-vinyl-4,4-dimetyl-azolakton, akrylsyre eller et derivat derav, for eksempel akryloylklorid eller akrylsyreanhydrid, metakrylsyre eller et derivat derav, for eksempel metakryloylklorid eller metakrylsyreanhydrid, maleinsyreanhydrid, 2-hydroksyetylakrylat (HEA), 2-hydroksymetakrylat (HEMA), glycidylakrylat eller glycidylmetakrylat.

10

Reaksjonene mellom en forbindelse med formel (9a)-(9e) med en karboksylsyrehalogenidgruppe karboksylsyreanhydridgruppe, epoksygruppe, azolaktongruppe eller isocyanatgruppe med en amino- eller hydroksygruppe på kopolymeren som dannes i trinn (a) er velkjent i teknikken og kan gjennomføres som

15 beskrevet i litteraturen i den organiske kjemi. Generelt omsettes kopolymeren ifølge trinn (a) med støkiometriske mengder eller fortrinnsvis med et overskudd, av komponentene med formlene (9a)-(9e).

For eksempel kan reaksjonen mellom karboksylsyrehalid med formel (9a) med en

20 hydroksy- eller aminogruppe av kopolymeren fra trinn (a) gjennomføres under betingelser som er vanlige for ester- eller amiddannelse, for eksempel en temperatur på 40 til 80 °C, fortrinnsvis 0 til 50 °C og aller helst 0 til 25 °C, i et dipolart aprotisk oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, dioksan, DMSO eller en C₁₋₄-alkanol, eller i en blanding av vann og et eller flere av de nevnte oppløsningsmidler, i nærvær av en base,

25 for eksempel et alkalimetallhydroksyd og, eventuelt, i nærvær av en bufferkomponent som hydrogenkarbonat eller en stabilisator. Egnede stabilisatorer er for eksempel 2,6-dialkylfenoler, hydrokinonderivater som hydrokinon eller hydrokinonmonoalkyletere, eller N-oksyder som 4-hydroksy-2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-1-yl. Reaksjonstidene kan variere innen vide grenser og et tidsrom på for eksempel 5 minutter til 12 timer,

30 fortrinnsvis 15 minutter til 6 timer og spesielt 20 minutter til 3 timer er generelt funnet praktisk.

Reaksjonen mellom et karboksylsyreanhydrid eller -epoksyd med formel (9b) eller (9c) med en hydroksy- eller aminogruppe på kopolymeren fra trinn (a) kan gjennomføres

35 som beskrevet i organisk litteratur, for eksempel i et surt eller i et basisk medium.

Reaksjonen mellom et azolakton med formel (9d) med en hydroksy- eller aminogruppe på kopolymeren ifølge trinn (a) kan gjennomføres ved forhøyet temperatur, for eksempel ved rundt 50 til 75 °C, i et egnet organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et aprotisk polart oppløsningsmiddel som DMF, DMSO, dioksan og lignende, eventuelt i nærvær av en katalysator, for eksempel i nærvær av et tertiært amin som et trietylamin eller et organotinnsalt som dibutyltinndilaurat, eller særlig i nærvær av 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

Reaksjonene mellom en forbindelse med formel (9e) med en hydroksy- eller aminogruppe på polymeren ifølge trinn (a) kan gjennomføres under betingelser som er vanlige for dannelse av uretaner eller ureaer. Når det gjelder uretandannelsen er det fordelaktig å gjennomføre reaksjonen i et inert oppløsningsmiddel. Aminokopolymerer ifølge trinn (a) kan også omsettes med isocyanatet i formelen (9e) i et vandig medium.

Egnede inerte oppløsningsmidler for omsetningen av en kopolymer fra trinn (a) med en forbindelse med formel (9e) er aprotiske og fortrinnsvis polare oppløsningsmidler som hydrokarboner (petroleter, metylcykloheksan, benzen, toluen, xylen), halogenerte hydrokarboner (kloroform, metylenklorid, trikloretan, tetrakloretan, klorbenzen), etere (dietyleter, dibutyleter, etylenglykoldimetyleter, dietylenglykoldimetyleter, tetrahydrofuran, dioksan), ketoner (acetone, dibutylketon, metyletylketon, metylisobutylketon), karboksylsyreester og laktoner (etylacetat, butyrolakton, valerolakton), alkylerte karboksylsyreamider (N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon), nitriler (acetonitril), sulfoner og sulfoksyder (dimetylsulfoksyd, tetrametylsulfon). Fortrinnsvis benyttes polare oppløsningsmidler.

Reaksjonstemperaturen kan for eksempel være fra -40 C til +200 °C. Når katalysatorer benyttes kan temperaturene fortrinnsvis ligge i området fra 0 til 50 °C, fortrinnsvis ved romtemperatur. Egnede katalysatorer er for eksempel metallsalter som jern(III)klorid eller alkalimetallsalter av karboksylsyre, teritiære aminer som (C₁₋₆-alkyl)₃N (trietylamin, tri-n-butylamin), N-metylpyrrolidin, N-metylmorfolin, N,N-dimetylpyrrolidin, pyridin og 1,4-diazabicyklooktan. Tinnssalter er funnet å være spesielt effektive, særlig alkyltinnsalter av karboksylsyrer som dibutyltinndilaurat og tinndioktoat. Isolering og rensing av forbindelsene som fremstilles gjennomføres i henhold til kjente metoder, for eksempel ved hjelp av ekstrahering, krystallisering, omkrystallisering eller kromatografisk rensing.

Forbindelsen med formlene (9a), (9b), (9c), (9d) og (9e) er kjente forbindelser som er kommersielt tilgjengelige eller som kan fremstilles i henhold til kjente metoder.

En annen gruppe egnede organiske forbindelser med en etylenisk umettet dobbeltbinding i trinn (b) er de som har en amino-, hydrokso- eller epoksygrupper som er koreaktiv til karboksygruppen eller et derivat derav av kopolymeren i trinn (a).

5 Eksempler er allylamin, allylalkohol, 2-hydroetylakrylat og –metakrylat eller fortrinnsvis en forbindelse med formel (9c) ovenfor, for eksempel glycidylakrylat eller –metakrylat. Reaksjonen kan gjennomføres som beskrevet ovenfor for ester- eller amiddannelse.

10 I hele beskrivelsen inkludeer uttrykk som karboksy, karboksylsyre, -COOH, sulfo, -SO₃H, amino, -NH₂ og lignende alltid den frie syre eller aminet så vel som et egnet salt derav, for eksempel et biomedisinsk, eller særlig okkulært, akseptabelt salt derav som for eksempel natrium-, kalium- eller ammoniums salt eller lignende (av en syre) eller et hydrohalid som et hydroklorid (av et amin).

15

Kopolymerene som kan oppnås ifølge oppfinnelsen er forpolymerer og er derfor tverrbindbare, men ikke-tverrbindbare eller i det minste i det vesentlige ikke-tverrbindbare; i tillegg er de stabile, det vil si at en spontantverrbinding som et resultat av homopolymerisering, ikke inntreer.

20

Kopolymerene ifølge oppfinnelsen er tverrbindbare på en kontrollert og ekstremt effektiv måte, særlig ved fototverrbinding.

Foreliggende oppfinnelse angår derfor videre en polymer som kan oppnås ved termisk tverrbinding eller fortrinnsvis ved fototverrbinding av en forpolymer som kan oppnås ved prosessen som beskrevet ovenfor i nærvær eller fortrinnsvis i fravær av en ytterligere vinylkomonomer. Disse tverrbundne polymerer er vann-uopløselige.

30 Ved fototverrbinding blir det hensiktsmessig tilsatt en fotoinitiator som kan initiere fri-radikaltverrbinding. Eksempler på slike vil være velkjente for fagmannen og egnede fotoinitiatorer som kan nevnes er benzoinmetyleter, 1-hydroksycykloheksylfenylketon, Darocure® 1173 eller 2959 eller av typen Irgacure®. Tverrbindingen kan også tilveiebringes ved aktinisk stråling, for eksempel synlig lys, UV lys eller ioniserende stråling, for eksempel gammastråler eller røntgenstråler. Mengden fotoinitiator kan velges innen vide grenser og en mengde på 0,01 til 1,5 vekt-% og særlig 0,05 til 0,5 vekt-%, i hvert tilfelle basert på forpolymerinnholdet, har vist seg fordelaktig.

35

Den tverrbindbare kopolymer ifølge oppfinnelsen innføres i tverrbindingsprosessen fortrinnsvis i ren form, særlig i det vesentlige fri for uønskede bestanddeler, for eksempel fri for monomere, oligomere eller polymere utgangsforbindelser som benyttes for fremstilling av forpolymeren, og/eller fri for sekundærprodukter som dannes under fremstilling av forpolymeren. Forpolymerene i ren form oppnås fordelaktig ved
 5 forutgående rensing på i og for seg kjent måte, for eksempel ved presipitering med et egnet oppløsningsmiddel, filtrering og vasking, ekstrahering i et egnet oppløsningsmiddel, dialyse, revers osmose (RO) eller ultrafiltrering, idet revers osmose og ultrafiltrering er særlig foretrukket.

10

Den foretrukne renseprosess for forpolymerene ifølge oppfinnelsen, revers osmose og ultrafiltrering, kan gjennomføres på i og for seg kjent måte. Det er mulig at ultrafiltreringen og den revers osmosen gjennomføres flere ganger, for eksempel fra to til ti ganger. Alternativt kan ultrafiltreringen og reversosmosen gjennomføres kontinuerlig
 15 inntil den valgte renhetsgrad er nådd. Den valgte renhetsgrad kan i prinsippet være så høy det er ønsket.

Kopolymerene ifølge oppfinnelsen kan tverrbindes, for eksempel i form av en oppløsning eller en mesofase.

20

En utførelsesform av oppfinnelsen angår fotopolymeriseringen av forpolymerene ifølge oppfinnelsen i oppløsning, fortrinnsvis en vandig oppløsning eller i et eller flere forskjellige organiske oppløsningsmidler. Egnede organiske oppløsningsmidler er i prinsippet alle oppløsningsmidler som oppløser polymerene ifølge oppfinnelsen og en
 25 eventuell vinylkomonomer som i tillegg kan benyttes, for eksempel alkoholer som C₁₋₆-alkanoler, for eksempel n- eller iso-propanol, etanol eller metanol, glykoler som etylenglykol, dietylglykol, propylenglykol, butylenglykol, karboksylsyreamider som dimetylformamid, eller dimetylsulfoksyd og blandinger av egnede oppløsningsmidler, for eksempel blandinger av vann med en alkohol som en vann-/propanol-, vann-/etanol- eller vann-/metanolblanding, eller blandinger av vann med en glykol.
 30

Ifølge denne utførelsesform av oppfinnelsen gjennomføres fototverrbindingen fortrinnsvis fra en oppløsning omfattende (i) en eller flere tverrbindbare kopolymerer ifølge oppfinnelsen som kan oppnås som et resultat av det foretrukne rensetrinn, ultrafiltrering, (ii) et eller flere oppløsningsmidler valgt fra gruppen bestående av en C₁₋₆-
 35 alkanol, en glykol, et karboksylsyreamid, dimetylsulfoksyd og vann, og eventuelt (iii) en ytterligere vinylkomonomer. For eksempel gjennomføres fototverrbindingen av

forpolymerene i vann, i etanol eller i n- eller iso-propanol, eller i en blanding av vann og etanol eller n- eller iso-propanol.

Vinylkomonomeren som i tillegg kan benyttes ifølge oppfinnelsen i fototverrbindingen
 5 kan være hydrofil eller hydrofob eller en blanding av en hydrofob og en hydrofil vinylmonomer. Egnede vinylmonomerer inkluderer særlig de som vanligvis benyttes ved fremstilling av kontaktlinser. Uttrykket "hydrofil vinylmonomer" er ment å bety en monomer som typisk som homopolymer produserer en polymer som er vannoppløselig eller i stand til å absorbere minst 10 vekt-% vann. Analogt er uttrykket "hydrofob
 10 vinylmonomer" ment å bety en monomer som typisk som homopolymer produserer en polymer som er vannoppløselig eller i stand til å absorbere mindre enn 10 vekt-% vann.

Andelen av vinylkomonomerer er, hvis de benyttes, fortrinnsvis fra 5 til 60 vekt-%, særlig fra 10 til 30 vekt-% vinylkomonomer beregnet på vekten av oppfinnelsens forpolymerer.

Det er også foretrukket å benytte en hydrofob vinylkomonomer eller en blanding av en hydrofob vinylkomonomer med en hydrofil vinylkomonomer idet blandingen
 20 inneholder minst 50 vekt-% av en hydrofob vinylkomonomer. På den måte kan de mekaniske egenskaper for polymeren forbedres uten at vanninnholdet reduseres vesentlig. I prinsippet er imidlertid både konvensjonelle hydrofobe vinylkomonomerer og konvensjonelle hydrofile vinylkomonomerer egnet for kopolymerisering med en forpolymer ifølge oppfinnelsen.

25 Egnede hydrofobe vinylkomonomerer inkluderer C₁₋₁₈-alkylakrylater og –metakrylater, C₃₋₁₈-alkylakrylamider og –metakrylamider, akrylonitril, metakrylonitril, vinyl-C₁₋₁₈alkanoater, C₂₋₁₈alkener, C₂₋₁₈haloalkener, styren, C₁₋₆alkylstyren, vinylalkyletere der alkyliden har fra 1 til 6 karbonatomer, C₂₋₁₀perfluoralkylakrylater og –
 30 metakrylakrylater eller tilsvarende partielt fluorerte akrylater og metakrylater, C₃₋₁₂perfluoralkyl-etyl-tiokarbonylaminoetylakrylater og –metakrylater, akryloksy- og metakryloksy-alkylsiloksaner, N-vinylkarbazol, C₁₋₁₂alkylestere av maleinsyre, fumarsyre, itakonsyre, mesakonsyre og lignende. Foretrukket er for eksempel C₁₋₄alkylestere av vinylisk umettede karboksylsyrer med fra 3 til 5 karbonatomer eller
 35 vinylestere av karboksylsyrer med opp til 5 karbonatomer.

Eksempler på egnede hydrofobe vinylkomonomerer er metylakrylat, etylakrylat, propylakrylat, isopropylakrylat, cykloheksylakrylat, 2-etylheksylakrylat, metylmetakrylat, etylmetakrylat, propylmetakrylat, vinylacetat, vinylpropionat, vinylbutyrat, vinylvalerat, styren, kloropren, vinylklorid, vinylidenklorid, akrylonitril, 1-buten, butadien, metakrylonitril, vinyltoluen, vinyletyleter, perfluorheksyletyltiokarbonylaminoethylmetakrylat, isobornylmetakrylat, trifluoretylmetakrylat, heksafluorisopropylmetakrylat, heksafluorbutylmetakrylat, tris-trimetylsilyloksy-silyl-propylmetakrylat, 3-metakryloksypropylpentametyldisiloksan og bis(metakryloksypropyl)tetrametyldisiloksan.

10

Egnede hydrofile vinylkomonomerer inkluderer hydroksysubstituerte laverealkylakrylater og –metakrylater, akrylamid, metakrylamid, laverealkylakrylamid og –metakrylamid, etoksylerte akrylater og metakrylater, hydroksy-substituerte lavere alkylakrylamider og –metakrylamider, hydroksy-substituerte lavere alkylvinyletere, natriumetylsulfonat, natriumstyrensulfonat, 2-akrylamido-2-metylpropansulfonsyre, N-vinylpyrrol, N-vinylsuksinimid, N-vinylpyrrolidon, 2- eller 4-vinylpyridin, akrylsyre, metakrylsyre, amino- (uttrykket "amino" inkluderer også kvaternært ammonium), mono-lavere alkylamino- eller di-lavere alkylamino-lavere alkylakrylater og –metakrylater, allylalkoholer og lignende. Foretrukket er for eksempel hydroksy-substituerte C₂₋₄alkyl (met)akrylater, fem- til syvleddede N-vinylaktamer, N,N-di-C₁₋₄alkyl(met)akrylamider og vinyllisk umettede karboksylsyrer med til sammen 3 til 5 karbonatomer.

Eksempler på egnede hydrofile vinylkomonomerer er hydroksyethylmetakrylat, hydroksyethylakrylat, akrylamid, metakrylamid, dimetylakrylamid, allylalkohol, vinylpyridin, vinylpyrrolidin, glycerolmetakrylat, N-(1,1-dimetyl-3oksobutyl)-akrylamid og lignende.

Foretrukne hydrofobe vinylkomonomerer er metylmetakrylat og vinylacetat. Foretrukne hydrofile vinylkomonomere er 2-hydroksyethylmetakrylat, N-vinylpyrrolidon og akrylamid. Aller helst gjennomføres tverrbindingen av forpolymerene ifølge oppfinnelsen i fravær av en vinyllisk komonomer.

I henhold til en annen utførelsesform blir forpolymerene ifølge oppfinnelsen i forkant konvertert til en vandig mesofase og den vandige mesofase underkastes så fototverrbinding. En egnet prosess for fremstilling av en vandig mesofaseblanding og

35

dens tverrbinding i en oftalmisk form er beskrevet i WO 99/12059 og kan tilsvarende gjennomføres med en forpolymer ifølge oppfinnelsen.

Oppløsningene og mesofasene omfattende en forpolymer ifølge oppfinnelsen kan
5 bearbeides på i og for seg kjent måte for å danne støpte gjenstander, særlig oftalmiske
slike som kontaktlinser, for eksempel ved å gjennomføre fototverrbindingen av
forpolymerene ifølge oppfinnelsen i en egnet form, særlig en kontaktlinseform. For
eksempel innføres oppløsningen eller mesofasen i en oftalmisk form på i og for seg
kjent måte og særlig ved konvensjonell dosering, for eksempel ved dråpevis innføring
10 eller ved ekstrudering. Egnede former er generelt vanlige kontaktlinseformer som
velkjent i teknikken. Således kan kontaktlinser ifølge oppfinnelsen fremstilles på i og
for seg kjent måte, for eksempel ved en konvensjonell "spin-casting form", beskrevet
for eksempel i US-A-3 408 429 eller ved den såkalte "Full-Mould" prosess i en statisk
form som beskrevet for eksempel i US-A-4347198. Egnede former fremstilles for
15 eksempel av polypropylen. Kvarts, safirglass og metaller er for eksempel egnede
materialer for former for gjentatt bruk.

Tverrbindingen kan igangsettes i formen, for eksempel ved aktinisk stråling, for
eksempel med synlig lys eller UV lys, eller ved ioniseringsstråling, for eksempel γ -
20 stråling, elektronstråling eller røntgenstråling. Tverrbindingen kan hensiktsmessig også
iverksettes termisk eller elektrokjemisk. Oppmerksomheten henledes på det faktum at
fototverrbindingen kan gjennomføres i løpet av meget kort tid, for eksempel ved ≤ 30
minutter, fortrinnsvis ≤ 20 minutter og helst ≤ 5 minutter, sogar ≤ 1 minutt, særlig i
løpet av 10 til 45 sekunder og helst som beskrevet i eksemplene.

25 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en fremgangsmåte for fremstilling av
en støpt gjenstand som omfatter tverrbinding av en prepolymer oppnådd som omtalt
ovenfor.

30 Åpning av formen slik at den støpte gjenstand kan fjernes fra formen kan gjennomføres
på i og for seg kjent måte.

Hvis den støpte gjenstand som fremstilles ifølge oppfinnelsen er en kontaktlinse og den
sistnevnte er fremstilt fra en på forhånd rensed forpolymer ifølge oppfinnelsen er det
35 vanligvis unødvendig at dette følges opp ved rensetrinn, for eksempel ekstrahering,
fordi forpolymerene som benyttes ikke inneholder noen uønskede
lavmolekylvektsbestanddel; som et resultat er altså det tverrbundne produkt fritt eller i

- det vesentlige fritt for slike bestanddeler og etterfølgende ekstrahering kan unngås. Kontaktlinse kan i henhold til dette omdannes til en bruksferdig kontaktlinse direkte på i og for seg kjent måte ved oppløsningsmiddelbyttning og hydratisering. Egnede former av hydratisering som gir bruksferdige kontaktlinser med et vidt spektrum av
- 5 vanninnhold er kjent for fagmannen. Kontaktlinse svelles, for eksempel i vann, i en vandig saltoppløsning, særlig i en vandig saltoppløsning med en osmolaritet på rundt 200 til 450 milliosmol i 1000 ml (enhet:mosm/l), fortrinnsvis rundt 250 til 350 mosm/l og spesielt rundt 300 mosm/l, eller i en blanding av vann og en vandig saltoppløsning med et fysiologisk godtakbart, polart organisk oppløsningsmiddel som glycerol.
- 10 Svelling av forpolymeren i vann eller i vandig saltoppløsning er foretrukket. De vandige saltoppløsninger som benyttes for hydratiseringen er fortrinnsvis oppløsninger av fysiologisk godtakbare salter, som buffersalter som er vanlige på området kontaktlinsepleie, for eksempel fosfatsalter, eller isotoniserende midler som er vanlige på området for kontaktlinsepleie, for eksempel særlig alkalimetallhalogenider, som
- 15 natriumklorid, eller oppløsninger eller blandinger derav. Et eksempel på en særlig egnet saltoppløsning er et syntetisk, fortrinnsvis bufret, lakrymalfluid som er tilpasset naturlig lakrymalfluid med henblikk på pH-verdi og osmolaritet, for eksempel en ikke-bufret eller fortrinnsvis bufret, for eksempel fosfatbufferbufret, natriumkloridoppløsning hvis osmolaritet og pH-verdi tilsvarende osmolariteten og pH-verdien til humant lakrymalfluid.
- 20 Hydratiseringsfluidene som definert ovenfor er fortrinnsvis rene, det vil si at de er frie eller i det vesentlige frie, for ikke-ønskede bestanddeler. Aller helst er hydratiseringsfluidet rent vann eller et syntetisk lakrymalfluid som beskrevet ovenfor.
- 25 Hvis den støpte gjenstand som fremstilles ifølge oppfinnelsen er en kontaktlinse og den sistnevnte er fremstilt fra en vandig oppløsning eller mesofase av en på forhånd rensede forpolymer ifølge oppfinnelsen vil det tværbundne produkt heller ikke inneholde noen problemurenheter. Det er derfor vanligvis ikke noe behov for etterfølgende ekstrahering. Fordi tværbindingen gjennomføres i et vandig medium er det heller ikke noe behov for
- 30 etterfølgende hydratisering. I henhold til en fordelaktig utførelsesform kan derfor kontaktlinsene som oppnås ved denne prosess adskilles ved det faktum at de er egnet for bruk som tilsiktet uten ekstrahering eller hydratisering. Uttrykket "bruk som tilsiktet" er i denne kontekst ment å bety særlig at kontaktlinsene kan innføres i det menneskelige øye.
- 35 Kopolymerene ifølge oppfinnelsen er særlig egnet for fremstilling av masseproduserte gjenstander som kontaktlinser som bæres i kort tid, for eksempel en måned, en uke eller

kun en dag, og som så erstattes av nye linser. Dette gjelder særlig hvis kontaktlinsene fremstilles fra en vandig oppløsning eller mesofasen av en kopolymer ifølge oppfinnelsen som kan benyttes på øyet uten etterfølgende behandlingstrinn som ekstrahering eller hydratisering.

5

Oppfinnelsen angår videre støpte gjenstander som omfatter eller fortrinnsvis i det vesentlige består av en tverrbundet forpolymer ifølge oppfinnelsen. Ytterligere eksempler på støpte gjenstander ifølge oppfinnelsen, bortsett fra kontaktlinser, er biomedisinske eller spesielle oftalmiske støpte gjenstander som intraokkulære linser, kunstig kornea, øyebandasjer, sårhelingsbandasjer, materialer for opprettholdt frigivning av en aktiv forbindelse som medikamentavleveringsputer, støpte gjenstander for bruk ved kirurgi som hjerteventiler, vaskulære podingsgjenstander, katetre, kunstige organer, innkapslede biologiske implantater som pankreatiske øyer, materialer for proteser som bensubstitutter og lignende, støpte gjenstander for diagnostika, biomedisinske instrumenter og filmer eller membraner, for eksempel membraner for kontrollering av diffusjon, foto-strukturerbare filmer for informasjonslagring, eller fotoresistmaterialer, for eksempel membraner eller støpte gjenstander for etsingsresister eller silketrykkresister.

20 Støpte biomedisinske gjenstander og særlig oftalmisk støpte gjenstander som kontaktlinser som kan oppnås ifølge oppfinnelsen har et område av uvanlige og ekstremt fordelaktige egenskaper. Blant disse egenskaper kan for eksempel nevnes den utmerkede kompatibilitet med human kornea som skyldes et balansert forhold mellom vanninnhold, oksygenpermeabilitet og mekaniske egenskaper. Kontaktlinsene ifølge oppfinnelsen har videre en høy dimensjonsstabilitet. Selv etter autoklivering, for eksempel ved rundt 120 °C, kan man ikke observere noen formending.

En gruppe foretrukne tverrbundne polymerer som kan oppnås ifølge oppfinnelsen angår de som oppnås fra en forpolymer ifølge oppfinnelsen som er basert på en eller flere hydrofile monomerer og et polysiloksan- eller perfluoralkylpolyeter-tverrbindingsmiddel. Støpte gjenstander som oppnås fra disse forpolymerer er fortrinnsvis i det minste delvis biokontinuerlige, det vil si at de støpte gjenstander har i det minste to delvis biokontinuerlige faser, særlig en oksygenpermeabel og en ionpermeabel fase, som er sammenblandet. På grunn av dette strukturtrekk har kontaktlinnene og andre biomedisinske gjenstander som oppnås fra disse forpolymerer et område av uvanlige og ekstremt fordelaktige egenskaper og er derfor egnet for bruk i utstrakt tidsrom (virkelig utstrakt bruk, det vil si syv dager eller mer). Blant disse

35

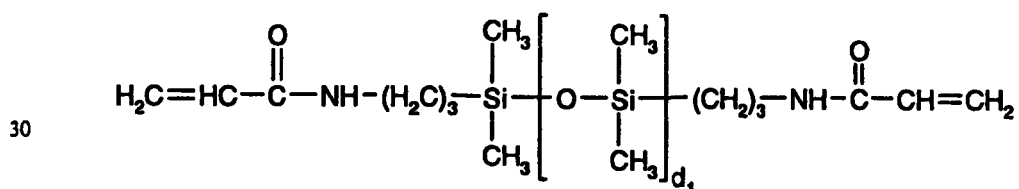
egenskaper er for eksempel den utmerkede kompatibilitet med humankornea og med tårefluid, hvis nødvendig etter egnet overflatebehandling (for eksempel belegning), som er basert på et balansert forhold mellom vanninnhold, oksygenpermeabilitet, ionpermeabilitet og mekaniske og absorptive egenskaper. Dette resulterer i høy komfort og fravær av irritasjon og allergiske effekter. På grunn av de gunstige permeabilitetsegenskaper med henblikk på gasser (CO₂ og O₂), forskjellige salter, næringsmidler, vann og diverse andre komponenter i tårefluid, har kontaktlinsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen ingen virkning, eller så å si ingen virkning, på de naturlige, metabolske prosesser i kornea. Videre er kontaktlinsene som kan oppnås ifølge oppfinnelsen optisk klare og transparente med høy lagringstid og gode mekaniske egenskaper, for eksempel hva angår elastisitetsmodul, forlengelse ved brudd og dimensjonsstabilitet.

I eksemplene nedenfor er alle mengder på vektbasis hvis ikke annet er angitt og temperaturer er gitt i grader Celsius.

Eksempel 1a: (Fremstilling av et polysiloksantverrbindingsmiddel) 300 g H₂O, 30 g natriumklorid og 16 g Na₂CO₃ settes til en oppløsning av 200 g di-aminopropyl-terminert polydimetylsiloksan (Shin-Etsu KF-8012, M_n ≈ 4000) i 350 g pentan i en egnet reaksjonsbeholder. Til den omrørte blanding settes dråpevis 10 ml akryloylklorid i løpet av rundt 60 minutter mens man holder blandingen ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen omrøres så ved romtemperatur i ytterligere 60 minutter.

Den organiske fase i det resulterende tofasesystem separeres og tørkes over MgSO₄. Etter fjerning av oppløsningsmiddel på en rotasjonsfordamper oppnås forbindelsen med formelen



der d_1 er gjennomsnittlig ≈ 54, som en klar fargeløs væske (0,48 meq/g dobbeltbindinger).

Eksemplene 1b-1c: Prosedyren i eksempel 1a gjentas ved bruk av ytterlige di-aminopropylterminerte polydimetylsiloksaner som angitt i tabellen.

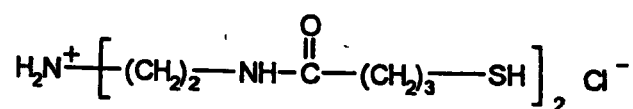
Eksempel	Polydimetyl siloksan	Tallmidlere molekylvekt M_n	Innhold av dobbelt binder [meq/g]
1b	Sin-Etsu KF 8008	11300	0.175
1c	Genesee GP 654	7200	0.275

- 5 **Eksempel 1d:** Et ytterligere tverrbindingsmiddel fremstilles ved å blande produktet fra Eksempel 1b med produktet fra Eksempel 1a i et vektforhold 2.92 : 1 (0.25 meq/g dobbeltbindinger).

Eksempel 1e: 300 g H₂O, 30 g natriumklorid og 16 g Na₂CO₃ settes til en oppløsning av 200 g di-aminopropyl-terminert polydimetylsiloksan (Shin-Etsu KF-8012, $M_w \approx 4000$) i 350 g pentan i en egnet reaksjonsbeholder. Til den omrørte blanding settes dråpevis 1,97 g oksalyklorid fulgt av 10 ml akryloylchlorid i løpet av rundt 60 minutter mens man holder temperaturen ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen omrøres så ved romtemperatur i ytterligere 60 minutter og isoleres i henhold til Eksempel 1a (0,252 meq/g dobbeltbindinger).

Eksempel 1f: (Fremstilling av et bifunksjonelt kjedeoverføringsmiddel) Til 10 g Bis-(2-aminoetyl)-amin settes det i en egnet beholder med termometer og kjøleutstyr, langsomt 22 g γ -tiobutyrolakton mens temperaturen i blandingen holdes på 50 °C. Etter ferdig tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingen til 80 °C og overskuddet av γ -butyrolakton destilleres av under redusert trykk. Det krystallinske produkt oppløses i rundt 48 ml 2N HCl for å gi en pH verdi på 5. Den vandige oppløsning fordampes på en rotasjonsfordamper og produktet tørkes så under vakuum ved 80 °C.

- 25 Etter omkrystallisering fra etanol oppnås produktet med formelen



30

som et hvitt krystallinsk produkt med smeltepunkt 164,5 °C.

Eksempel 2a: (Fremstilling av en amfifilisk blokkopolymer). En tre-hals rundkolbe utstyres med magnetisk røreverk, indre termometer, intensivkjøler og tørkerør og tilsettes med en oppløsning av 76 g av polysiloksantverbindingsmiddelet som ble oppnådd i henhold til eksempel 1a i 120 g tetrahydrofuran (THF). Apparaturen
5 evakueres og fylles med nitrogen. Dette gjentas tre ganger.

En andre oppløsning fremstilles separat fra 4,0 g cysteaminhydroklorid (kjedeoverføringsmiddel) og 340 g etanol (EtOH). 0,1 g azobisisobutyronitril (AIBN) og 38 g N,N-dimetylakrylamid (DMA) tilsettes og det hele avgasses tre ganger som
10 beskrevet ovenfor. Den resulterende oppløsning settes så til den første oppløsning omfattende polysiloksantverbindingsmiddelet og hele reaksjonsblandingen avgasses igjen tre ganger. Blandingen oppvarmes i rundt åtte timer til 65 °C og avkjøles så til romtemperatur. Produktet renses ved ultrafiltrering og isoleres ved lyofilisering. En analytisk prøve av aminhydrokloridproduktet karakteriseres ved amintitrering (0,1
15 meq/g), GPC og NMR.

Eksemplene 2b-2k: Amfifile blokkopolymerer med tilsvarende egenskaper oppnås ved å gjenta prosedyren i eksempel 2a, men ved å benytte mengder av forbindelsene som skissert i tabellen nedenfor.

20

Eks.	fornetter Eks./ [g]	DMA [g]	kjedeoverføringsmiddel Eks./[g]	Oppløsningsmiddel ¹⁾	amin-titrering [meq/g]
2b	1a/18,3	7,7	2a/0,95	EtOH/THF	0,95
2c	1a/18,9	15,0	2a/11,0	EtOH/THF	n.m.
2d	1a/18,9	9,7	2a/0,75	EtOH/THF	0,08
2e	1a/76,8	42	2a/4,0	n-propanol	0,11
2f	1b/19,6	13,9	2a/0,8	n-propanol	0,06
2g	1c/19,9	9,4	2a/0,6	EtOH/THF	0,054
2h	1c/19,8	9,3	1f/1,7	EtOH/THF	0,056
2i	1d/198,7	93,7	2a/5,8	EtOH/THF	0,055
2j	1e/76,7	42	2a/2,7	EtOH/THF	0,063
2k	1a/20,0	9,0	2a/0,9	iso-Propanol	0,073

¹⁾EtOH/THF hver 2,8:1

Eksempel 2l: (Fremstilling av en amfifil blokkopolymer). En blanding av to α,ω - bisakrylamid-polydimetylsiloksaner, 120,1 g fra Eksempel 1b og 43,6 fra Eksempel 1a

settes til en reaktor utstyrt med varmekappe og termostat, termometer, tilbakeløpskjøler, vakuump/N₂ forbindelse og mekanisk røreverk. Reaktoren termostateres til 15 °C og PDMS blandingen avgasses ved 5 cykler evakuering til 15 mbar og spyling med nitrogen.

5

77,03 g destillert DMA settes til en 2 liters rundkolbe og oppløses i 831,3 g 1-propanol. Oppløsningen omrøres ved hjelp av en magnetstav og avgasses ved to cykler hurtig evakuering til 80 mbar og spyling med N₂ og settes så til reaktoren.

10 4,8 g cysteamin-HCl oppløses i 816 g 1-propanol og oppløsningen avgasses som beskrevet for DMA oppløsningen (50 mbar) og settes til reaktoren. 0,86 g AIBN oppløses i 559 g 1-propanol og oppløsningen avgasses som beskrevet for DMA oppløsningen (50 mbar) og settes til reaktoren.

Den turbide blanding i reaktoren avkjøles til 8 °C og avgasses under heftig omrøring
15 ved 4 cykler evakuering til 25 mbar og spyling med N₂ hvoretter den holdes under et lett N₂ overtrykk. Deretter oppvarmes reaktoren til 65 °C hvorved reaksjonsblandingen blir klar og farveløs. Oppløsningen omrøres til 65 °C i 12 timer og tillates så avkjøling til romtemperatur.

20 Deretter åpnes reaktoren og en prøve tas for tynnsjikt-kromatografi og bekrefter fraværet av gjenværende DMA. Cirka halvparten av oppløsningsmidlet destilleres fra reaktoren under redusert trykk, vann settes til oppløsningen og gjenværende oppløsningsmiddel destilleres av, noe som gir en vandig emulsjon av produktet. En prøve tas fra emulsjonen og frysetørkes. En annen prøve tas og renses ved ultrafiltrering over en
25 membran med en nominell molekylvektsgrense på 10 kmol/g, fulgt av frysetørring, noe som gir et faststoff. Sammenligning av ¹H NMR spektrum av begge produkter viste at rundt 53 % av det foreliggende DMA var bygget inn i kopolymeren.

Eksempel 3a: (Fremstilling av en tverrbindbar amfilisk blokkopolymer). 50 volum-%
30 av oppløsningsmidlet (etanol og THF) fra reaksjonsblandingen oppnådd i Eksempel 2a før ultrafiltrering fjernes på en rotasjonsfordamper. Vann settes deretter til og det gjenværende oppløsningsmiddel fjernes på en rotasjonsfordamper til en totalmengde på rundt 1000 ml emulsjon hvoretter temperaturen i reaksjonsblandingen justeres til rundt 0 °C. Etter tilsetning av en buffer (10 g NaHCO₃) settes rundt 8 ml akryloylklorid
35 dråpevis til reaksjonsblandingen i en hastighet på rundt 0,8 ml/minutt mens pH-verdien holdes konstant ved en verdi på 9 ved tilsetning av 15 % vandig natriumhydroksydoppløsning. pH-verdien justeres så til 7 og reaksjonsblandingen

filtreres først ved bruk av en G-3 fritte og renses så ved ultrafiltrering med vann ved bruk av en 300 kD membran. Etter konsentrering oppnås det en 10 til 20 %-ig vandig emulsjon av det tverrbindbare produkt som ved lyofilisering gir et hvitt faststoff.

- 5 **Eksempelene 3b-3k:** Tverrbindbare amfifiliske blokkopolymerer med tilsvarende egenskaper oppnås ved å gjenta eksempel 3a men ved å benytte den amfifile blokkopolymer ifølge eksempel 2b-2k.

Eksempel 3l: (Fremstilling av en tverrbindbar, amfifilisk blokkopolymer).

- 10 Restemulsjonen som oppnås i Eksempel 2l overføres til et 2 liters begerglass utstyrt med mekanisk røreverk hvoretter 4,0 g NaHCO₃ tilsettes og blandingen avkjøles til 1 °C med et isbad. pH-verdien justeres til 9,5 og holdes ved denne verdi med 15 % vandig NaOH hvoretter 15 ml akryloylklorid tilsettes i en hastighet av 0,30 ml/min. Etter at tilsetningen er ferdig renses emulsjonen ved ultrafiltrering over en membran
15 med en nominell molekylvektsgrense på 10 kmol/g fulgt av frysetørking, noe som gir et hvitt faststoff.

- Eksempel 4a-4k:** (Fremstilling av en kontaktlinse). Et sentrifugeringsrør chargerer med 2,3 g av et produkt fra Eksempelene 3a til 3k og 1,0 g etanol inneholdende 0,3 vekt-%
20 fotoinitiator Darocur® 2959. Komponentene blandes grundig til det er oppnådd en homogen, viskøs oppløsning. Formuleringen sentrifugeres ved 5000 omdreininger per minutt i 10 minutter for å fjerne luftbobler.

- Porsjoner av formuleringen fylles i polypropylenkontaktlinseformer og herdes ved
25 ultrafiolett bestråling i 15 til 25 sekunder med en UV intensitet på 1,6 mW/cm² (Macam-lampe). Etter formåpning og hydratisering oppnås det i hvert tilfelle perfekte klare og farveløse kontaktlinser (vanninnhold Eks. 4a rundt 20 vekt-%; Eks. 4b rundt 30 vekt-%, Eks. 4c rundt 23 vekt-%, Eks. 4d n.m., Eks. 4e rundt 19 vekt-%, Eks. 4f rundt 27 vekt-%, Eks. 4g rundt 28 vekt-%, Eks. 4h rundt 25 vekt-%, Eks. 4i rundt 20 vekt-%,
30 Eks. 4j rundt 26 vekt-%, Eks. 4k rundt 19 vekt-%), med høy ionepermeabilitet og oksygenpermeabilitet så vel som gode mekaniske egenskaper for eksempel hva angår E-modul og forlengelse til brudd.

- Eksempel 4l:** (Fremstilling av en kontaktlinse). En prøve av makromonomeren som
35 oppnås i henhold til Eksempel 3l oppløses i diklormetan. Oppløsningen trykkfiltreres gjennom et 1,2 µm filter og oppløsningsmidlet fjernes ved rotasjonsfordampning. Av det resulterende, voksaktige materiale blandes 2,3 g med 1,0 g 2-metyl-1-pentanol

inneholdende fotoinitatoren Darocur® 2959, noe som gir en klar og farveløs formulering (viskositet = 7.6 Pa.s, 70,5 vekt-% faststoffer, 0,30 vekt-% fotoinitator beregnet på faststoffer).

- 5 Formuleringer støpes i propylenformer og herdes i 15 sekunder med UV lys ved en intensitet på 1,6 mW/Cm² ved 310 nm med en Macam lampe (400W). Etter ekstrahering i etanol og autoklivering oppnås det klare, transparente og elastiske linser med et vanninnhold på 24 vekt-% og med høy ionepermeabilitet og oksygenpermeabilitet i kombinasjon med gode mekaniske egenskaper. Egnede metoder
10 for bestemmelse av ionepermeabiliteten eller oksygenpermeabiliteten er for eksempel beskrevet i US 5 807 944.

Eksempel 5: (Fremstilling av en hydrogelkontaktlinse)

- 15 23,7 g bis(2-aminopropyl)polyetylen glykol 2000 omdannes til den tilsvarende bis-akrylamidforbindelse i THF ved bruk av den metode som er skissert i Eksempel 1a. 10,2 g bis(2-akrylamidopropyl) polyetylen glykol, 8,0 g DMA og 1,0 g cysteaminhydroklorid omsettes ved bruk av metoden i Eksempel 2, men ved bruk av vann som oppløsningsmiddel og 1,1-azodiisobutyramidin som katalysator for å oppnå
20 en DMA/PEG blokkopolymer med aminfunksjonalisering. Aminogruppene i kopolymeren omdannes til akrylamidogrupper ved bruk av metoden ifølge Eksempel 3a. Det oppnås kontaktlinser ved å fremstille en 30 %-i vandig oppløsning av den ovenfor oppnådde tverrbindbare kopolymer ved tilsetning av 0,3 % (basert på polymerinnhold) av fotoinitatoren Irgacure 2959 og bestråling i rundt 15-30 sekunder i
25 en transparent kontaktlinseform av polypropylen ved bruk av en UV intensitet på 1,6 mW/cm² (Macam lampe). Linsene fjernes fra formen og de er optisk klare og har gode mekaniske egenskaper.

Eksempel 6: (Fremstilling av et lavmolekylvektspolyvinylalkohol-

- 30 tverrbindingsmiddel).

Til 380 g av en vandig oppløsning av Nelfilcon A (akrylatmodifisert PVA, faststoffinnhold 10 %, syntese i analogi til EP-A-641806, Eksempel 15i) settes 2,2 g H₅IO₆ i 20 ml vann og pH-verdien justeres til 7 med Na₂CO₃ oppløsning. Den resulterende oppløsning renses ved ultrafiltrering ved bruk av en 1kD membran for å gi
35 et lavmolekylvekts PVA tverrbindingsmiddel (faststoffinnhold 13,7 vekt-%).

Eksempel 7: (Fremstilling av en støpt gjenstand)

77,2 g av den vandige PVA tverrbindingsmiddelopløsning som ble oppnådd i henhold til Eksempel 6 (10,6 g tverrbindingsmiddel) avgasses og spyles med nitrogen. 1,5 g cysteaminhydroklorid, 4,78 g DMA og 0,1 g 1,1-azodiisobutyramidin tilsettes.

Reaksjonsblandingen avgasses tre ganger og polymeriseres så i rundt 8 timer ved 50 °C.

- 5 Oppløsningen av polymeren behandles så med overskytende akryloylchlorid ved pH 9 og en temperatur på 0 °C. Etter nøytralisering renses den resulterende reaksjonsopløsning ved ultrafiltrering ved bruk av en 1kD membran for å gi en tverrbindbar forpolymer. Til en 30 vekt-%-ig oppløsning av den tverrbindbare forpolymer settes 0,1 vekt-% av en fotoinitiator (Irgacure 2959). Fra den klare, viskøse oppløsning dannes det 0,1 mm tykk
- 10 film mellom glassplater med avstandsstykker. Filmen eksponeres til en UV lampe i 15 sekunder. Det oppnås en klar film som gir en klar hydrogel i vann.

Eksempel 8: (Fremstilling av en støpt gjenstand).

2,3 g DMA, 1,0 g N,N'-(1,2-dihydroksyetylen)-bis-akrylamid, 1,0 g

- 15 cysteaminhydroklorid og 0,1 g 1,1-azodiisobutyramidin blandes og avgasses tre ganger.

Reaksjonsblandingen polymeriseres så under nitrogen rundt 8 timer ved 50 °C.

Oppløsningen av polymeren behandles med et overskudd av akryloylchlorid ved pH 9 og en temperatur på 0 °C. Etter nøytralisering renses den resulterende oppløsning ved ultrafiltrering ved bruk av en 1kD membran for å gi en tverrbindbar forpolymer.

- 20 Til en 35 vekt-%-ig vandig oppløsning av den tverrbindbare forpolymer settes 0,1 vekt-% av en fotoinitiator (Irgacure 2959). Fra den klare, viskøse oppløsning dannes det en 0,1 mm tykk film mellom glassplatene med avstandsstykker. Filmen eksponeres til en UV lampe i 15 sekunder. Det oppnås en klar film som gir en klar hydrogel i vann.

P a t e n t k r a v

1.

Tverrbindbar eller polymeriserbar prepolymer som kan oppnås ved

5

- (a) kopolymerisering av en blanding omfattende minst én hydrofil monomer som har en første etylenisk umettet dobbeltbinding og minst ett tverrbindingsmiddel omfattende to eller flere andre etylenisk umettede dobbeltbindinger i nærvær av et kjedeoverføringsmiddel som har en kjedeoverføringsgruppe og en første funksjonell gruppe for å oppnå et kopolymerisasjonsprodukt med første funksjonelle grupper, hvor nevnte minst ene tverrbindingsmiddel er et polysiloksan, en perfluoralkylpolyeter eller en polysiloksan/perfluoralkylpolyeter blokk-kopolymer; og
- (b) omsetning av en organisk forbindelse med kopolymerisasjonsproduktet for å danne den tverrbindbare eller polymeriserbare prepolymeren som har tredje etylenisk umettede grupper, hvor den organiske forbindelsen har en tredje etylenisk umettet gruppe og en andre reaktiv gruppe, hvor den andre reaktive gruppen av den organiske forbindelsen reagerer med en av de første reaktive gruppene av kopolymerisasjonsproduktet,
- 15
- 20

hvor nevnte tverrbindbare eller polymeriserbare prepolymer kan tverrbindes eller polymeriseres for å danne et polymert materiale som er i stand til å danne en hydrogel ved kontakt med vann.

25

2.

Prepolymer ifølge krav 1, hvor den hydrofile monomeren ifølge trinn (a) er en rest av formelen



30

hvor

R_2 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, R_4 er C_{1-4} -alkyl, fenyl eller en rest $-C(O)OY_9$, hvor Y_9 er hydrogen eller usubstituert eller hydroksysubstituert C_{1-4} -alkyl, R_5 er en rest $-C(O)Y_9'$ eller $-CH_2-C(O)OY_9'$ hvor Y_9' uavhengig har betydningen av Y_9 , og R_3 er

- 5 (i) en ikke-ionisk substituent valgt fra gruppen bestående av
- a) C_{1-6} -alkyl som er substituert med en eller flere, like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av $-OH$ og $-NRR'$ hvor R og R' hver uavhengig av hverandre er hydrogen eller usubstituert eller hydroksysubstituert C_{1-6} -alkyl eller fenyl;
- 10 b) fenyl som er substituert med hydroksy eller $-NRR'$, hvor R og R' er som definert ovenfor;
- c) en rest $-COOY$ hvor Y er C_{1-4} -alkyl, C_{1-24} -alkyl som er substituert med hydroksy, $-NRR'$, en rest $-O-(CH_2CH_2O)_{1-24}-E$, eller en rest $-NH-C(O)-O-G$, hvor R og R' er som definert ovenfor, hvor E er hydrogen eller C_{1-6}
- 15 alkyl, hvor $-O-G$ er resten av et sakkarid med 1 til 8 sukkerenheter eller er en rest $-O-(CH_2CH_2O)_{1-24}-E$;
- d) $-CONY_1Y_2$ hvor Y_1 og Y_2 hver uavhengig er hydrogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-12} -alkyl, som er substituert med hydroksy, C_{1-4} -alkoksy, en rest $-CH(OR_{18})_2$, C_{1-4} alkyl, C_{2-5} -alkanoyl eller en rest $-O-(CH_2CH_2O)_{1-24}-E$, hvor R_{18} er hydrogen, C_{1-4} -alkyl eller C_{2-5} -alkanoyl, hvor E er som
- 20 definert ovenfor, eller Y_1 og Y_2 sammen med det nabostilte N-atomet danner en fem- eller seksleddet heterocyklisk ring som ikke har noe ytterligere heteroatom eller ett ytterligere oksygen- eller nitrogenatom; og
- e) en rest $-OY_3$, hvor Y_3 er hydrogen, C_{1-24} -alkyl, acetyl, C_{1-12} -alkyl som er substituert med $-NRR'$; eller en rest $-C(O)-C_{1-24}$ -alkyl, hvor R og R' er som definert ovenfor eller er sammen en fem- til syvleddet heterocyklisk rest som har minst ett N-atom og som er bundet i hvert tilfelle via nevnte nitrogenatom;
- 25
- 30 (ii) en anionisk substituent valgt fra gruppen bestående av
- f) C_{1-6} -alkyl som er substituert med $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-OPO_3H_2$ og $-COOH$;
- g) fenyl som er substituert med en eller flere, like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av $-SO_3H$, $-COOH$, $-OH$ og $-CH_2-SO_3H$;
- 35 h) $-COOH$;

- i) en rest $-\text{COOY}_4$, hvor Y_4 er C_{1-24} -alkyl, som er substitueret med $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{OPO}_3\text{H}_2$, eller en rest $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{G}'$, hvor G' er resten av et anionisk karbohydrat;
- 5 j) en rest $-\text{CONY}_5\text{Y}_6$, hvor Y_5 er C_{1-24} -alkyl som er substitueret med $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$ eller $-\text{OPO}_3\text{H}_2$, hvori Y_6 uavhengig har betydningen av Y_5 eller er hydrogen eller C_{1-12} -alkyl; og
- k) $-\text{SO}_3\text{H}$; eller et salt derav;
- (ii) en kationisk substituent valgt fra gruppen bestående av
- 10 l) C_{1-12} -alkyl som er substitueret med en rest $-\text{NRR}'\text{R}'' + \text{An}^-$, hvor R , R' og R'' hver uavhengig av hverandre er hydrogen eller usubstituert eller hydroksysubstituert C_{1-6} -alkyl eller fenyl, hvor An^- er et anion; og
- m) en rest $-\text{C}(\text{O})\text{OY}_7$, hvor Y_7 er C_{1-24} -alkyl som er substitueret med $-\text{NRR}'\text{R}'' + \text{An}^-$ og er videre usubstituert eller substitueret med hydroksy, 15 hvor R , R' , R'' og An^- er som definert ovenfor; eller
- (iv) en dobbeltionisk substituent $-\text{R}_1\text{Zw}$, hvor R_1 er en direktebinding eller en karbonyl-, karbonat-, amid-, ester-, dikarboanhydrid-, dikarboimid-, urea- eller uretengruppe, og hvor Zw er en alifatisk enhet omfattende en anionisk og en 20 kationisk gruppe hver.

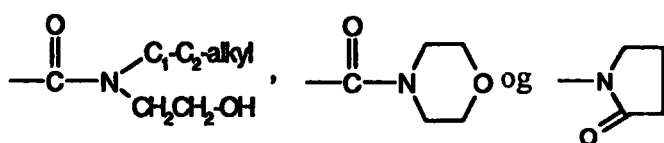
3.

Prepolymer ifølge krav 1 eller 2, hvor den hydrofile monomeren i henhold til trinn (a) er en rest med formelen

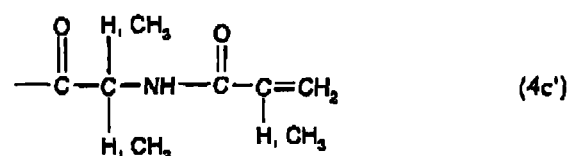
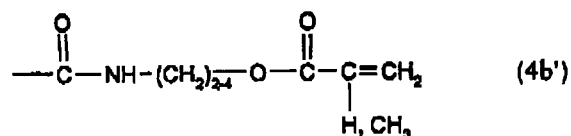
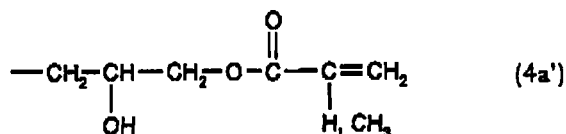
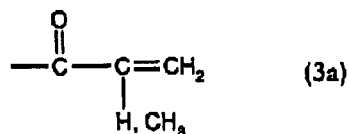


25

hvor R_2 er hydrogen eller metyl og R_3 er en ikke-ionisk substituent valgt fra gruppen bestående av $-\text{COO}-(\text{C}_{1-2}\text{-alkyl})$, $-\text{COO}-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-CH}(\text{OC}_{1-2}\text{ alkyl})$,



30



5 7.

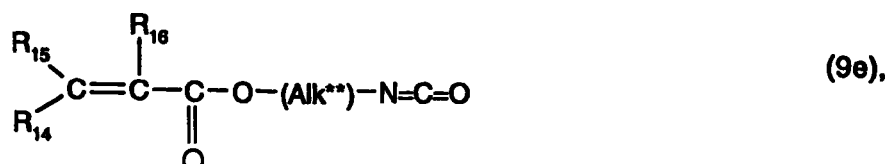
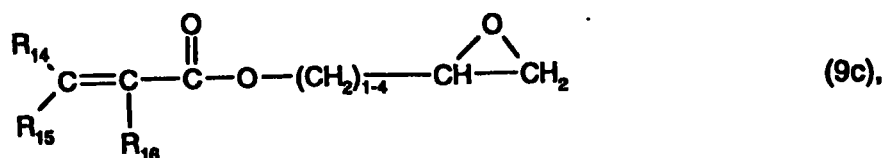
Prepolymer ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det funksjonelle kjedeoverføringsmidlet anvendt i trinn (a) er en organisk primær tiol som har en hydrokso-, amino-, N-C₁₋₆-alkylamino- eller karboksygruppe.

10 8.

Prepolymer ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori komponentene i trinn (a) anvendes i et molforhold på fra 0,5 til 5 ekvivalenter kjedeoverføringsmiddel : 1 ekvivalent tverrbindingsmiddel : 5 til 60 ekvivalenter hydrofile monomerer.

15 9.

Prepolymer ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor kopolymeren i trinn (a) omsettes i trinn (b) med en organisk forbindelse med formelen



- 5 hvori R₁₃ er halogen, hydroksy, usubstituert eller hydroksysubstituert C₁₋₆-alkoksy eller fenoksy, R₁₄ og R₁₅ er hver uafhængig av den andre hydrogen, C₁₋₄-alkyl, fenyl, karboksy eller halogen, R₁₆ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl eller halogen, R₁₇ og R_{17'} er hver en etylenisk umettet rest med fra 2 til 6 C-atomer, eller R₁₇ og R_{17'} sammen danner en toverdigg rest -C(R₁₄)=C(R₁₆)- hvor R₁₄ og R₁₆ er som definert ovenfor, og (Alk^{*}) er
- 10 C₁₋₆-alkylen og (Alk^{**}) er C₂₋₁₂-alkylen.

10.

Fremgangsmåte for fremstilling av en støpt gjenstand, som omfatter tverrbinding av en prepolymer som kan oppnås i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 9 i en form.

5

11.

Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor den støpte gjenstanden er en støpt oftalmisk gjenstand og hvori prepolymeren fototverrbindes i en oftalmisk form ved anvendelse av synlig eller UV lys.

10

12.

Støpt gjenstand, som kan oppnås ved fremgangsmåten ifølge krav 10 eller 11.

13.

15 Støpt gjenstand ifølge krav 12, som er en oftalmisk støpt gjenstand, spesielt en kontaktlinse, intraokular linse eller kunstig hornhinne.