

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536633

(P2004-536633A)

(43) 公表日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int.Cl.⁷

A61L 27/00
A61F 2/16
B05D 7/00
B05D 7/24
C08F 299/00

F 1

A 61 L 27/00
A 61 F 2/16
B 05 D 7/00
B 05 D 7/24
C 08 F 299/00

D
K
3 O 1 T

テーマコード(参考)

4 C 081
4 C 097
4 D 075
4 F 073
4 J 038

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-591047 (P2002-591047)	(71) 出願人	597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35
(86) (22) 出願日	平成14年5月17日 (2002.5.17)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月21日 (2003.11.21)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/005495	(72) 発明者	シャブレチェック、ペーター スイス国、ツェハーハー4125 リーエ ン、グレンツアハーヴェーク 150
(87) 國際公開番号	W02002/094331	(72) 発明者	ロイケル、ヨルク ドイツ国、79110 フライブルク、ツ ィーゲルホーフシュトラーセ 156
(87) 國際公開日	平成14年11月28日 (2002.11.28)		
(31) 優先権主張番号	01810503.1		
(32) 優先日	平成13年5月21日 (2001.5.21)		
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		
(81) 指定國	EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) , EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, N , PT, SE, TR), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ , CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, G D, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE , SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】絡み合った親水性ポリマーを有するボトルーブラシ型コーティング

(57) 【要約】

本発明は、(a) 表面にラジカル重合の開始剤部分を共有結合した無機または有機バルク材料を付与し；

(b) 重合性のエチレン性不飽和基を有しない生体適合性の親水性ポリマーの存在下に、バルク材料表面から親水性のエチレン性不飽和マクロモノマーをグラフト重合して、それによりマクロモノマーの重合により形成されたポリマー・マトリックス内に該親水性ポリマーを取り込むことを含む、材料表面をコーティングする方法に関する。本発明の方法に従って得られる複合材料は、基材への接着性、耐久性、親水性、湿潤性、生体適合性および浸透性に関して望ましい特性を有し、従って眼用装置のような生医学的物品の製造に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生医学的装置をコーティングする方法であって、

(a) 表面にラジカル重合の開始剤部分を共有結合した無機または有機バルク材料を提供し；

(b) 重合性のエチレン性不飽和基を有しない生体適合性親水性ポリマーの存在下に、バルク材料表面から親水性のエチレン性不飽和マクロモノマーをグラフト重合して、それによりマクロモノマーの重合により形成されたポリマーマトリックス内に該親水性ポリマーを取り込む、

ことを含む方法。

10

【請求項 2】

材料表面が、生医学的装置、特にコンタクトレンズ、眼内レンズまたは人工角膜である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

開始剤部分のバルク材料への結合が、

(a) バulk 材料表面に H - 活性基を付与し；

(b) バulk 材料表面を、該 H - 活性基に共反応性である官能基を有する官能性重合開始剤と反応させる、

ことを含む、請求項 1 または 2 記載の方法。

20

【請求項 4】

開始剤部分のバルク材料への結合が、

(a) 材料表面を式

【化 1】



[式中、 R_{2g} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ、スルホ、二トロ、トリフルオロメチルまたはハロゲンであり、

30

g は、0 ~ 2 の整数であり、

L_1 は、カルペンまたはニトレン形成の誘起性プレカーサーとして機能する基であり、 L_2 は、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ヒドロキシ、グリシジル、カルボキシもしくはその誘導体、イソシアナトもしくはイソチオシアナト、または式

【化 2】



(L_2' は、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ヒドロキシ、カルボキシもしくはその誘導体、イソシアナト、イソチオシアナト、-O-グリシジルまたは-O-C(O)-(CH_2)_{h1}- X_2 (ここで、 $h1$ は、1 ~ 4 であり、 X_2 は、カルボキシまたはその誘導体である) であり、

40

L_3 は、-NH-、-NC₁~C₆-アルキル-、-O-、-C(O)O-、-C(O)N

H-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-または-O-C(O)NH-であり；

(spacer)は、ヒドロキシで置換されていてもよい、および/またはC₁-アルキルを除いて-O-で中断されていてもよい直鎖状または分枝状のC₁~C₂₀₀-アルキレンであるか、あるいはC₃~C₈-シクロアルキレン、C₃~C₈-シクロアルキレン-C₁~C₆-アルキレン、C₃~C₈-シクロアルキレン-C₁~C₂-アルキレン-C₃~C₈-シクロアルキレンまたはC₁~C₆-アルキレン-C₃~C₈-シクロアルキレン-C₁~C₆-アルキレンであり；そして

hは、0 または 1 の数である)]の化合物と反応させ；

50

(b) そのように改質された表面を、 L_2 または L_2' に共反応性である官能基を有する官能性重合開始剤と反応させる、
ことを含む、請求項 1 または 2 記載の方法。

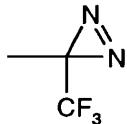
【請求項 5】

工程 (a) が、式 (1) の化合物を材料表面に塗布し、該式 (1) の化合物を照射、特に UV または可視光を用いて材料表面に固定することを含む、請求項 1、2 または 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6】

L_1 が、式

【化 3】



10

の基であり、 g が、0 であり、そして L_2 が、カルボキシもしくはその誘導体であるかまたは式 - L_3 - (spacer) - L_2 [式中、 L_3 は、- $C(O)O$ - または - $C(O)NH$ - であり、(spacer) は、直鎖状の $C_2 \sim C_{12}$ - アルキレンまたは - ($C_2 \sim C_3$ - アルキレン) - O - (CH_2CH_2O)₁₈₋₁₆₀ - ($C_2 \sim C_3$ - アルキレン) - であり、そして L_2 は、カルボキシ、カルボキシ誘導体または基 - $O - C(O) - (CH_2)_2 - X_2$ (ここで、 X_2 はカルボキシまたはカルボキシ誘導体である) である] の基である、請求項 1、2、4 および 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

L_1 が、アジド基 - N_3 であり、 g が、0 または 1 であり、 R_{29} が、メチル、メトキシ、ヒドロキシまたはニトロであり、そして L_2 が、アミノ、カルボキシ、カルボキシ誘導体、イソシアナト、イソチオシアナト、または式 - L_3 - (spacer) - L_2 [式中、 L_3 は、- NH -、- $C(O)O$ - または - $C(O)NH$ - であり、(spacer) は、直鎖状の $C_2 \sim C_{12}$ - アルキレンまたは - ($C_2 \sim C_3$ - アルキレン) - O - (CH_2CH_2O)₁₈₋₁₆₀ - ($C_2 \sim C_3$ - アルキレン) - であり、そして L_2 は、カルボキシ、カルボキシ誘導体または基 - $O - C(O) - (CH_2)_2 - X_2$ (ここで、 X_2 はカルボキシまたはカルボキシ誘導体である) である] の基である、請求項 1、2、4、5 および 6 のいずれか 1 項記載の方法。

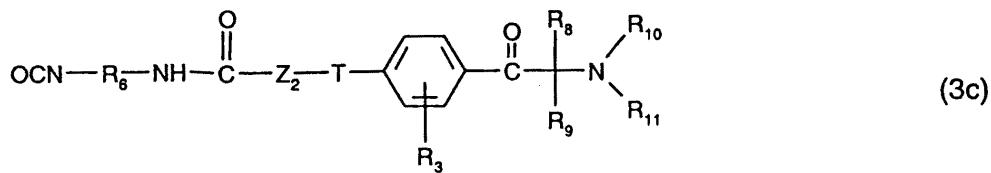
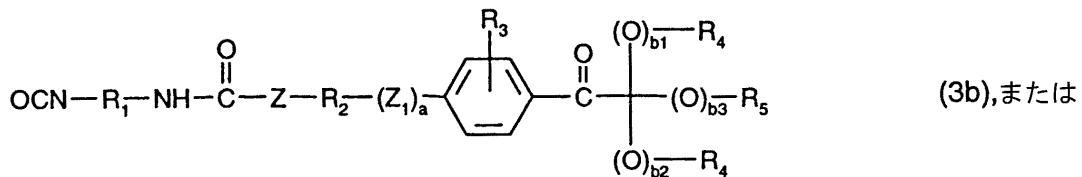
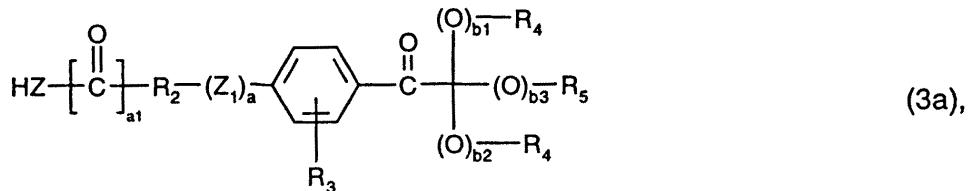
【請求項 8】

官能性重合開始剤が、式

20

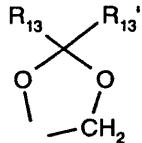
30

【化4】



[式中、Zは、2価の-O-、-NH-または-NR₁₂-であり；Z₁は、-O-、-O(O)-C-、-C(O)-O-または-O-C(O)-O-であり；R₃は、H、C₁~C₁₂-アルキル、C₁~C₁₂-アルコキシまたはN-C₁~C₁₂-アルキルアミノであり；R₄およびR₅は、各々他と独立に、H、直鎖状もしくは分枝状のC₁~C₈-アルキル、C₁~C₈-ヒドロキシアルキルまたはC₆~C₁₀-アリールであるか、あるいは基R₄-(O)_{b1}-とR₄-(O)_{b2}-は一緒になって-(CH₂)_c-（ここで、cは、3~5の整数である）であるか、またはR₄-(O)_{b1}-、R₄-(O)_{b2}-およびR₅-(O)_{b3}-は一緒になって、式

【化5】

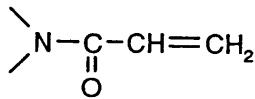


30

の基であり；R₂は、直接結合、あるいは非置換もしくは-OHで置換され、および/または非中断もしくは1以上の基-O-、-O-C(O)-もしくは-O-C(O)-O-で中断された直鎖状または分枝状のC₁~C₈-アルキレンであり；R₁は、分枝状のC₃~C₁₈-アルキレン、非置換またはC₁~C₄-アルキル-もしくはC₁~C₄-アルコキシ-置換されたC₆~C₁₀-アリーレン、非置換またはC₁~C₄-アルキル-もしくはC₁~C₄-アルコキシ-置換されたC₇~C₁₈-アラルキレン、非置換またはC₁~C₄-アルキル-もしくはC₁~C₄-アルコキシ-置換されたC₃~C₈-シクロアルキレン、非置換またはC₁~C₄-アルキル-もしくはC₁~C₄-アルコキシ-置換されたC₃~C₈-シクロアルキレン-CH_{2y}-、あるいは非置換またはC₁~C₄-アルキル-もしくはC₁~C₄-アルコキシ-置換された-CH_{2y}-（C₃~C₈-シクロアルキレン）-CH_{2y}-（ここで、yは1~6の整数である）であり；R₆は、独立にR₁と同じ定義を有するか、または直鎖状のC₃~C₁₈-アルキレンであり；R₁₂は、直鎖状または分枝状のC₁~C₆-アルキルであり；Tは、2価の-O-、-NH-、-S-、C₁~C₈-アルキレンまたは

40

【化6】

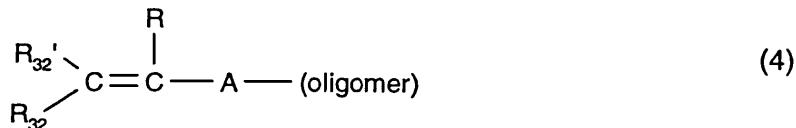


であり； Z_2 は、直接結合、または $-O-(CH_2)_d-$ もしくは $-(OCH_2CH_2)_d-$ （ここで、 d は1～6の整数であり、その末端 CH_2 基は各々、式(3c)中の隣接するTに結合している）であり； R_8 は、直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_2 \sim C_8$ -アルケニルまたは $C_6 \sim C_{10}$ -アリール- $C_1 \sim C_8$ -アルキルであり； R_9 は、 R_8 とは独立に、 R_8 と同じ定義を有するか、または $C_6 \sim C_{10}$ -アリールであり、あるいは R_8 と R_9 は一緒にになって $-(CH_2)_e-$ （ここで、 e は2～6の整数である）であり； R_{10} および R_{11} は、各々他と独立に、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝状の $C_1 \sim C_8$ -アルキル、または $C_6 \sim C_{10}$ -アリール- $C_1 \sim C_8$ -アルキルもしくは $C_2 \sim C_8$ -アルケニルであるか；あるいは R_{10} と R_{11} は一緒にになって $-(CH_2)_{f_1}-Z_3-(CH_2)_{f_2}-$ （ここで、 Z_3 は、直接結合、-O-、-S-または-NR₇-であり、 R_7 は、Hまたは $C_1 \sim C_8$ -アルキルであり、そして f_1 および f_2 は、各々他と独立に、2～4の整数である）であり； R_{13} と R_{13}' は、各々他と独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、ベンジルまたはフェニルであり；そして a 、 a_1 、 b_1 、 b_2 および b_3 は、各々他と独立に、0または1であり；ただし、 R_{15} がHである場合、 b_1 および b_2 は各々0であり；($b_1 + b_2 + b_3$)の合計は2を超えず；そして R_{12} が直接結合である場合、 a は0である]の光開始剤である、請求項3または4記載の方法。
10
20

【請求項9】

式

【化7】



[式中、 R_{32} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルまたは基-COOORであり；
 R 、 R' および R_{32}' は各々他と独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり；
 A は、直接結合または式

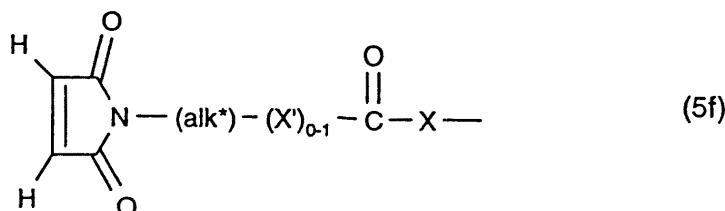
【化8】

- | | |
|---------------------------|------------|
| $-C(O)-(A_1)_n-X-$ | (5a)もしくは |
| $-(A_2)_m-NH-C(O)-X-$ | (5b); もしくは |
| $-(A_2)_m-X-C(O)-$ | (5c); もしくは |
| $-C(O)-NH-C(O)-X-$ | (5d); もしくは |
| $-C(O)-X-(alk^*)-X-C(O)-$ | (5e); |

30

40

の基であるか、あるいは A と R_{32} は、隣接する二重結合と一緒にになって、式
【化9】



50

の基であり、

A_1 は、非置換またはヒドロキシで置換された $-O-C_2 \sim C_{12}-$ アルキレンであるか、あるいは $-O-C_2 \sim C_{12}-$ アルキレン $-NH-C(O)-$ または $-O-C_2 \sim C_{12}-$ アルキレン $-O-C(O)-NH-R_{33}-NH-C(O)-$ または $-NH-(Alk^*)-C(O)-$ (ここで、 (Alk^*) は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキレンであり、 R_{33} は、直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_{18}$ -アルキレンあるいは非置換または $C_1 \sim C_4$ -アルキルもしくは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ置換 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーレン、 $C_7 \sim C_{18}$ -アラルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーレン $-C_1 \sim C_2$ -アルキレン $-C_6 \sim C_{10}$ -アリーレン、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン $-C_1 \sim C_6$ -アルキレン、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン $-C_1 \sim C_2$ -アルキレン $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレンまたは $C_1 \sim C_6$ -アルキレン $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレンである)であり;

A_2 は、 $C_1 \sim C_8$ -アルキレン；フェニレンまたはベンジレンであり；

m および n は、各々他と独立に、0または1の数であり；

X 、 X_1 および X_2 は、各々他と独立に、2価の基 $-O-$ または $-NR-$ (ここで、 R は、水素または $C_1 \sim C_6$ -アルキルである)であり；

(alk^*) は、 $C_2 \sim C_{12}$ -アルキレンであり；

そして、 $(oligomer)$ は、

(i)式

【化10】



20

(式中、 (alk) は、 $C_2 \sim C_{12}$ -アルキレンであり、

Q は、重合連鎖反応停止剤として作用するのに適した1価の基であり、

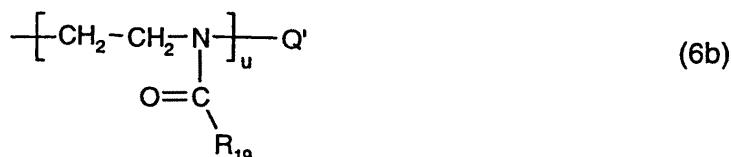
p および q は、各々他と独立に、0~350の整数であり、($p+q$)の合計は、2~350の整数であり、

そして、 B および B' は、各々他と独立に、ビニル性二重結合を単結合で置換することにより共重合性ビニルモノマーから誘導しうる1,2-エチレンであり、基 B および B' の少なくとも一つは親水性置換基で置換されている)のテロマーの基；あるいは

(ii)式

30

【化11】

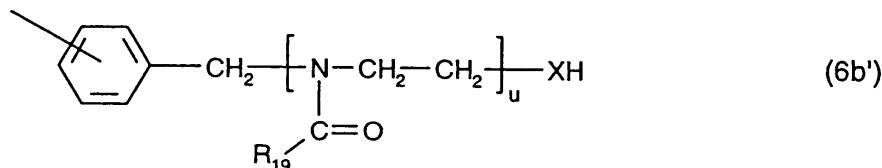


(式中、 R_{19} は、水素または非置換もしくはヒドロキシ置換 $C_1 \sim C_{12}$ -アルキルであり、 u は2~250の整数であり、そして Q' は、重合開始剤の基である)のオリゴマーの基；あるいは

(iii)式

40

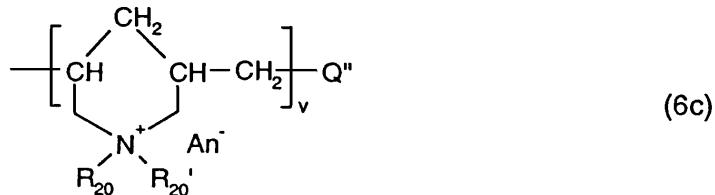
【化12】



(式中、 R_{19} 、 X および u は、上で定義したとおりである)の基；あるいは

(iv)式

【化13】

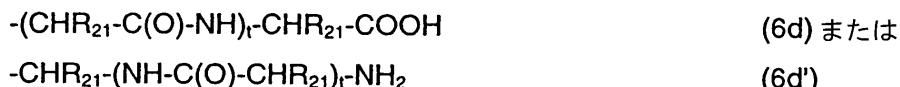


(式中、 R_{20} および R_{20}' は、各々独立に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルであり、 An^- は、アニオンであり、 v は、2~250の整数であり、そして Q'' は、重合連鎖反応停止剤として作用するのに適した1価の基である)のオリゴマーの基；あるいは

10

(v)式

【化14】



(式中、 R_{21} は、水素あるいは非置換またはヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、フェニル、o-、m-もしくはp-ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、インドリルまたは基-NH-C(=NH)-NH₂で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルであり、そして t は、2~250の整数である)のオリゴペプチドの基、あるいはプロリンまたはヒドロキシプロリンをベースとするオリゴペプチドの基；あるいは

20

(vi)式

【化15】



(式中、 R_{34} は、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$ -アルキルであり、(alk^{**})は、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ -アルキレンであり、 z は、0または1であり、 r および s は、各々独立に、0~250の整数であり、そして($r+s$)の合計は、2~250である)のポリアルキレンオキシドの基；あるいは

30

(vii)オリゴ糖の基；

を意味し、

ただし、

(oligomer)が式(6a)の基である場合、Aは直接結合ではなく；

(oligomer)が式(6b)、(6c)、(6d)もしくは(6e)であるか、またはオリゴ糖の基である場合、Aは式(5a)、(5b)もしくは(5d)の基であるか、またはAおよび R_{32} は、隣接する二重結合と一緒にになって、式(5f)の基であり；

(oligomer)が式(6b)の基である場合、Aは直接結合であり；そして

(oligomer)が式(6d)の基である場合、Aは式(5c)または(5e)の基である]

のマクロモノマーが工程(b)で塗布される、請求項1~8のいずれか1項記載の方法。

40

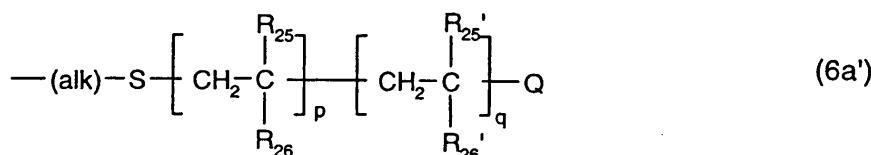
【請求項10】

Rが、水素またはメチルであり、 R_{32} および R_{32}' が、各々水素であり、Aが、式(5a)の基であり、そして(oligomer)が、式(6a)の基である、請求項9記載の方法。

【請求項11】

(oligomer)が、式

【化16】

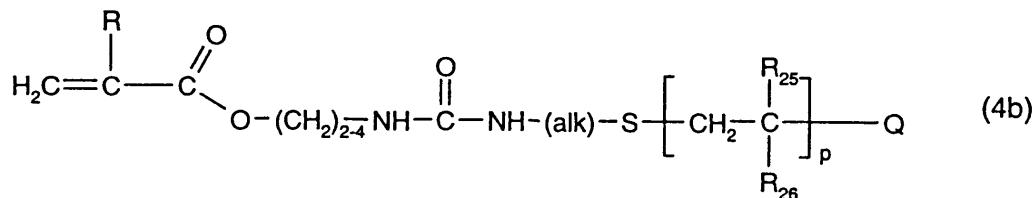


[式中、(alk)は、C₂～C₄-アルキレンであり；R₂₅およびR₂₅'は、各々独立に、水素またはメチルであり、Qは、重合連鎖反応停止剤として作用するのに適した1価の基であり、pおよびqは、各々独立に、0～100の整数であり、(p+q)の合計は5～100の整数であり、そしてR₂₆およびR₂₆'は、各々独立に、基-COOY(ここで、Yは、C₁～C₂-アルキル、またはヒドロキシ、アミノもしくはN,N-ジ-C₁～C₂-アルキルアミノで置換されたC₂～C₃-アルキルであるか、または-O-Gがトレハロースの基である、基-C₂～C₄-アルキレン-NH-C(O)-O-Gである)；基-CO-NY₁Y₂(ここで、Y₁およびY₂が、各々他と独立に、水素または非置換もしくはヒドロキシで置換されたC₁～C₂-アルキルであるか、あるいはY₁とY₂が、隣接するN-原子と一緒にになってN-C₁～C₂-アルキルピペラジノまたはモルホリノ環を形成する)；N-ピロリドニル、2-もしくは4-ピリジニル、2-メチルピリジン-5-イル、2-、3-もしくは4-ヒドロキシピリジニル、N-カブロラクタミル、N-イミダゾリル、2-メチルイミダゾール-1-イル、N-モルホリニルおよび4-N-メチルピペラジン-1-イルよりなる群から選択されるヘテロ環基；-COOH；-SO₃H；o-、m-もしくはp-スルホフェニル；o-、m-もしくはp-スルホメチルフェニル；基-CO NY₅Y₆(ここで、Y₅は、スルホで置換されたC₂～C₄-アルキルであり、そしてY₆は水素である)；-NR₂₃R₂₃⁺Aⁿ⁻で置換されたC₁～C₄-アルキル(ここで、R₂₃、R₂₃⁺およびR₂₃⁺は、各々他と独立に、水素またはC₁～C₄-アルキルであり、そしてAⁿ⁻は、アニオンである)；基-C(O)OY₇(ここで、Y₇は、-NR₂₃R₂₃⁺Aⁿ⁻で置換されたC₂～C₄-アルキルであり、さらに非置換またはヒドロキシで置換されている(ここで、R₂₃、R₂₃⁺およびR₂₃⁺は定義されたとおりである)；および基-C(O)O-CH₂-CH(OY₈)-CH₂-O-PO₂⁻-(CH₂)₂-N(CH₃)₃⁺(ここで、Y₈は、水素または高級脂肪酸のアシル基である)である]の基である、請求項9または10記載の方法。]

【請求項12】

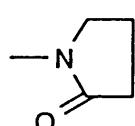
工程(b)において、式

【化17】



(式中、Rは、水素またはメチルであり、(alk)は、C₂～C₄-アルキレンであり、R₂₅は、水素またはメチルであり、pは、5～50の整数であり、Qは、重合連鎖反応停止剤として作用するのに適した1価の基であり、そしてR₂₆は、基-CO NH₂、-CON(C₁H₃)₂または

【化18】



である)のマクロモノマーを塗布する、請求項1～11のいずれか1項記載の方法。

【請求項13】

10

20

30

40

50

工程（b）で塗布される生体適合性親水性ポリマーが、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、デキストランおよびムチンよりなる群から選択される、請求項1～12のいずれか1項記載の方法。

【請求項14】

工程（b）で塗布される生体適合性親水性ポリマーが、カルボキシメチルセルロース、カルボキシアルキルキチソウおよびカルボキシアルキルキトサンよりなる群から選択される、請求項1～12のいずれか1項記載の方法。

【請求項15】

工程（b）で塗布される生体適合性親水性ポリマーが、ポリオキシアルキレンアミン、ポリエチレングリコール、ポリ-HEMA、架橋ポリアクリル酸系ポリマー、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコールよりなる群から選択される、請求項1～12のいずれか1項記載の方法。 10

【請求項16】

工程（b）において、さらなる生物活性化合物、例えばポリクオートが添加される、請求項1記載の方法。

【請求項17】

請求項1～16のいずれか1項の方法により得られる、複合材料。

【請求項18】

生医学的装置、好ましくは、コンタクトレンズ、眼内レンズまたは人工角膜のような眼用装置である、請求項17記載の複合材料。 20

【請求項19】

眼用装置の製造、特にコンタクトレンズ、眼内レンズまたは人工角膜の製造のための、請求項17記載の複合材料の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、物品をコーティングする方法に関し、ここで、コーティングは、基材への接着性、耐久性、柔軟性、親水性、潤滑性、湿潤性、生体適合性および浸透性に関して望ましい特性を有するポリマーを含む。より具体的には、本発明は、物品、例えば生医学的材料または物品、特に長時間装用コンタクトレンズを含むコンタクトレンズをコーティングする方法に関し、ここで、コーティングは少なくとも2種のそれぞれ親水性ポリマー成分からなる。それらの親水性成分の一つは、基材に共有結合するポリマー鎖を含み、一方、第二の親水性ポリマーは、基材の表面あるいはポリマー鎖のいずれにも共有結合していないが、該ポリマー鎖に取り込まれている。 30

【0002】

親水性ポリマーコーティングを「不活性な」疎水性基材上に調製する方法は、先行技術に開示されている。例えば、WO99/57581は、まず最初に、物品の表面に共有結合した光開始剤分子を付与し、改質した表面を重合性マクロモノマーの層でコーティングし、次いでそれを熱処理または照射処理に付して、それによりマクロモノマーをグラフト重合して新規な物品表面を形成することを開示している。物品表面への光開始剤分子の共有結合は、まず、物品表面をプラズマ処理して表面に官能基を付与し、次いで該官能基を官能性光開始剤の共反応性基と反応させることにより形成される。 40

【0003】

驚くべきことに、さらに改善された湿潤性、保水能および生体適合性を有する物品、特にコンタクトレンズのような生医学的装置が、まず最初に、バルク材料表面に共有結合した光開始剤分子を付与し、その後、重合性のエチレン性不飽和基を有しない生体適合性親水性ポリマーの存在下に、バルク材料表面から親水性のエチレン性不飽和マクロモノマーをグラフトし、これにより該生体適合性親水性ポリマーをマクロモノマーの重合により形成されたポリマーマトリックス内に取り込むことにより得られることが、ここに見出された。

【0004】

この方法により、マクロモノマーは、絡み合った生体適合性の親水性ポリマーを有するバルク材料表面上に「ボトル・ブラシ」型のつながれた「毛様」鎖を形成し、それによりマクロモノマーのポリマー鎖とともに一種のセミ相互貫入網目構造(S-IPN)を形成する。

【0005】

従って本発明は、一つの態様において、

(a) 表面にラジカル重合の開始剤部分を共有結合した無機または有機バルク材料を提供し；

(b) 重合性のエチレン性不飽和基を有しない生体適合性親水性ポリマーの存在下に、バルク材料表面から親水性のエチレン性不飽和マクロモノマーをグラフト重合して、それによりマクロモノマーの重合により生成したポリマーマトリックス内に該親水性ポリマーを取り込む、10

工程を含む、材料表面をコーティングする方法に関する。

【0006】

本発明によりコーティングされる好適なバルク材料は、例えば、石英、セラミック、ガラス、ケイ酸塩無機質、シリカゲル、金属、金属酸化物、黒鉛またはガラス状炭素のような炭素材料、天然もしくは合成有機ポリマー、または該材料の積層品、複合材もしくはブレンド、特に多数が公知である、天然または合成有機ポリマーまたは改質バイオポリマーである。ポリマーのいくつかの例は、重付加および重縮合ポリマー(ポリウレタン、エポキシ樹脂、ポリエーテル、ポリエステル、ポリアミドおよびポリイミド)；ビニルポリマー(ポリアクリラート、ポリメタクリラート、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリスチレン、ポリエチレンおよびそのハロゲン化誘導体、ポリ酢酸ビニル、ならびにポリアクリロニトリル)；またはエラストマー(シリコーン、ポリブタジエンおよびポリイソブレン)である。20

【0007】

コーティングされる材料の好ましい群は、生医学的な装置、例えばコンタクトレンズ、特に長時間装用コンタクトレンズの製造に通常、使用されているものであり、それ自体親水性ではない。このような材料は当業者には公知であり、例えば、ポリシロキサン類、ペルフルオロアルキルポリエーテル類、フッ素化ポリ(メタ)アクリラート類若しくは例えば他の重合可能なカルボン酸類から誘導される同等のフッ素化ポリマー類、ポリアルキル(メタ)アクリラート類若しくは他の重合可能なカルボン酸から誘導される同等のアルキルエステルポリマー類、またはフッ素化ポリオレフィン類、例えば、フッ素化エチレン若しくはプロピレン、例えばテトラフルオロエチレン(好ましくは特定のジオキソール類(例えば、ペルフルオロ-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソール)との組み合わせである)を含んでいてもよい。適切なバルク材料の具体例は、例えばロトラフィルコンA(Lotrafilcon A)、ネオホコン(Neofocon)、パシホコン(Pasifocon)、テレホコン(Telefocon)、シラホコン(Silafoco)、フルオロシリホコン(Fluorsilfocon)、パフルホコン(Paflufocon)、エラストフィルコン(Elastofilcon)、フルオロホコン(Fluorofoco)またはテフロンAF(Teflon AF)材料であり、例えばテフロンAF1600またはテフロンAF2400は、約63～73モル%のペルフルオロ-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソールと約37～27モル%のテトラフルオロエチレンとのコポリマーまたは約80～90モル%のペルフルオロ-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソールと約20～10モル%のテトラフルオロエチレンとのコポリマーである。3040

【0008】

コーティングされる好ましい材料のもう一つの群は、結合または架橋部分を介して結合された、少なくとも一つの疎水性セグメントと、少なくとも一つの親水性セグメントとを含む、両親媒性のセグメント化コポリマーである。例は、シリコーンヒドロゲル、例えばPCT出願、WO96/31792およびWO97/49740に開示されたものである。

【0009】

コーティングされる材料の特に好ましい群は、ポリアクリラート、ポリメタクリラート、ポリアクリルアミド、ポリ(N , N - ジメチルアクリルアミド)、ポリメタクリルアミド、ポリ酢酸ビニル、ポリシロキサン、ペルフルオロアルキルポリエーテル、フッ素化ポリアクリラートもしくはメタクリラート、および少なくとも一つの疎水性セグメント、例えばポリシロキサンもしくはペルフルオロアルキルポリエーテルセグメントまたは混合ポリシロキサン / ペルフルオロアルキルポリエーテルセグメントと、少なくとも一つの親水性セグメント、例えばポリオキサゾリン、ポリ(2 - ヒドロキシエチルメタクリラート)、ポリアクリルアミド、ポリ(N , N - ジメチルアクリルアミド)、ポリビニルピロイドンポリアクリル酸もしくはポリメタクリル酸セグメントとを含む、両親媒性のセグメント化コポリマー、またはそれらを構成するモノマーの 2 以上のコポリマー混合物を含む。

10

【 0 0 1 0 】

コーティングされる材料は、腎透析膜、血液貯蔵袋、ペースメーカーード線または管移植片に慣用的に用いられる、いかなる血液接触性材料であってもよい。例えば、その表面を改質しようとする材料は、ポリウレタン、ポリジメチルシロキサン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ダクロン(Dacron (登録商標))、もしくはシラスティック(Silastic (登録商標))タイプのポリマーまたはそれから製造される複合材であつてよい。

【 0 0 1 1 】

コーティングされる材料の形態は、広い限度内で変化してよい。例は、粒子、顆粒、カプセル、纖維、管、薄膜、または膜、好ましくはすべての種類の成型物、例えば、眼用成型物、例えば眼内レンズ、人工角膜、特にコンタクトレンズである。

20

【 0 0 1 2 】

工程(a)による光開始剤の結合は、

(i) まず最初に、バルク材料の表面をプラズマ処理して、表面に反応性基を導入し、その後、該反応性基を共反応性官能基を有する開始剤部分と反応させる、 WO 99 / 57581 に記載の方法に従って、あるいは

(ii) 「不活性な」バルク材料表面と反応しうる第一の高反応性官能基および開始剤部分との更なる共有結合のための第二の官能基を有する或る種の異種二官能性化合物のバルク材料表面での反応により、

達成しうる。

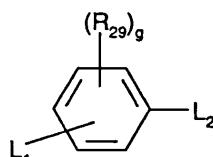
30

【 0 0 1 3 】

前記の異種二官能性化合物は、例えば、式

【 0 0 1 4 】

【 化 1 9 】



(1)

【 0 0 1 5 】

[式中、 R₂₉ は、 C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ、スルホ、ニトロ、トリフルオロメチルまたはハロゲンであり、

g は、 0 ~ 2 の整数であり、

40

L₁ は、カルベンまたはニトレン形成の誘起性プレカーサーとして機能する基であり、

L₂ は、アミノ、 C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、ヒドロキシ、グリシジル、カルボキシもしくはその誘導体、イソシアナトもしくはイソチオシアナト、または式

【 0 0 1 6 】

【 化 2 0 】

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

50

【0017】

(L_2 は、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ヒドロキシ、カルボキシもしくはその誘導体、イソシアナト、イソチオシアナト、-O-グリシジルまたは-O-C(O)-(CH_2)_{h1}- X_2 (ここで、 h_1 は、1~4であり、 X_2 は、カルボキシまたはその誘導体である)であり、

L_3 は、-NH-、-NC₁~C₆-アルキル-、-O-、-C(O)O-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-または-O-C(O)NH-であり；(spacer)は、ヒドロキシで置換されていてもよい、および/または C_1 -アルキルを除いて-O-で中断されていてもよい直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_{200}$ -アルキレンであるか、あるいは $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン-C₁~C₆-アルキレン、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン-C₁~C₂-アルキレン-C₃~C₈-シクロアルキレンまたは $C_1 \sim C_6$ -アルキレン-C₃~C₈-シクロアルキレン-C₁~C₆-アルキレンであり；そして

10

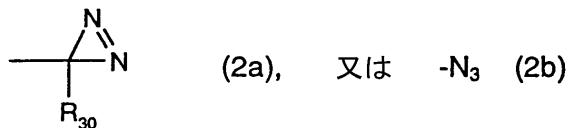
h は、0または1の数である)の化合物である。

【0018】

式(1)中の L_1 は、例えば、式

【0019】

【化21】



20

【0020】

(式中、 R_{30} は、電子吸引性置換基、例えばフッ素化 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、例えば基-C₂F₅または好ましくは基-CF₃である)の基である。

【0021】

R_{29} は、好ましくは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ、アミノまたはスルホである。変数 g は、例えば1または好ましくは0である。

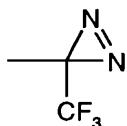
30

【0022】

式(1)の好適な基の一つの群は、 L_1 が、基

【0023】

【化22】



30

【0024】

であり、 g が、0であるものである。式(1)の好適な基のさらなる群は、 L_1 が、基-N₃であり、 g が、1または好ましくは0であるものである。

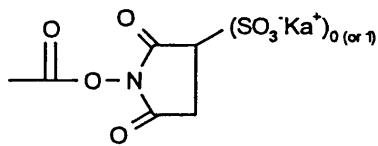
40

【0025】

この出願全体にわたって、カルボキシ誘導体、カルボキシの誘導体等の用語は、例えば、ラクトン、カルボン酸無水物、ハロゲン化物、アミドまたはエステル、例えば-C(O)C₁、-C(O)NH₂、-C(O)C₁~C₆-アルキル、-C(O)-フェニルまたは特に活性化剤、例えばN-ヒドロキシコハク酸イミド(NHS)もしくはスルホ-N-ヒドロキシコハク酸イミドと反応させたカルボキシのような活性化エステルを意味するものと理解されたい。特に好ましいカルボキシ誘導体は、式

【0026】

【化23】



【0027】

(式中、 Ka^+ は、カチオン、例えば Na^+ または K^+ である)の活性化エステルである。

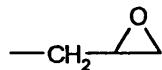
【0028】

グリシジルなる用語は、基

【0029】

【化24】

10



【0030】

を意味する。2価の基 L_3 は、常に、左側の結合はフェニル環に向けられており、右側の結合は(spacer)基に向けられていると理解されたい。

【0031】

本発明の好ましい実施態様によれば、 L_2 は、アミノ、イソシアナト、イソチオシアナト、カルボキシまたはその誘導体であり、特に、アミノ、イソシアナト、カルボキシ、または上記のような活性化カルボン酸エステルである。
20

【0032】

式(1a)中の L_3 は、好ましくは2価の基、-O-、-NH-、-C(O)O-、-C(O)NH-または-NHC(O)NH-であり、そして最も好ましくは基-NH-、-C(O)O-または-C(O)NH-である。 h は、好ましくは数1である。

【0033】

式(1a)中の(spacer)は、好ましくは、場合によりヒドロキシで置換されていてもよい、直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_{24}$ -アルキレンまたは-O-で中断された $C_4 \sim C_{160}$ -アルキレン、より好ましくは $C_1 \sim C_{16}$ -アルキレンまたは-O-で中断された $C_8 \sim C_{160}$ -アルキレン、そして最も好ましくは $C_2 \sim C_{12}$ -アルキレンまたは-(alk)-O- $(C_2 \sim C_{12})_{18 \sim 160}$ -(alk)-であり、ここで、(alk)は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ -アルキレン、好ましくは $C_1 \sim C_4$ -アルキレン、より好ましくは $C_1 \sim C_3$ -アルキレン、そして特に1,2-エチレンである。(spacer)が、シクロアルキレンまたは混合アルキレン/シクロアルキレン基である場合は、 R_{33} に対して下で与えられる意味と好ましい選択が適用される。
30

【0034】

 L_2 は、好ましくはアミノ、イソシアナト、カルボキシ、カルボキシ誘導体、または基-O-C(O)-(CH₂)₂-X₂であり、ここで、X₂は、カルボキシまたはその誘導体である。 L_2 の特に好ましい意味は、アミノ、カルボキシおよび上記の活性化カルボン酸エステルである。
40

【0035】

本発明のさらに好ましい実施態様は、 L_2 が、式(1a)の基であり、 L_3 が、-NH-、-C(O)O-または-C(O)NH-であり、 h が、1であり、(spacer)が、直鎖状の $C_2 \sim C_{12}$ -アルキレンまたは-(C₂~C₃-アルキレン)-O-(CH₂CH₂O)₁₈~₁₆₀-(C₂~C₃-アルキレン)-であり、そして L_2 が、カルボキシ、カルボキシ誘導体または基-O-C(O)-(CH₂)₂-X₂(ここで、X₂は、カルボキシまたは上記の活性化カルボン酸エステルである)である、

式(1)の化合物の使用に関する。

【0036】

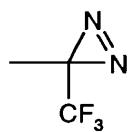
好ましくは、 L_1 は、式

40

50

【0037】

【化25】



【0038】

の基であり、 g は、0であり、そして L_2 は、カルボキシ、カルボキシ誘導体、または上の式(1a)の基(式中、上で与えられる意味と好ましい選択が適用される)である。

【0039】

もう一つ的好ましい実施態様によれば、 L_1 は、基-N₃であり、 g は、1または好ましくは0であり、R₂₉は、メチル、メトキシ、ヒドロキシまたはニトロであり、そして L_2 は、アミノ、カルボキシ、カルボキシ誘導体、イソシアナト、イソチオシアナトまたは上の式(1a)の基(式中、上で与えられる意味と好ましい選択が適用される)、特にアミノである。

【0040】

式(1)の化合物は、それ自体は公知である方法に従って、材料表面に塗布してよい。例えば、バルク材料を、式(1)の化合物の溶液に浸漬するか、または式(1)の化合物の層を、最初に、改質されるバルク材料表面に、例えば浸漬、吹付け、印刷、展着、注入、ロール掛け、スピンドルティングまたは真空蒸着(浸漬または吹付けが好ましい)によって沈着させる。最も好ましくは、式(1)の1種以上の異なる化合物を含む溶液を、乾燥していてもよいが、好ましくは湿った、バルク材料表面に吹付ける。式(1)の化合物は、1サイクルあるいは繰返しサイクルで材料表面に塗布してよい。

【0041】

式(1)の化合物の溶媒として有用な適切な溶媒は、例えば、水、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールのようなC₁~C₄-アルカノール、アセトニトリルのようなニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、アルカノール、THFなどを含む水溶液、ケトン、例えばアセトンもしくはメチルエチルケトン、そしてまた炭化水素、例えば、塩化メチレンもしくはクロロホルムのようなハロゲン化炭化水素である。吹付け溶液中の式(1)の化合物の濃度は、用いられる特定の化合物に依存するが、一般的には、0.1~100g/1、好ましくは0.5~50g/1、より好ましくは0.5~25g/1、特に1~10g/1の範囲である。

【0042】

次いで、バルク材料表面への式(1)の化合物の固定は、例えば、照射、特にUVまたは可視光による照射によって開始してよい。照射に適する光源は、当業者には公知であり、例えば、水銀灯、高圧水銀灯、キセノンランプ、炭素アーク灯または日光を含む。増感剤を用いて、照射波長をシフトさせてよい。加えて、適切なフィルターを用いて、照射を特定の波長範囲に限定してよい。好ましくは、予め式(1)の化合物を塗布しておいたバルク材料表面を、250nm以上、好ましくは300nm以上の波長の光で照射する。照射の時間は、決定的に重要ではないが、通常、30分以下、好ましくは10秒~10分、より好ましくは15秒~5分、特に好ましくは20秒~1分の範囲である。周囲条件下または不活性気体の雰囲気中で照射を実施するのが好都合である。固定反応の後、共有結合ではなく結合したすべての化合物を、例えば、適切な溶媒、例えば水、C₁~C₄-アルカノール、水/C₁~C₄-アルカノール混合物、またはアセトニトリルによる処理、例えば抽出によって除去することができる。

【0043】

材料表面上の官能性基L₂の所望の濃度に応じて、上に概説した方法のサイクル、すなわち、(i)式(1)の化合物との表面の接触、すなわち吹付けまたは浸漬、および(ii)例えば照射による、表面への式(1)の化合物の固定を、1回、または好ましくは数回実施してよい。例えば、1~100回、好ましくは1~50回、特に5~25回、式(1)

10

20

30

40

50

の1種以上の化合物の異なる層を、材料表面に加え、固定させる。

【0044】

工程(a)の重合開始剤は、典型的には、エチレン性不飽和化合物のラジカル重合を開始するものである。ラジカル重合は、熱的に、または好ましくは、照射により誘起しうる。

【0045】

熱的な重合の開始剤は、特に、ペルオキシド、ヒドロペルオキシド、過硫酸またはアゾ基のような開始剤部分とさらに、例えば上記のようにあるいはWO 99/57581に開示されたように得られる改質されたバルク材料表面の官能性基 L_2 と共に反応性である官能基とを有する官能性開始剤である。 L_2 と共に反応性である好適な官能基は、例えば、カルボキシ、アミノ、ヒドロキシ、エポキシまたはイソシアナト基である。

10

【0046】

照射・誘起重合の開始剤は、特に、光開始剤部分とさらに、工程(i)に従うプラズマ処理によりバルク材料表面に導入された官能性基と共に反応性であるか、あるいは工程(ii)に従って改質されたバルク材料表面の官能性基 L_2 と共に反応性である官能基とを有する官能性光開始剤である。光開始剤部分は、異なる型、例えばチオキサントン型および好ましくはベンゾイン型に属しうる。 L_2 と共に反応性である好適な官能基は、例えば、カルボキシ、アミノ、ヒドロキシ、エポキシまたはイソシアナト基である。

【0047】

本発明に用いられる好ましい重合開始剤は、米国特許第5,527,925号明細書に開示された式(I)および(Ia)の光開始剤、PCT出願WO 96/20919に開示された式(I)のそれ、またはEP-A-0281941に記載された式IIa～IIyおよびIIIg、特に式IIb、IIi、IIm、IIn、IIp、IIr、IIs、IIxおよびIIIgを含む式IIおよびIIIのそれである。

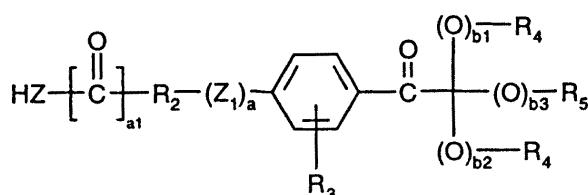
20

【0048】

重合開始剤部分は、好ましくは、式

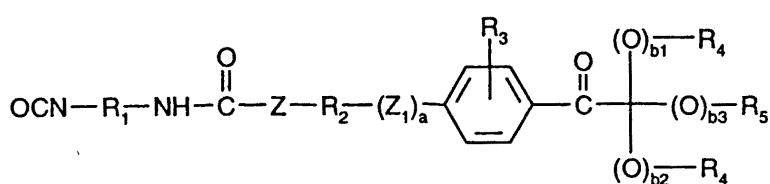
【0049】

【化26】

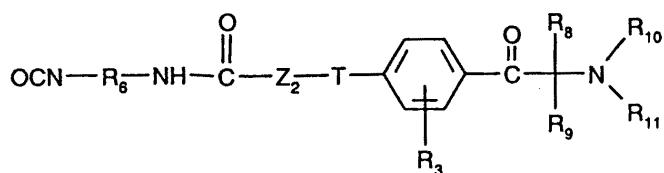


(3a),

30



(3b), 又は



(3c)

40

【0050】

[式中、 b_1 および b_2 は、各々0であり、 Z および Z_1 は、2価の-O-であり、 b_3 は、0または1であり； R_4 は、メチルまたはフェニルであるか、または双方の基 R_4 は、一緒になってペンタメチレンであり； R_5 は、メチルまたはHであり； R_3 は、水素であり； a は、1でありそして R_2 は、エチレンであるか、あるいは a は、0でありそして R_2 は、

50

直接結合であり； a_1 は0または1であり；そして R_1 は、分枝状の $C_6 \sim C_{10}$ -アルキレン、フェニレンまたは1~3個のメチル基で置換されたフェニレン、ベンジレンまたは1~3個のメチル基で置換されたベンジレン、シクロヘキシレンまたは1~3個のメチル基で置換されたシクロヘキシレン、シクロヘキシリル- $C H_2$ -または1~3個のメチル基で置換されたシクロヘキシリル- $C H_2$ -であり。

T は、2価の-O-であり； Z_2 は、-O-($C H_2$) y -（ここで、 y は1~4の整数であり、その末端 $C H_2$ 基は、式(3c)中の隣接する T に結合している）であり； R_3 は、Hであり； R_8 は、メチル、アリル、トリルメチルまたはベンジルであり、 R_9 は、メチル、エチル、ベンジルまたはフェニルであるか、あるいは R_8 と R_9 は一緒にになってペントメチレンであり、 R_{10} および R_{11} は、各々他と独立に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、または R_{10} と R_{11} は、一緒にになって- $C H_2 C H_2 O C H_2 C H_2$ -であり； R_6 は、分枝状の $C_6 \sim C_{10}$ -アルキレン、フェニレンまたは1~3個のメチル基で置換されたフェニレン、ベンジレンまたは1~3個のメチル基で置換されたベンジレン、シクロヘキシレンまたは1~3個のメチル基で置換されたシクロヘキシレン、シクロヘキシリル- $C H_2$ -または1~3個のメチル基で置換されたシクロヘキシリル- $C H_2$ -である]の官能性光開始剤から誘導される。

10

20

30

【0051】

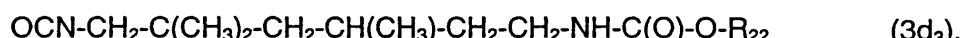
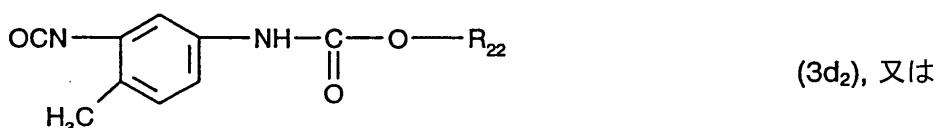
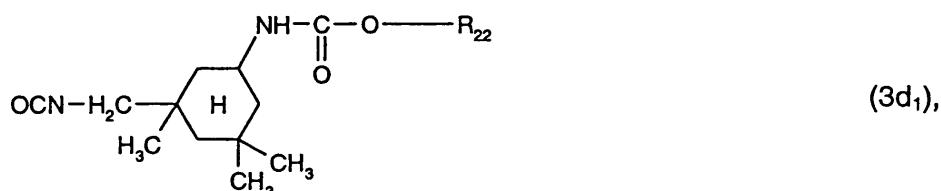
式(3a)および(3b)の光開始剤が特に好ましい。

【0052】

特に好ましい官能性光開始剤のいくつかの例は、式

【0053】

【化27】

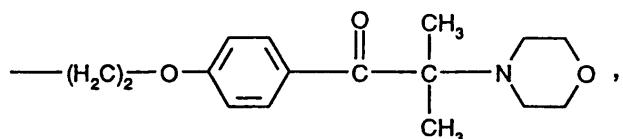
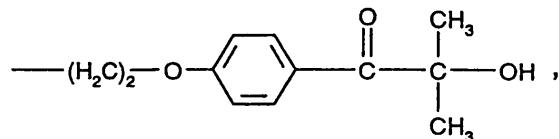


【0054】

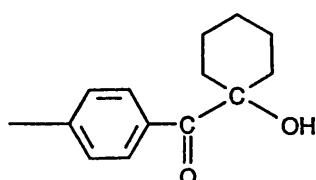
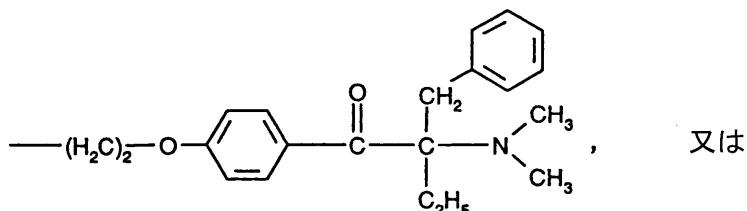
(式中、 R_{22} は、基

【0055】

【化28】



10



20

【0056】

である)の化合物である。

【0057】

カルボキシ、カルボキシ誘導体、イソシアナトまたはイソチオシアナト基 L_2 を有する式(1)の化合物から誘導された材料表面上の基とアミノまたはヒドロキシ基を有する官能性重合開始剤との反応、あるいはその逆の反応は、この技術分野で周知であり、有機化学の教科書に記載されているように行いうる。例えば、 L_2 が、イソシアナトまたはイソチオシアナト基である式(1)の化合物から誘導された基とアミノまたはヒドロキシ官能化重合開始剤との反応、あるいはその逆の、アミノまたはヒドロキシ基 L_2 とイソシアナトまたはイソチオシアナト官能化重合開始剤との反応は、場合によりハロゲン化されていてもよい炭化水素、例えば石油エーテル、メチルシクロヘキサン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン等、またはエーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、または DMSO、DMA、N-メチルピロリドンもしくはさらに低級アルコールのようなより極性の溶媒等の不活性有機溶媒中で、0~100、好ましくは0~50、特に好ましくは室温の温度で、場合により触媒、例えばトリエチルアミンもしくはトリ-n-ブチルアミンのような三級アミン、1,4-ジアザビシクロオクタン、またはジラウリン酸ジブチルスズもしくはジオクタノン酸ジブチルスズのようなスズ化合物の存在下に行いうる。上記の反応を不活性雰囲気下、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下に行うことが有利である。

【0058】

材料表面の基が、カルボキシ基 L_2 を有する式(1)の化合物から誘導された場合には、カルボキシリル基とアミノまたはヒドロキシ基官能化光開始剤との反応、あるいはその逆の、アミノまたはヒドロキシ基 L_2 とカルボキシ官能化重合開始剤との反応は、エステルまたはアミド生成に慣用の条件下、例えば非プロトン性媒体中で、ほぼ室温~約100の温度で行いうる。エステル化またはアミド化反応を活性化剤、例えば N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(NHS)、スルホ-N-ヒドロキシコハク酸イミドまたは N,N-ジシクロヘキ

30

40

50

シルカルボジイミド（DCC）の存在下にか、あるいはo-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートのようなo-（ベンゾトリアゾール）-ウロニウムの存在下に行なうことがさらに好ましい。最も好ましくは、カルボキシ基L₂を、上記の活性化剤を用いて前もって活性化エステルに変換し、そして活性化エステルを次いで表面のヒドロキシまたは好ましくはアミノ基と反応させる。

【0059】

本発明の好ましい実施態様によれば、L₂は、反応性基として、アミノ、アルキルアミノまたはヒドロキシ、特にアミノを含み、そして重合開始剤の共反応性基は、イソシアナト基である。この実施態様の好ましい重合開始剤は、上記の式（3b）、（3c）、（3d₁）、（3d₂）または（3d₃）の光開始剤である。10

【0060】

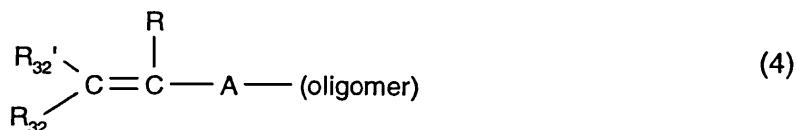
本発明のもう一つの好ましい実施態様によれば、L₂は、反応性基として、カルボキシ、カルボキシ誘導体、イソシアナトまたはイソチオシアナトを含み、そして重合開始剤の共反応性基は、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはチオール基、特にアミノ基である。この実施態様の好ましい重合開始剤は、上記の式（3a）の光開始剤である。

【0061】

本発明の方法の工程（b）に記載のバルク材料表面からのグラフト重合のための親水性のエチレン性不飽和マクロモノマーは、例えば、WO 99/57581より公知である。好適なマクロモノマーは、例えば、式20

【0062】

【化29】



【0063】

[式中、R₃₂は、水素、C₁～C₆-アルキルまたは基-COO-Rであり；R、R'およびR₃₂'は、各々他と独立に、水素またはC₁～C₆-アルキルであり；Aは、直接結合または式30

【0064】

【化30】

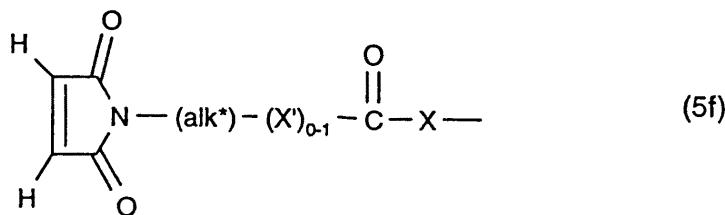
-C(O)-(A ₁) _n -X-	(5a)もしくは
-(A ₂) _m -NH-C(O)-X-	(5b);もしくは
-(A ₂) _m -X-C(O)-	(5c);もしくは
-C(O)-NH-C(O)-X-	(5d);もしくは
-C(O)-X ₁ -(alk [*])-X-C(O)-	(5e);

【0065】

の基であるか、あるいはAとR₃₂は、隣接する二重結合と一緒にになって、式40

【0066】

【化31】



【0067】

の基であり、

A_1 は、非置換またはヒドロキシで置換された $-O-C_2 \sim C_{12}-$ アルキレンであるか、あるいは $-O-C_2 \sim C_{12}-$ アルキレン $-NH-C(O)-$ または $-O-C_2 \sim C_{12}-$ アルキレン $-O-C(O)-NH-R_{33}-NH-C(O)-$ または $-NH-(Alk^*)-C(O)-$ (ここで、 (Alk^*) は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキレンであり、 R_{33} は、直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_{18}$ -アルキレンあるいは非置換または $C_1 \sim C_4$ -アルキルもしくは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ置換 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーレン、 $C_7 \sim C_{18}$ -アラルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーレン $-C_1 \sim C_2$ -アルキレン $-C_6 \sim C_{10}$ -アリーレン、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン $-C_1 \sim C_6$ -アルキレン、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン $-C_1 \sim C_2$ -アルキレン $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレンまたは $C_1 \sim C_6$ -アルキレン $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキレン $-C_1 \sim C_6$ -アルキレンである)であり；

A_2 は、 $C_1 \sim C_8$ -アルキレン；フェニレンまたはベンジレンであり；

m および n は、各々他と独立に、0または1の数であり；

X 、 X_1 および X_2 は、各々他と独立に、2価の基 $-O-$ または $-NR-$ (ここで、 R は、水素または $C_1 \sim C_6$ -アルキルである)であり；

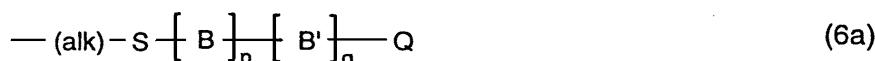
(alk^*) は、 $C_2 \sim C_{12}$ -アルキレンであり；

そして、 $(oligomer)$ は、

(i) 式

【0068】

【化32】



30

【0069】

(式中、 (alk) は、 $C_2 \sim C_{12}$ -アルキレンであり、

Q は、重合連鎖反応停止剤として作用するのに適した1価の基であり、

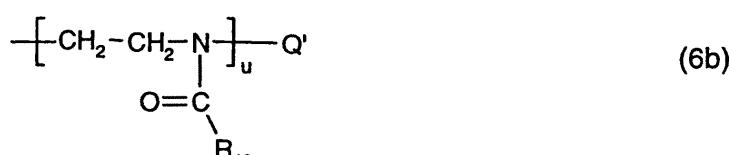
p および q は、各々他と独立に、0~350の整数であり、($p+q$)の合計は、2~350の整数であり、

そして、 B および B' は、各々他と独立に、ビニル性二重結合を単結合で置換することにより共重合性ビニルモノマーから誘導しうる1,2-エチレンであり、基 B および B' の少なくとも一つは親水性置換基で置換されている)のテロマーの基；あるいは

(ii) 式

【0070】

【化33】



40

【0071】

(式中、 R_{19} は、水素または非置換もしくはヒドロキシ置換 $C_1 \sim C_{12}$ -アルキルであり、

u は、2~250の整数であり、そして Q' は、重合開始剤の基である)のオリゴマー

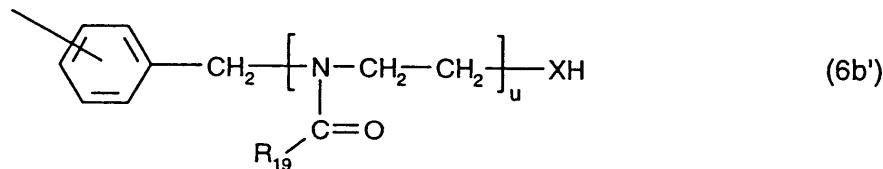
50

の基；あるいは

(iii) 式

【0072】

【化34】



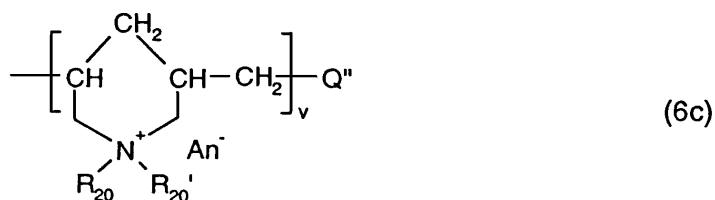
【0073】

(式中、 R_{19} 、 X および u は、上で定義したとおりである)の基；あるいは

(iv) 式

【0074】

【化35】



【0075】

(R_{20} および R_{20}' は、互いに独立に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルであり、 An^- は、アニオンであり、 v は、2~250の整数であり、そして Q' は、重合連鎖反応停止剤として作用するのに適した1価の基である)のオリゴマーの基；あるいは

(v) 式

【0076】

【化36】

$-(\text{CHR}_{21}-\text{C}(\text{O})-\text{NH})_t\text{-CHR}_{21}-\text{COOH}$ (6d) または

$-\text{CHR}_{21}-(\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CHR}_{21})_t\text{-NH}_2$ (6d')

20

30

【0077】

(式中、 R_{21} は、水素あるいは非置換またはヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、フェニル、o-、m-もしくはp-ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、インドリルまたは基-NH-C(=NH)-NH₂で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルであり、そして t は、2~250の整数である)のオリゴペプチドの基、あるいはプロリンまたはヒドロキシプロリンをベースとするオリゴペプチドの基；あるいは

(vi) 式

【0078】

【化37】

40

$-(\text{alk}''-\text{O})_z\text{-}[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]_r\text{-}[\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}]_s\text{-R}_{34}$ (6e)

【0079】

(式中、 R_{34} は、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$ -アルキルであり、(alk^{**})は、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ -アルキレンであり、 z は、0または1であり、 r および s は、各々独立に、0~250の整数であり、そして($r+s$)の合計は、2~250である)のポリアルキレンオキシドの基；あるいは

(vii) オリゴ糖の基；

を意味し、

ただし、

50

(oligomer) が式(6a)の基である場合、Aは直接結合ではなく；
 (oligomer) が式(6b)、(6c)、(6d)もしくは(6e)であるか、またはオリゴ糖の基である場合、Aは式(5a)、(5b)もしくは(5d)の基であるか、またはAおよびR₃₂は、隣接する二重結合と一緒にになって、式(5f)の基であり；
 (oligomer) が式(6b)の基である場合、Aは直接結合であり；そして
 (oligomer) が式(6d)の基である場合、Aは式(5c)または(5e)の基である]のものである。

【0080】

下記の好ましい選択が、式(4)のマクロモノマーの定義中に含まれる変数に適用される。
10

Rは、好ましくは水素またはC₁～C₄-アルキル、より好ましくは水素またはC₁～C₂-アルキル、特に好ましくは水素である。

R₃₂は、好ましくは水素、メチルまたはカルボキシ、特に好ましくは水素である。

Rは、好ましくは水素またはメチルである。

Xは、好ましくは2価の基-O-または-NH-である。(oligomer)が式(6a)；(6c)または(6d)の基である場合、Xは特に好ましくは基-NH-であり、(oligomer)が式(6b)または(6e)の基であるか、あるいはオリゴ糖の基である場合、特に好ましくは基-O-である。Xは、好ましくは-O-または-NH-、より好ましくは-NH-である。X₁は、好ましくは-O-または-NH-である。

【0081】

基R₃₃は、対称構造または、好ましくは非対称構造を有する。R₃₃は、好ましくは直鎖状または分枝状のC₆～C₁₀-アルキレン；各々、非置換または1～3個のメチル基でシクロヘキシリル部分が置換されたシクロヘキサン-メチレンまたはシクロヘキサン-メチレン-シクロヘキサン；あるいは各々、非置換またはメチル基でフェニル部分が置換されたフェニレンまたはフェニレン-メチレン-フェニレンである。2価の基R₃₃は、好ましくはジイソシアナートから、最も好ましくはイソホロンジイソシアナート(IPDI)、トリイレン-2,4-ジイソシアナート(TDI)、4,4'-メチレンビス(シクロヘキシリイソシアナート)、1,6-ジイソシアナト-2,2,4-トリメチル-n-ヘキサン(TMDI)、メチレンビス(フェニルイソシアナート)、メチレンビス(シクロヘキシリ-4-イソシアナート)およびヘキサメチレンジイソシアナート(HMDI)の群より選択されるジイソシアナートから誘導される。
20

【0082】

A₁の好ましい意味は、非置換またはヒドロキシで置換された-O-C₂～C₈-アルキレンあるいは-O-C₂～C₆-アルキレン-NH-C(O)-、特に-O-(CH₂)₂₋₄-、-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-または基-O-(CH₂)₂₋₄-NH-C(O)-である。A₁の特に好ましい意味は、基-O-(CH₂)₂₋₄-NH-C(O)-である。
30

【0083】

A₂は、好ましくはC₁～C₆-アルキレン、フェニレンまたはベンジレン、より好ましくはC₁～C₄-アルキレン、さらにより好ましくはC₁～C₂-アルキレンである。
40

nは、0または好ましくは1の整数である。mは、好ましくは1の整数である。

R₃₂は、好ましくは水素またはメチル、特に好ましくは水素である。

(oligomer)が式(6a)、(6b)、(6c)、(6d)もしくは(6e)の基であるかまたはオリゴ糖の基である場合、Aは好ましくは式(5a)もしくは(5b)の基であり、特に好ましくは式(5a)の基であり、式中、上で与えられた意味および好ましい選択はそれらに含まれる変数に適用される。

本発明による親水性マクロモノマーの好ましい群は、Rが、水素またはメチルであり、R₃₂が、水素、メチルまたはカルボキシであり、R₃₂が、水素であり、Aが、式(5a)または(5b)の基であり、そして(oligomer)が、式(6a)、(6b)、(6c)、(6d)もしくは(6e)の基であるかまたはオリゴ糖の基である、上記の式(4)の化
50

合物を含む。親水性マクロモノマーのさらにより好ましい群は、Rが、水素またはメチルであり、R₃₂およびR₃₂^{*}が、各々、水素であり、Aが、式(5a)の基であり、そして(oligomer)が、式(6a)の基である、上記の式(4)の化合物を含む。好ましいマクロモノマーのさらなる群は、Aが、上記の式(5e)の基でありそして(oligomer)が、式(6a)の基である、式(4)の化合物を含む。

【0084】

(Alk^{*})は、好ましくはメチレン、エチレンまたは1,1-ジメチル-メチレン、特に基-C₂H₂-または-C(C₂H₃)₂-である。

【0085】

(alk)および(alk^{*})は、各々独立に、好ましくはC₂~C₈-アルキレン、より好ましくはC₂~C₆-アルキレン、さらにより好ましくはC₂~C₄-アルキレン、特に好ましくは1,2-エチレンである。アルキレン基(alk)および(alk^{*})は、分枝状または好ましくは直鎖状のアルキレン基であってもよい。10

【0086】

Qは、例えば水素である。

【0087】

(p+q)の合計は、好ましくは2~150、より好ましくは5~100、さらにより好ましくは5~75、特に好ましくは10~50の整数である。本発明の好ましい実施態様においては、qは、0であり、そしてpは、2~250、好ましくは2~150、より好ましくは5~100、さらにより好ましくは5~75、特に好ましくは10~50の整数である。20

【0088】

基BまたはB^{*}の好適な親水性置換基は、WO99/57581の16~24頁に記載のものである。

【0089】

BまたはB^{*}の好ましい非イオン性置換基の群は、非置換または-OHもしくは-NR₂₃R₂₃(式中、R₂₃およびR₂₃^{*}は、各々他と独立に、水素またはC₁~C₂-アルキルである)で置換されたC₁~C₂-アルキル；基-COOY(式中、Yは、C₁~C₄-アルキル；-OH、-NR₂₃R₂₃(式中、R₂₃およびR₂₃^{*}は、各々他と独立に、水素またはC₁~C₂-アルキルである)で置換されたC₂~C₄-アルキルであるか、またはYは、基-C₂~C₄-アルキレン-NH-C(O)-O-G(式中、-O-Gは、糖の基である)である]；基-C(O)-NY₁Y₂(式中、Y₁およびY₂は、各々他と独立に、水素または非置換もしくはヒドロキシで置換されたC₁~C₆-アルキル、あるいはY₁とY₂は一緒になって隣接するN-原子とともに、さらなるヘテロ原子を有しないまたは1個のさらなるN-もしくはO-原子を有するヘテロ6員環を形成する]；基-OY₃(式中、Y₃は水素、非置換または-NH₂もしくは-N(C₁~C₂-アルキル)₂で置換されたC₁~C₄-アルキルであるか、あるいは基-C(O)C₁~C₂-アルキルである]；あるいは1個のN-原子およびそれに加えてさらなるヘテロ原子を有しないかまたはさらにN-、O-もしくはS-ヘテロ原子を有する5~6員のヘテロ芳香族もしくはヘテロ脂肪族基、または5~7員環ラクタムを含む。30

【0090】

BまたはB^{*}のより好ましい非イオン性置換基の群は、基-COOY(式中、Yは、C₁~C₂-アルキル、またはヒドロキシ、アミノもしくはN,N-ジ-C₁~C₂-アルキルアミノで置換されたC₂~C₃-アルキルであるか、または基-C₂~C₄-アルキレン-NH-C(O)-O-G(式中、-O-Gは、トレハロースの基である)である]；基-C(O)-NY₁Y₂(式中、Y₁およびY₂は、各々他と独立に、水素または非置換もしくはヒドロキシで置換されたC₁~C₄-アルキル、あるいはY₁およびY₂が、一緒になって隣接するN-原子とともに、N-C₁~C₂-アルキルピペリジノまたはモルホリノ環を形成する]；あるいは、N-ピロリドニル、2-または4-ピリジニル、2-メチルピリジン-5-イル、2-、3-または4-ヒドロキスピリジニル、N--カプロラクタミル、40

10

30

40

50

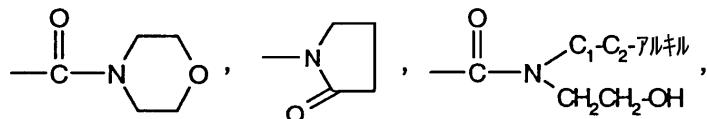
N - イミダゾリル、2 - メチルイミダゾール - 1 - イル、N - モルホリニルおよび4 - N - メチルピペラジン - 1 - イルよりなる群から選択されるヘテロ環基を含む。

【0091】

B または B の非イオン性置換基の特に好ましい群は、基 - CONH₂、- CON(CH₃)₂、

【0092】

【化38】



10

【0093】

- CONH - (CH₂)₂ - OH、- COO - (CH₂)₂ - NH(CH₃)₂、および - COO(CH₂)₂₋₄ - NHCO(O) - O - G (式中、- O - G は、トレハロースの基である) を含む。

【0094】

B または B の特に好ましいアニオン性置換基は、- COOH、- SO₃H、o -、m - もしくは p - スルホフェニル、o -、m - もしくは p - スルホメチルフェニルまたは基 - CONY₅Y₆ (式中、Y₅ は、スルホで置換された C₂ ~ C₄ - アルキルであり、Y₆ は、水素である) である。 20

【0095】

B または B の特に好ましいカチオン性置換基は、基 - C(O)OY₇ (式中、Y₇ は、- N(C₁ ~ C₂ - アルキル)₃⁺ An⁻ で置換され、さらにヒドロキシで置換された C₂ ~ C₄ - アルキルであり、そして An⁻ は、アニオンである) であり、例えば基 - C(O)O - CH₂ - CH(OH) - CH₂ - N(CH₃)₃⁺ An⁻ である。

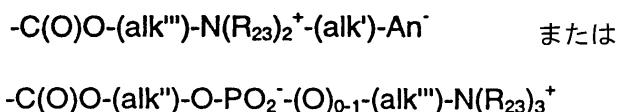
【0096】

双性イオン性置換基 - R₂₄ - Zw の好ましい基は、式

【0097】

【化39】

30



【0098】

(式中、R₂₃ は、水素または C₁ ~ C₆ - アルキルであり； An⁻ は、アニオン基 - COO⁻、- SO₃⁻、- OSO₃⁻ または - PO₃H⁻、好ましくは - COO⁻ または - SO₃⁻、そして最も好ましくは - SO₃⁻ であり、 alk は、C₁ ~ C₁₂ - アルキレンであり、(alk) は、非置換または基 - OY₈ (式中、Y₈ は、水素またはカルボン酸のアシル基である) で置換された C₂ ~ C₂₄ - アルキレンであり、そして (alk) は、C₂ ~ C₈ - アルキレンである) である。 40

【0099】

(alk) は、好ましくは C₂ ~ C₈ - アルキレン、より好ましくは C₂ ~ C₆ - アルキレン、そして最も好ましくは C₂ ~ C₄ - アルキレンである。(alk) は、各々の場合で、非置換またはヒドロキシもしくは基 - OY₈ で置換された、好ましくは C₂ ~ C₁₂ - アルキレン、より好ましくは C₂ ~ C₆ - アルキレンそして特に好ましくは C₂ ~ C₃ - アルキレンである。(alk) は、好ましくは C₂ ~ C₄ - アルキレン、そしてより好ましくは C₂ ~ C₃ - アルキレンである。R₂₃ は、水素または C₁ ~ C₄ - アルキル、より好ましくはメチルまたはエチル、そして特に好ましくはメチルである。B または B の好ましい双性イオン性置換基は、式

50

- C (O) O - C H₂ - C H (O Y₈) - C H₂ - O - P O₂⁻ - (C H₂)₂ - N (C H₃)₃⁺
(式中、Y₈は、水素または高級脂肪酸のアシル基である)を有する。

【0100】

Bは、例えば式

【0101】

【化40】



10

【0102】

[式中、R₂₅は、水素またはC₁～C₄-アルキル、好ましくは水素またはメチルであり；R₂₆は、上で与えられた意味と好ましい選択が適用される、親水性置換基であり；R₂₇は、C₁～C₄-アルキル、フェニルまたは基-C(O)OY₉(式中、Y₉は、水素または非置換もしくはヒドロキシ置換C₁～C₄-アルキルである)であり；そしてR₂₈は、基-C(O)Y₉または-C H₂-C(O)OY₉(式中、Y₉は、独立にY₉の意味を有する)である]の基を意味する。

【0103】

R₂₇は、好ましくはC₁～C₂-アルキル、フェニルまたは基-C(O)OY₉である。R₂₈は、好ましくは基-C(O)OY₉または-C H₂-C(O)OY₉(式中、Y₉およびY₉は、各々他と独立に、水素、C₁～C₂-アルキルまたはヒドロキシ-C₁～C₂-アルキルである)である。本発明の特に好ましい-C H R₂₇-C H R₂₈-単位は、R₂₇が、メチルまたは基-C(O)OY₉であり、R₂₈が基-C(O)OY₉または-C H₂-C(O)OY₉(式中、Y₉およびY₉は、各々水素、C₁～C₂-アルキルまたはヒドロキシ-C₁～C₂-アルキルである)であるものである。

【0104】

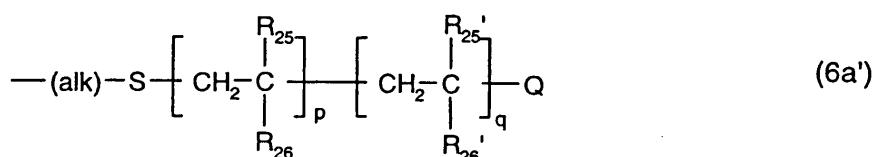
Bは、独立に、Bに対して上で与えられた意味の一つを有しうる。

【0105】

(oligomer)が式(6a)の基である場合、基-(alk)-S-[B]_p-[B]_q-Qは、好ましくは式

【0106】

【化41】



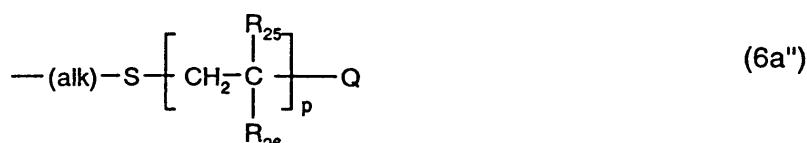
30

【0107】

そしてさらにより好ましくは、式

【0108】

【化42】



40

【0109】

(式中、R₂₅、R₂₆、Q、pおよびqについて、上で与えられた意味と好ましい選択が適

50

用され、 R_{25} については、先に R_{25} について与えられた意味と好ましい選択が適用され、そして R_{26} については、先に R_{26} について与えられた意味と好ましい選択が適用される)

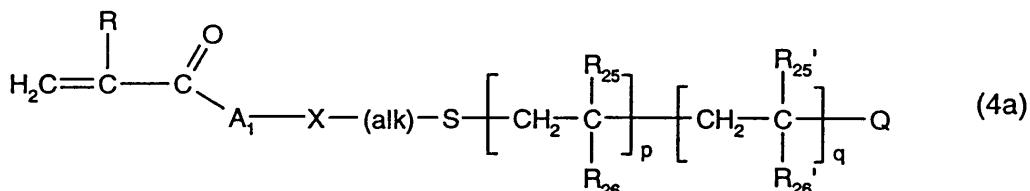
の基を表す。

【0 1 1 0】

本発明の工程(b)に従う好適な親水性マクロモノマーの好ましい群は、式

【0 1 1 1】

【化4 3】



【0 1 1 2】

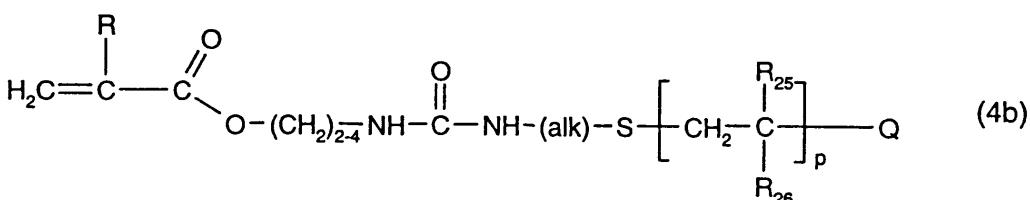
(式中、Rは、水素またはメチルであり、 A_1 は、-O- $(CH_2)_{2-4}$ -、-O-CH₂-CH(OH)-CH₂-または基-O- $(CH_2)_{2-4}$ -NH-C(O)-であり、Xは、-O-または-NH-であり、(alk)は、 $C_2 \sim C_4$ -アルキレンであり、Qは、重合連鎖反応停止剤として作用するのに適した1価の基であり、pは、5~50の整数であり、 R_{25} および R_{25}' は、各々他と独立に、水素またはメチルであり、そして R_{26} および R_{26}' については、各々独立に上で与えられた意味と好ましい選択が適用される)の化合物を含む。

【0 1 1 3】

本発明の特に好ましい実施態様は、式

【0 1 1 4】

【化4 4】

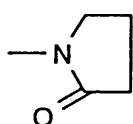


【0 1 1 5】

(式中、R、 R_{25} 、 R_{26} 、Q、(alk)およびpについては、上で与えられた意味と好ましい選択が適用される)の親水性マクロモノマーに関する。親水性マクロモノマーの特に好ましい群は、Rが、水素またはメチルであり、(alk)が、 $C_2 \sim C_4$ -アルキレンであり、 R_{25} が、水素またはメチルであり、pが、5~50の整数であり、Qが、先に定義されたとおりであり、そして R_{26} については、上で与えられた意味と好ましい選択が適用され；特にこの実施態様の R_{26} は、基-CO NH₂、-CON(CH₃)₂または

【0 1 1 6】

【化4 5】



【0 1 1 7】

である、上記式(4b)の化合物である。

【0 1 1 8】

(oligomer)が式(6b)の基(ii)である場合、式(6b)中のQは、例えば $C_1 \sim C_{12}$ -アルキル、フェニルまたはベンジル、好ましくは $C_1 \sim C_2$ -アルキルまたはベンジ

40

30

50

ル、そして特にメチルである。R₁₉は、好ましくは非置換またはヒドロキシ置換C₁～C₄-アルキル、そして特にメチルである。uは、好ましくは2～150、より好ましくは5～100、さらにより好ましくは5～75、そして特に好ましくは10～50の整数である。

【0119】

(oligomer)が式(6b)の基である場合、それに含まれている変数R₁₉およびuについて、上で与えられた意味と好ましい選択が適用される。式(6b)中のXは、好ましくはヒドロキシまたはアミノである。

【0120】

(oligomer)が式(6c)の基(iv)を表す場合、R₂₀およびR₂₀'は、各々好ましくは、エチルまたは特にメチルであり；vは、好ましくは2～150、より好ましくは5～100、さらにより好ましくは5～75、そして特に好ましくは10～50の整数であり；Q⁻は、例えば水素であり；A n⁻は、先に定義されたとおりである。

【0121】

(oligomer)が式(6d)または(6d')のオリゴペプチドの基(v)を表す場合、R₂₁は、例えば水素、メチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-カルボキシエチル、イソプロピル、n-sec-もしくはiso-ブチル、4-アミノ-n-ブチル、ベンジル、p-ヒドロキシベンジル、イミダゾリルメチル、インドリルメチルまたは基-(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂である。tは、好ましくは2～150、より好ましくは5～100、さらにより好ましくは5～75、そして特に好ましくは10～50の整数である。

【0122】

(oligomer)が式(6e)の基(vi)を表す場合、R₃₄は、好ましくは水素またはC₁～C₁₈-アルキル、より好ましくは水素またはC₁～C₁₂-アルキル、さらにより好ましくは水素、メチルまたはエチル、そして特に好ましくは水素またはメチルである。(alk^{**})は、好ましくはC₂～C₃-アルキレン基である。zは、好ましくは0である。rおよびsは、各々独立に、好ましくは0～100の整数であり、ここで(r+s)の合計は5～100である。rおよびsは、各々独立に、より好ましくは0～50の整数であり、ここで(r+s)の合計は8～50である。ポリオキシアルキレン基(オリゴマー)の特に好ましい実施態様において、rは、8～50、とくに9～25の整数であり、そしてsは、0である。

【0123】

オリゴ糖の基としての(oligomer)(vii)は、例えば、バイオポリマーからのフラグメントを含む炭水化物を包含する二糖または多糖であってよい。例は、シクロデキストリン、トレハロース、セロビオース、マルトトリオース、マルトヘキサオース、キトヘキサオースもしくは澱粉の基、ヒアルロン酸、脱アセチル化ヒアルロン酸、キトサン、アガロース、キチン50、アミロース、グルカン、ヘパリン、キシラン、ベクチン、ガラクトン、グリコサミノグリカン、ムチン、デキストラン、アミノ化デキストラン、セルロース、ヒドロキシアルキルセルロースまたはカルボキシアルキルセルロースオリゴマーであり、その各々は、例えば25,000Da以下の、好ましくは10,000Da以下の重量平均分子量を有する。好ましくは、(vii)のオリゴ糖は、最高8糖単位を有するシクロデキストリンの基である。

【0124】

式(6a)、(6a')または(6e)は、それぞれのオリゴマー基の統計的記述として、すなわち、モノマーの配向およびモノマーの配列(コポリマーの場合)は、上記式によって一切固定されないと解すべきである。式(6a)中のBおよびB'の配置または式(6e)中のエチレンオキシドとプロピレンオキシド単位の配置は、従って各々の場合で、ランダムまたはブロック状であってよい。

【0125】

工程(b)による親水性マクロモノマーの重量平均分子量は、主として所望の特性に依存

10

20

30

40

50

し、例えば 300 ~ 25000 Da、好ましくは 300 ~ 12,000 Da、より好ましくは 300 ~ 8000 Da、さらにより好ましくは 300 ~ 5000 Da、そして特に好ましくは 500 ~ 4000 Da である。

【0126】

式(4)のマクロモノマーは、例えば WO 99/57581 に記載されたような、それ自体公知の方法により製造されうる。

【0127】

広範な構造的に異なるポリマーは、このポリマーが重合性のエチレン性不飽和基を持たず、そして親水性で生体適合性であるという条件で、本発明の工程(b)での使用に好適である。好適な生体適合性の親水性ポリマーは、例えばバイオポリマー、改質バイオポリマーおよび合成ポリマーを含む。
10

【0128】

工程(b)に従う生体適合性の親水性ポリマーの重量平均分子量 M_w は、主として所望の特性に依存し、1000 ~ 5,000,000 Da、好ましくは 10,000 ~ 1,000,000 Da、そして特に好ましくは 100,000 ~ 500,000 Da である。

【0129】

好適なバイオポリマーの例は、多糖類、例えば、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デキストラン、1,3-グルカン、フコイダン；糖タンパク質、例えば、ムチン、フィブロネクチン；グルコサミン、例えば、キチン、キトサン、ヘパリン；ポリペプチド、例えば、リゾチーム、コラーゲン；タンパク質、例えば、卵白、免疫グロブリンである。
20

【0130】

好適な改質バイオポリマーの例は、例えば、カルボキシアルキルセルロース、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシアルキルキチン、カルボキシアルキルキトサンである。

【0131】

好適な合成ポリマーの例は、種々の平均分子量のビスアミノアルキレン-ポリアルキレングリコール、例えばジェファミン (Jeffamine (登録商標)) ポリオキシアルキレンアミン；ポリエチレングリコール、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリラート) (ポリ-HEMA)、高分子量、架橋、アクリル酸系ポリマー、例えば、カーボポール (Carbopol (登録商標)) ポリマーおよびノベオン (Noveon (登録商標)) ポリカーボファイル (Polycarbophil)；ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールである。
30

【0132】

好ましい生体適合性の親水性ポリマーは、高度に分枝状であり、および / または > 40,000 Da の分子量を有する。特に好ましいものは、ヒアルロン酸、デキストラン、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、ムチン、ポリビニルピロリドン、ポリカーボファイル (Carbophil) もしくはカーボポール (Carbopol (登録商標)) ポリマーである。

【0133】

生体適合性の親水性ポリマーは、マクロモノマーのポリマー鎖に共有結合されていない。鎖の絡み合い、水素結合、ファン・デル・ワールス力および電荷相互作用が、バルク材料からグラフトされた親水性マクロモノマーと生体適合性の親水性ポリマーとの間の最も重要な相互作用である。これらの力は絡み合った生体適合性の親水性ポリマーを安定化し、そして生理的条件下で、相互侵入混合物からそれが迅速に溶出されるのを防止する。好ましくは、生体適合性の親水性ポリマーは、s-IPN-構造をとるコーティングの特定の有利な特徴に有意に寄与している。それらの中で、例えば、水性表面層の潤滑、保水および安定化、生体適合性、生理的液体からの生体分子 (例えば、ムチン) の可逆的誘引、タンパク質、脂質および塩の非可逆的沈着の防止、および微生物付着の抑制がある。絡み合った生体適合性親水性ポリマーがコンタクトレンズコーティングから制御された低速で溶出することは、潤滑性および快適性を向上させ、さらにレンズ表面の連続的な更新に有利に働く。
40

【0134】

付加的な成分を S-I P N 内に含ませることができる。それらは非架橋ポリマー、オリゴマーまたは低分子量成分のいずれかであることができ、S-I P N からのそれらの溶出速度は、通常、分子量が減少するにつれて増大する。付加的な成分は、好ましくは生物活性材料または生物活性ポリマーである。本発明の特定の実施態様において、付加的な成分は、酵素、抗体、抗菌性ペプチド、ポリクオート (polyquat) または成長因子である。付加的な成分にとって、それらが生理的条件下でコーティングからゆっくり放出されることが特徴である。

【 0 1 3 5 】

開示された技術に従うコーティングを有する装置または物品の実際的な用途は、技術的、生物学的、および環境的な系において見出すことができる。生医学的分野での応用が好ましく、特に、コンタクトレンズ、眼用薬物輸送システム、眼内レンズおよび人工角膜のような眼用装置およびインプラントのためのコーティングである。

10

【 0 1 3 6 】

さらに、本発明の S-I P N コーティングは、コンタクトレンズ表面を潤滑し、従って瞬き回数を減少させる能力、そして全体としてのコンタクトレンズ使用者の装着快適性に関して卓越している。（溶出物で）角膜表面を潤滑することにより、本発明のコンタクトレンズコーティングは、コンタクトレンズの眼上での動きやすさを改善することができる。このすべては、長期間装用コンタクトレンズに関して、特に重要なことである。これらの有利な効果は、B および / または C の溶出によりもたらされ、あるいは増強される。本発明の表面コーティングはまた、眼用のインプラントに適用することができる。技術的な応用において、本発明のコーティングは、分離膜の汚染を防止することができ、また流体力学系における摩擦、石灰沈着、スケールおよび抗力現象を減少させることができる。

20

【 0 1 3 7 】

親水性マクロモノマーと生体適合性の親水性ポリマーの混合物は、それ自体公知の方法に従って、開始剤で改質した材料に塗布してよい。例えば、共有結合された重合開始剤を含む材料はマクロモノマーと生体適合性親水性ポリマーの溶液に浸漬されるか、あるいは上記溶液の層がまず最初に、浸漬、吹付け、展着、ナイフコーティング、注入、ロール掛け、スピンドルコーティングまたは真空蒸着により、改質材料表面に沈着される。重合プロセスにおいて使用する場合、好適な溶媒は、例えば、水または双極性の非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリルである。材料表面での親水性マクロモノマーの重合は、例えば、熱の作用により熱的に、あるいは好ましくは、照射、特に UV 照射により開始される。照射に適する光源は、当業者に公知であり、例えば、水銀灯、高圧水銀灯、キセノンランプ、炭素アーク灯または日光を含む。照射の時間は、例えば得られる複合材料の所望の特性に依存するが、通常、30 分以下、好ましくは 10 秒～10 分、特に好ましくは 0.5～5 分の範囲内である。不活性気体の雰囲気中で照射を実施するのが有利である。

30

【 0 1 3 8 】

本発明に従って得られたコーティングされた材料は、その後、それ自体公知の方法で、例えば、水のような好適な溶媒で洗浄または抽出することにより、精製してよい。

【 0 1 3 9 】

上記のコーティング方法の工程 (b) により、親水性マクロモノマーは、例えば、つながれた「毛様」鎖からなる、いわゆるボトルブラシ型構造 (B B T) を有するコーティングを形成して、材料表面にグラフトされうる。一実施態様におけるそのような B B T 構造は、比較的密に充填された、比較的短い親水性側鎖（一次ボトルブラシと呼ばれる）を有する長い親水性または疎水性主鎖を含む。他の実施態様は、親水性側鎖それ自体が密に充填された親水性「二次」側鎖を有することを特徴とする、二次ボトルブラシに関する。上記一次および二次 B B T 構造のポリマーコーティングは、ある程度、人体中、例えば軟骨または粘膜組織中で見られる高度に保水性の構造を模倣している。

40

【 0 1 4 0 】

本発明のさらなる実施態様は、本発明の方法によりコーティングされた材料に関する。

【 0 1 4 1 】

50

本発明の方法によりコーティングされた材料は、例えば、有機バルク材料、好ましくは生医学的な装置、例えば眼用装置であり、好ましくはハードおよび特にソフトコンタクトレンズの双方を含むコンタクトレンズ、眼内レンズまたは人工角膜である。さらなる例は、例えば、創傷治療用材料、眼帯、活性化合物の持続的放出用の材料、例えば薬物輸送パッチ、外科手術に用いることのできる成形物、例えば心臓弁、管移植片、カテーテル、人工臓器、被包性の生物学的インプラント、例えば膵島、骨代替物のような人工装具に用いる材料、あるいは診断、膜または生医学的な器具もしくは装置用の成形物として有用な材料である。

【0142】

本発明により得られる生医学的な装置、例えば眼用装置は、先行技術を超える種々の予想外の利点を有し、これらの装置を、実用的な目的（例えば、長時間装用コンタクトレンズまたは眼内レンズ）に非常に適したものにする。例えば、それらは事実、それらの接触角、それらの保水性、およびそれらの水薄膜崩壊時間または涙膜破壊時間（T B U T）によって証明することができる、高い表面潤滑性を有する。

【0143】

コンタクトレンズのような眼用装置の分野において、T B U Tは特に重要な役割を果たしている。例えばコンタクトレンズのうえでのまぶたの滑らかな動きは、装用者の快適性にとって重要である。この滑動は、コンタクトレンズ上の涙液の連続的な層、すなわち、組織／レンズ境界面を潤滑する層の存在によって促進される。しかしながら、臨床試験は、現在入手可能なコンタクトレンズは、瞬きの間に部分的に乾燥し、それによりまぶたとレンズの間の摩擦が増加することを示している。増加した摩擦は、目の痛みやコンタクトレンズの可動性の低下をもたらす。ここに、本発明による表面のコーティングを適用することによって、市販のコンタクトレンズ、例えばネルフィルコンA（nelfilcon A）、ビフィルコンA（vifilcon A）またはロトラフィルコンA（Lotrafilcon A）ポリマーで作製されたもののT B U Tを、相当増加させることができた。コンタクトレンズのベースカーブにおいて、コーティングの顕著な潤滑性は、コンタクトレンズの長時間装用に不可欠である、眼表面上のレンズの動きを容易にする。さらに、本発明の方法によって得られた材料は、長時間装用レンズにとって不可欠である付加的な効果、例えば、実質的に、少ない微生物の付着および沈着物の形成抵抗性に寄与するレンズ前（pre-lens）の涙膜の厚さの増加を与える。生体適合性の親水性ポリマーが非常にゆっくり放出されるため、本発明の表面コーティングは、極めて柔軟で、潤滑性に富む。本発明の方法によりコーティングされた、特にコンタクトレンズのような生医学的な物品は、日中の乾燥を遅らせることおよび長時間（一晩中）の装用に関する改善を含めた、優れた装用快適感を示す。また、新規な表面コーティングは、眼の粘液と可逆的な様式で相互作用し、それが装用快適感の向上に寄与している。

【0144】

さらに、本発明の方法によりコーティングされた生医学的な装置、例えばコンタクトレンズのような眼用装置は、良好な機械的性質とともに、非常に顕著な生体適合性を有している。例えば、装置は血液適合性であり、かつ良好な組織融合性を有する。その上、通常、眼への副作用は観察されず、その一方でタンパク質または脂質の吸着は少なく、塩沈着生成もまた通常のコンタクトレンズの場合よりも少ない。一般に、汚損、微生物の付着および生物腐食が少なく、良好な力学的特性を、低い摩擦係数、および低い摩耗特性のうちに見出すことができる。また、本発明により得られた材料の寸法安定性は優れている。その上、本発明によって、所与のバルク材料に親水性の表面コーティングを付与しても、その視覚的透明度に影響を及ぼさない。

【0145】

要約すると、本発明の方法によって得られる眼用装置、例えばコンタクトレンズおよび人工角膜は、細胞の碎片、化粧品、ほこりやごみ、溶媒蒸気または化学薬品に関する損壊の低下と、例えば、眼表面上での非常に良好な眼用装置の動きをもたらす柔らかいヒドロゲル表面から見れば、このような眼用装置を装用する患者にとっての高度な快適さとを、一

10

20

30

40

50

緒に与える。

【0146】

本発明の方法によりコーティングされた生医学的な装置、例えば腎透析膜、血液貯蔵袋、ペースメーカーード線または管移植片は、結合水の連続層のおかげで、タンパク質による汚損に抵抗し、そして、血栓症の率および程度を低下させる。そのため、本発明に従って製作した血液接触性装置は、血液適合性および生体適合性に富む。

【0147】

実施例において、別の指示がなければ、量は重量であり、温度は摂氏で与えられる。涙膜破壊時間値は、一般にレンズ前涙膜の非侵襲性の破壊時間（PLTF - NIBUT）と関連し、これは、M. Guillonら、Ophthal. Physiol. Opt. 9, 355-359 (1989) またはM. Guillonら、Optometry and Vision Science 74, 273-279 (1997) に公表された方法に従って決定した。コーティングおよび非コーティングレンズの平均の前進および後退水接触角は、Kruess K-12計測器（Kruess社、ハンブルグ、ドイツ）を用いて、動的ウィルヘルミー法で決定した。固体上の潤滑力は、固体を、既知の表面張力を有する液体に浸漬またはそれから引き出して、測定した。

【0148】

実施例A-1： 1, 2 - ディアミノシクロヘキサンプラズマコーティング（DACH）
 2個の乾燥したロトラフィルコンAレンズ（ポリシロキサン／ペルフルオロエーテルコポリマー）を、イソプロパノール、トルエン、そして再びイソプロパノール中で抽出したのち、外部環状電極および誘導結合型冷グロー放電プラズマ発生用の27.13MHzの高周波（RF）発生器を備えたプラズマ反応器内のガラスホルダー上に置いた。基材とプラズマ領域の低い方のエッジとの間の距離は12cmであった。反応器は、0.008mbarの圧力まで真空にし、その条件で1時間保持した。次いで、反応器のプラズマ領域へのアルゴンプラズマガスの流速を、20sccm（標準立方センチメートル）に設定し、反応器中の圧力を、0.12mbarに調節し、そしてRF発生器のスイッチを入れた。（レンズ表面を清浄化し、活性化するために）出力250ワットのプラズマ放電を合計1分間維持した。その後、1, 2 - DACH蒸気を、DACH貯蔵庫（24に維持）から、0.15mbarで1分間反応器チャンバーに導入した。このあと、DACHのプラズマ重合のために以下のパラメーターを選択した：プラズマ励起のためのアルゴン流速 = 5sccm、DACH輸送のためのアルゴンキャリヤーガス流速：5sccm、DACH蒸発ユニットの温度 = 24、プラズマ領域の低い方のエッジと基材との間の距離 = 5cm、圧力 = 0.2mbar、およびプラズマ出力 = 100W。レンズを約5分間、パルスグロー放電プラズマ（1μsecオン、3μsecオフ）で処理した。5分間の沈着ののち、プラズマ放電を中断し、DACH蒸気をさらに5分間反応器内に流した。次いで、反応器を真空にし、残留しているモノマーおよび活性種を除去するために、0.008mbarの圧力で30分間維持した。乾燥窒素を用いて、内圧を大気圧にした。次いで基材をひっくり返し、基材の他方側をコーティングするためにすべての手順を繰り返した。

次いで、試料を反応器から取り出し、その後の光開始剤の結合に用いた。

【0149】

実施例A-2： プラズマ誘起2-イソシアナトエチルメタクリレートコーティング（Poly-IEEM）
 ロトラフィルコンAコンタクトレンズを、イソプロパノール中で抽出したのち、外部環状電極を備えたプラズマ反応器内のテフロンホルダー上に置いた。基材とプラズマ電極の低い方のエッジとの間の距離は12cmであった。反応器は、0.010mbarの圧力まで真空にし、その条件で1時間保持した。次いで、反応器のプラズマ領域へのアルゴンプラズマガスの流速は、20sccmに設定し、反応器中の圧力を、0.07mbarに調節し、そしてRF発生器（27.12MHzの高周波発生器、HFA Koppold & Co., Hoehenkirchen, ドイツ）のスイッチを入れた。出力170ワットのプラズマ放電を合計1分間維持した。その後、IEEM蒸気をIEEM貯蔵庫（25に維持）から、0.15mbarで1分間反応器チャンバーに導入した。このあと、IEEMのプラズマ誘起重合のために以下のパラメーターを選

択した：プラズマ励起のためのアルゴン流速 = 20 sccm、モノマー（IEM）輸送のためのアルゴンキャリヤーガス流速：10 sccm、モノマー（IEM）蒸発ユニットの温度 = 25、プラズマ電極の低い方のエッジと基材との間の距離 = 16 cm、圧力 = 0.10 mbar、およびプラズマ出力 = 60 W。5分間の沈着ののち、プラズマ放電を中断し、反応器を真空にし、そして0.010 mbarの圧力で30分間維持した。乾燥窒素を用いて、内圧を大気圧にした。次いで基材をひっくり返し、基材の他方側をコーティングするためにすべての手順を繰り返した。

次いで、試料を反応器から取り出し、ATR-FTIR測定で分析した。N=C=O基に特徴的な、約 2270cm^{-1} での強い吸収帯が、すべての改質表面上で、明確に同定された。
10

【0150】

実施例A-3～A-6：アジドアニリン塩酸塩を用いてのコンタクトレンズ上への吹付けコーティング

0.1 mg/mLのアジドアニリン塩酸塩のメタノール溶液を、エアーブラシ（aero-pro 381（登録商標）、Hansa）のロートに入れた。窒素圧1.15 barを用いて、下表に示した時間、溶液を湿潤または乾燥ロトラフィルコンAレンズ（ポリシロキサン／ペルフルオロアルキルエーテルコポリマー）の両側に吹付けた。その後、1.43 mW/cm²の強度と305 nmのカットオフフィルターを有するUVランプ（LQ400B, Groebel）を用いて、レンズを30秒間照射した。場合により、すべての手順を繰り返した。次いで、レンズを、アセトニトリル／メタノール80/20中で一晩抽出した。
20

【0151】

【表1】

表

実施例	吹付け時間(秒)／ 吹付けサイクル数	吹付け前のレンズ表面
A-3	3/1	乾燥
A-4	7/1	乾燥
A-5	7/1	湿潤
A-6	7/3	乾燥

【0152】

実施例B-1：反応性光開始剤分子の表面結合

実施例A-1からのアミノ官能化コンタクトレンズを、1,2-DACHでのプラズマ処理の直後に、イソホロンジイソシアナートと4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル2-ヒドロキシ-2-プロピルケトン（Darocure 2959）から付加反応により製造された反応性光開始剤（合成はEP0632329参照）の1%アセトニトリル溶液に浸漬した。レンズ表面のアミノ基は光開始剤分子のイソシアナト基と12時間反応した。この時間の後、レンズを反応溶液から引き上げ、アセトニトリル中で8時間洗浄および抽出し、減圧下で2時間乾燥した。乾燥したレンズは、引き続いて、光グラフト化に使用した。
30

【0153】

実施例B-2：反応性光開始剤分子の表面結合

実施例A-1からのアミノ官能化コンタクトレンズを、1,2-DACHでのプラズマ処理の直後に、イソホロンジイソシアナートと2-エチル-2-(ジメチルアミノ)-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-4-ペンテン-1-オンから付加反応により製造された反応性光開始剤（合成はWO96/20796参照）の1%アセトニトリ
50

ル溶液に浸漬した。レンズ表面のアミノ基は光開始剤分子のイソシアナト基と16時間反応した。この時間の後、レンズを反応溶液から引き上げ、アセトニトリル中で12時間洗浄および抽出し、減圧下で2時間乾燥した。乾燥したレンズは、引き続いて、光グラフト化に使用した。

【0154】

実施例B-3：反応性アミノ基を含む反応性光開始剤の合成

1000mlの三口丸底フラスコに、THF 400ml中のダロキュア2959(Darocure 2959) 224.26g(1モル)の溶液を入れ、室温で塩化メタンスルホニル114.55g(1モル)を溶液に加えた。2に冷却したのち、トリエチルアミン(TEA) 101.2g(1モル)と追加のTHF 200mlを溶液に攪拌下、30分で加えた。少しの発熱反応が観察された。反応混合物を、G3ガラスフィルターを通してろ過し、TEA塩酸塩をフィルター上で、THFで2回洗浄した。ロータベーパー(Rotavapor)を用いて、ろ液から溶媒を、60、圧力200mbarで蒸発させた。黄色油状物をCH₂C₁₂800mlに溶解した。有機相を脱イオン水400mlで1回、pH~1の酸性水400mlで2回、最後に脱イオン水400mlで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、ロータベーパーでCH₂C₁₂を蒸発させることにより、一定の重量にまで濃縮した。乾燥化合物10.1gをCH₂C₁₂30mlに溶解した。エタノールアミン50gを加えたのち、混合物を80に加熱し、この温度で1時間攪拌した。未反応のエタノールアミンを留去し、生成物を2N HCl 100mlに溶解した。20分攪拌したのち、副生成物をCH₂C₁₂で2回抽出した。水溶液を15%NaOHでpH11に調整し、生成物をCH₂C₁₂100mlまで3回抽出した。MgSO₄で乾燥したのち、溶媒を蒸発させ、生成物を90で水に溶解した。この溶液を4に冷却することにより、結晶性生成物が得られた。生成物をろ取し、乾燥し、¹H NMRで分析した。

【0155】

実施例B-4：反応性光開始剤分子の表面結合

実施例A-2からのイソシアナト官能化コンタクトレンズを、2-IEMでのプラズマ処理の直後に、実施例B-3に従って製造された反応性光開始剤の1%アセトニトリル溶液に浸漬した。レンズ表面のイソシアナト基は光開始剤分子のアミノ基と12時間反応した。この時間の後、レンズを反応溶液から引き上げ、アセトニトリル中で8時間洗浄および抽出し、減圧下で2時間乾燥した。乾燥したレンズは、引き続いて、光グラフト化に使用した。

【0156】

実施例B-5～B-8：反応性光開始剤分子の表面結合

実施例A-3～A-6からのアミノ官能化コンタクトレンズを、イソホロンジイソシアナートと4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル2-ヒドロキシ-2-プロピルケトン(Darocure 2959)から付加反応により製造された反応性光開始剤(合成はEP0632329参照)の1重量%アセトニトリル溶液に浸漬した。次いで、3滴のトリエチルアミン(TEA)を溶液に加えた。レンズ表面のアミノ基は光開始剤分子のイソシアナト基と12時間反応した。この時間の後、レンズを反応溶液から引き上げ、アセトニトリル中で8時間洗浄および抽出(3回)、減圧下で2時間乾燥した。乾燥したレンズは、引き続いて、光グラフト化に使用した。

【0157】

実施例B-9～B-12：反応性光開始剤分子の表面結合

実施例A-3～A-6からのアミノ官能化コンタクトレンズを、減圧下、一定重量まで乾燥した。次いでレンズをイソホロンジイソシアナートと2-(ジメチルアミノ)-2-ベンジル-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-ブタン-1-オンから付加反応により製造された反応性光開始剤(合成はWO96/20796参照)の1重量%アセトニトリル溶液に直接に浸漬した(5ml溶液/レンズ)。次いで、3滴のトリエチルアミン(TEA)を溶液に加えた。レンズ表面のアミノ基は光開始剤分子のイソシアナト基と12時間反応した。この時間の後、レンズを反応溶液から引き上げ、アセトニトリル中

10

20

30

40

50

で6時間洗浄および抽出し(3回)、減圧下で2時間乾燥した。乾燥したレンズは、引き続いて、光グラフト化に使用した。

【0158】

実施例C-1：アクリルアミドテロマー(M_n 1880)

2000mLの丸底フラスコに、脱イオン水700mL中のアクリルアミド(Fluka 01696)142.1g(2モル)の溶液を入れ、-5℃に冷却した。凍結溶液を50mbarまで真空にし、室温まで加熱したのち、窒素ガスで満たした。この凍結処理プロセスを3回繰り返した。

， -アゾジイソブチルアミジンニ塩酸塩(Fluka 11633)1.1g(4ミリモル)とシステアミン塩酸塩(Fluka 30080)17.5g(0.154モル)を窒素雰囲気下、10冷却溶液に加えた。透明でやや黄色がかった溶液を、32%塩酸数滴で、pH3に酸性化した。

アルゴンを一定で流しながら、この溶液を5℃に冷却し、2000mLの丸底フラスコ、還流冷却器、温度計、磁気攪拌器およびグラスワールを充填した30cmのリーピッヒ冷却器からなる「流通反応器」上にゆっくり導入した。リーピッヒ冷却器は70℃に加熱し、フラスコは60℃に加熱した。冷却溶液を、Chromatography Pump Buechi 681を用いて、リーピッヒ冷却器を通して攪拌されたフラスコにゆっくり滴下した。これには1時間40分要した。この間、フラスコ内の温度は58~65℃に保った。滴下が終了したのち、溶液を60℃で2時間攪拌した。

室温まで冷却したのち、NaOHを透明でやや黄色がかった溶液に、pH10.5になるまで加えた。生成物を、カットオフが1000Daのミリポアカートリッジを用いて、逆浸透により精製し、凍結乾燥した。明白色の固体生成物が、87%の収率で得られた。アミノ基の濃度は、官能基滴定により決定し(0.53mEq/g)、これは M_n 1880Daに相当した。20

【0159】

実施例C-2：アクリルアミドテロマー(M_n 1350)

1000mLの丸底フラスコに、水300mL中のアクリルアミド(Fluka 01696)99.5g(1.46モル)、， -アゾジイソブチルアミジンニ塩酸塩(Fluka 11633)1.27g(4.68ミリモル)およびシステアミン塩酸塩(Fluka 30080)15.9g(0.14モル)の溶液を入れた。

透明でやや黄色がかった溶液を、32%塩酸数滴で、pH3に酸性化した。攪拌した酸性溶液を50mbarまで真空にし、アルゴンガスで満たした。これを3回繰り返した。

アルゴンを一定で流しながら、この溶液を、1000mLの三口丸底フラスコ、還流冷却器、温度計、磁気攪拌器およびグラスワールを充填した30cmのリーピッヒ冷却器からなる「流通反応器」上に取り付けられた500mLの滴下ロートに注ぎ入れた。装置全体は常にアルゴンでバージした。

滴下ロートを、65℃に加熱したリーピッヒ冷却器の上に取り付けた。フラスコは60℃に加熱した。溶液を、リーピッヒ冷却器を通して攪拌されたフラスコにゆっくり滴下した。これには2時間要した。この間、フラスコ内の温度は58~65℃に保った。滴下が終了したのち、溶液を60℃で2時間攪拌した。

NaOHを透明でやや黄色がかった溶液に、pH10になるまで加えた。生成物を、カットオフが1000Daのミリポアカートリッジを用いて、逆浸透により精製し、18時間凍結乾燥した。明白色の固体生成物が、77%の収率で得られた。アミノ基の濃度は、官能基滴定により決定し(0.70mEq/g)、これは元素分析のイオウ値(0.73mEq/g)とよく一致した。相当する数平均分子量 M_n は、1350Daであった。40

【0160】

実施例C-3：N,N-ジメチルアクリルアミドテロマー(M_n 1850)

2000mLの丸底フラスコに、水600mL中のアクリルアミド(Fluka 01696)198.2g(2モル)、， -アゾジイソブチルアミジンニ塩酸塩(Fluka 11633)2.72g(10ミリモル)およびシステアミン塩酸塩(Fluka 30080)24.8g(0.2250

モル)の溶液を入れた。

透明でやや黄色がかった溶液を、32%塩酸数滴で、pH3に酸性化した。攪拌した酸性溶液を50mbarまで真空にし、アルゴンガスで満たした。これを3回繰り返した。

アルゴンを一定で流しながら、この溶液を、1000mLの三口丸底フラスコ、還流冷却器、温度計、磁気攪拌器およびグラスワールを充填した30cmのリーピッヒ冷却器からなる「流通反応器」上に取り付けられた1000mLの滴下ロートに注ぎ入れた。装置全体は常にアルゴンでバージした。

滴下ロートを、60℃に加熱したリーピッヒ冷却器の上に取り付けた。フラスコも60℃に加熱した。溶液を、リーピッヒ冷却器を通して、攪拌されたフラスコにゆっくり滴下した。これには2.5時間要した。この間、フラスコ内の温度は58~65℃に保った。滴下が終了したのち、溶液を60℃で2時間攪拌した。10

30%NaOH溶液を透明でやや黄色がかった溶液に、pH10になるまで加えた。生成物を、カットオフが1000Daのミリポアカートリッジを用いて、逆浸透により精製し、凍結乾燥した。明白色の固体生成物が、75%の収率で得られた。アミノ基の濃度は、官能基滴定により決定した(0.54mEq/g)。相当する数平均分子量M_nは、1850Daであった。

【0161】

実施例D-1：マクロモノマー溶液の調製

実施例C-2で製造された、アミノ末端基(アミン滴定=0.70mEq/g)を有するアクリルアミドテロマー3gをHPLC水30mLに溶解した。次いで、アルゴンを約30分間溶液に吹き込んだ。この混合物を、次いで攪拌下、当モル量(0.321g)のイソシアナトエチルメタクリラート(IEM、イソシアナート滴定=6.45mEq/g)に加えた。その後、混合物全体をアルゴン流下に、12時間攪拌した。この反応ののち、混合物を次の反応に用いた。20

【0162】

実施例D-2：ヒアルロン酸ナトリウムを含むマクロモノマー溶液の調製

実施例D-1からの溶液10mIとヒアルロン酸ナトリウム(電気化学工業、M_n約1.2×10⁻⁶Da)の0.5%水溶液10mIと一緒に混合し、1時間攪拌して均質化した。NaCl 0.2gを溶液に加え、10分間攪拌した後、混合物を1.2μmのテフロンフィルターを通してろ過し、溶存酸素を除去するために、真空化およびアルゴン吹き込みを繰り返す(3回)ことにより脱気し、そして光グラフト化に用いた。30

【0163】

実施例D-3：ポリ-N-ビニルピロリドンを含むマクロモノマー溶液の調製

実施例D-1からの溶液10mIとポリ-N-ビニルピロリドン(Polysciences社、Cat#01052、M_w40000、医薬グレード)の1%水溶液10mIと一緒に混合し、1時間攪拌して均質化した。NaCl 0.2gを溶液に加え、10分間攪拌した後、混合物を0.45μmのテフロンフィルターを通してろ過し、溶存酸素を除去するために、真空化およびアルゴン吹き込みを繰り返す(3回)ことにより脱気し、そして光グラフト化に用いた。40

【0164】

実施例D-4：カーボポール981NFを含むマクロモノマー溶液の調製

実施例D-1からの溶液10mIとカーボポール981NF(BFGoodrich)の0.5%水溶液10mIと一緒に混合し、1時間攪拌して均質化した。NaCl 0.2gを溶液に加え、10分間攪拌した後、混合物を1.2μmのテフロンフィルターを通してろ過し、溶存酸素を除去するために、真空化およびアルゴン吹き込みを繰り返す(3回)ことにより脱気し、そして光グラフト化に用いた。

【0165】

実施例D-5：ヒアルロン酸ナトリウムを含むマクロモノマー溶液の調製

実施例D-1からの溶液10mIとヒアルロン酸ナトリウムの0.2%水溶液10mIと一緒に混合し、1時間攪拌して均質化した。NaCl 0.2gを溶液に加え、10分間攪拌50

した後、混合物を $1\text{.}2\mu\text{m}$ のテフロンフィルターを通してろ過し、溶存酸素を除去するために、真空化およびアルゴン吹き込みを繰り返す(3回)ことにより脱気し、そして光グラフト化に用いた。

【0166】

実施例D-6：ヒアルロン酸ナトリウムを含むマクロモノマー溶液の調製

実施例C-3で製造された、アミノ末端基(アミン滴定=0.53mEq/g)を有するN,N-ジメチルアクリルアミドテロマー3gをHPLC水15mLに溶解した。次いで、この混合物を、攪拌下、当モル量(0.25g)のイソシアナートエチルメタクリラート(IEM、イソシアナート滴定=6.45mEq/g)に加えた。その後、混合物全体をアルゴン流下に、12時間攪拌した。ヒアルロン酸ナトリウムの0.2%水溶液15mLを溶液に加え、40分間攪拌したのち、混合物を $1\text{.}2\mu\text{m}$ のテフロンフィルターを通してろ過し、酸素を除去するために、窒素で脱気し、そして光グラフト化に用いた。

10

【0167】

実施例E-1：ヒアルロン酸ナトリウムを含むマクロモノマー溶液の、コンタクトレンズ表面への光グラフト化

グローブ・ボックス中で、実施例D-2からの溶液1mLを、約2mL容の小さなペトリ皿に入れた。次いで、その表面に共有結合した光開始剤分子を有する実施例B-1からのレンズをこの溶液中に置き、レンズ全体を溶液で覆うために、さらにその脱気溶液0.5mLをレンズ上に加えた。10分後、溶液下のレンズを有するペトリ皿を、約2分間14mWの紫外光に曝した。その後、レンズをひっくり返し、14mWのUV光にさらに2分間当てることにより、露光を繰り返した。

20

次いで、改質レンズを溶液から引き上げ、蒸留水で3回洗浄し、超純水中で16時間連続的に抽出し、そして接触角測定により分析した。

改質レンズ上の水/空気接触角は、前進角0°、後退角0°、ヒステリシス0°であった。これに比して、非改質レンズの接触角は、前進角101°、後退角64°、ヒステリシス37°であった。

レンズは表面に、1分を超えて、連続水層を保持した。

30

【0168】

実施例E-2：カーボポール981NFを含むマクロモノマー溶液の、コンタクトレンズ表面への光グラフト化

グローブ・ボックス中で、実施例D-4からの溶液1mLを、約2mL容の小さなペトリ皿に入れた。次いで、その表面に共有結合した光開始剤分子を有する実施例B-1からの乾燥したレンズをこの溶液中に置き、レンズ全体を溶液で覆うために、さらにその脱気溶液1mLをレンズ上に加えた。15分後、溶液中のレンズを有するペトリ皿を、約2分間14mWの紫外光に曝した。その後、レンズをひっくり返し、14mWのUV光にさらに2分間当てることにより、露光を繰り返した。

40

次いで、改質レンズを溶液から引き上げ、蒸留水で2回洗浄し、超純水中で16時間連続的に抽出し、そしてAFM、ATR-FTIRおよび接触角測定により分析した。

コーティングの厚さは、AFMで測定して、300~400nmの範囲であった。改質レンズ上の水/空気接触角は、前進角4°、後退角0°、ヒステリシス4°であった。これに比して、非改質レンズの接触角は、前進角101°、後退角64°、ヒステリシス37°であった。

40

レンズは表面に、1分を超えて、連続水層を保持した。

【0169】

実施例E-3：ポリ-N-ビニルピロリドンを含むマクロモノマー溶液の、コンタクトレンズ表面への光グラフト化

実施例B-1からの2個のレンズを、実施例E-1に準じてコーティングしたが、ただし、実施例D-2からの溶液の代わりに、実施例D-3からの溶液をUVカップリングに用いた。

改質レンズ上の水/空気接触角は、前進角5°、後退角0°、ヒステリシス5°であつ

50

た。

【0170】

実施例E-4：ヒアルロン酸ナトリウムを含むマクロモノマー溶液の、コンタクトレンズ表面への光グラフト化

グローブ・ボックス内で、実施例D-5からの溶液1mLを、約2mL容の小さなペトリ皿に入れた。次いで、その表面に共有結合した光開始剤分子を有する実施例B-1からの乾燥したレンズをこの溶液中に置き、レンズ全体を溶液で覆うために、さらにその脱気溶液1mLをレンズ上に加えた。15分後、溶液中のレンズを有するペトリ皿を、約1分間15mWの紫外光に曝した。その後、改質レンズを溶液から引き上げ、蒸留水で2回洗浄し、超純水中で16時間連続的に抽出し、そしてATR-FTIRおよび接触角測定により分析した。10

コーティングの厚さは、AFMで測定して、200~300nmの範囲であった。改質レンズ上の水/空気接触角は、前進角0°、後退角0°、ヒステリシス0°であった。これに比して、非改質レンズの接触角は、前進角101°、後退角64°、ヒステリシス37°であった。

レンズは表面に、1分を超えて、連続水層を保持した。

【0171】

実施例E-5：ヒアルロン酸ナトリウムを含むマクロモノマー溶液の、コンタクトレンズ表面への光グラフト化

実施例B-4からの5個のレンズを、実施例E-1に準じてコーティングしたが、ただし、実施例D-2からの溶液の代わりに、実施例D-5からの溶液をUVカップリングに用いた。20

改質レンズ上の水/空気接触角は、前進角4°、後退角0°、ヒステリシス4°であった。

【0172】

実施例E-6：ヒアルロン酸ナトリウムを含むマクロモノマー溶液の、コンタクトレンズ表面への光グラフト化

実施例B-4からの5個のレンズを、実施例E-5に準じてコーティングしたが、ただし、実施例D-5からの溶液の代わりに、実施例D-2からの溶液をUVカップリングに用いた。30

改質レンズ上の水/空気接触角は、前進角0°、後退角0°、ヒステリシス0°であった。

【0173】

実施例E-7：ヒアルロン酸ナトリウムを含むマクロモノマー溶液の、コンタクトレンズ表面への光グラフト化

実施例B-4からの5個のレンズを、実施例E-5に準じてコーティングしたが、ただし、実施例D-5からの溶液の代わりに、実施例D-6からの溶液をUVカップリングに用いた。

改質レンズ上の水/空気接触角は、前進角15°、後退角9°、ヒステリシス6°であった。40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094331 A1(51) International Patent Classification⁵: A61L 27/34 (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/05495

(22) International Filing Date: 17 May 2002 (17.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01810503.1 21 May 2001 (21.05.2001) EP

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [C1/CII]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHABRECK, Peter [SK/CII]; Grenzacherweg 150, CH-4125 Riehen (CH). LEUKEL, Jörg [D/DI]; Ziegelhofstrasse 156, 79110 Freiburg (DE). LOHMANN, Dieter [CH/CII]; Mittelweg 56, CH-4142 Münchenstein (CH).

(81) Designated States (national): AT, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LI, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SI, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), European patent (AT, BE, CII, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Published:

with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



A1

(54) Title: BOTTLE-BRUSH TYPE COATINGS WITH ENTANGLLED HYDROPHILIC POLYMER

(57) Abstract: The invention relates to a process for coating a material surface comprising the steps of: (a) providing an inorganic or organic bulk material having covalently bound to its surface initiator moieties for radical polymerization; (b) graft polymerizing a hydrophilic ethylenically unsaturated macromonomer from the bulk material surface in the presence of a biocompatible hydrophilic polymer being devoid of polymerizable ethylenically unsaturated groups and thereby entrapping said hydrophilic polymer within the polymer matrix formed by the polymerization of the macromonomer. Composite materials obtainable according to the process of the invention have desirable characteristics regarding adherence to the substrate, durability, hydrophilicity, wettability, biocompatibility and permeability and are thus useful for the manufacture of biomedical articles such as ophthalmic devices.

WO 02/094331 A1

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 1 -

Bottle-Brush Type Coatings with Entangled Hydrophilic Polymer

The present invention relates to a process for coating articles, wherein the coating comprises a polymer having desirable characteristics regarding adherence to the substrate, durability, softness, hydrophilicity, lubricity, wettability, biocompatibility and permeability. More particular, the present invention relates to a process for coating an article, such as a biomedical material or article, especially a contact lens including an extended-wear contact lens, wherein the coating is composed of at least two individual hydrophilic polymer components. One of those hydrophilic components comprises polymer chains which are covalently bound to the substrate, whereas the second hydrophilic polymer is not covalently bound neither to the surface of the substrate nor to the polymer chains, but is being entrapped with said polymer chains.

Processes for preparing hydrophilic polymeric coatings on an "inert" hydrophobic substrate have been disclosed in the prior art. For example, WO 99/57581 discloses to first of all providing the article surface with covalently bound photoinitiator molecules, coating the modified surface with a layer of a polymerizable macromonomer and then subjecting it to a heat or radiation treatment whereby the macromonomer is graft polymerized thus forming the novel article surface. The covalent binding of the photoinitiator molecules to the article surface is created by first subjecting the article surface to a plasma treatment thereby providing the surface with functional groups, and then reacting said functional groups with co-reactive groups of a functional photoinitiator.

Surprisingly, it now has been found that articles, particularly biomedical devices such as contact lenses, with an even improved wettability, water-retention ability and biocompatibility are obtained by first of all providing the bulk material surface with covalently bound photoinitiator molecules, followed by grafting a hydrophilic ethylenically unsaturated macromonomer from the bulk material surface in the presence of a biocompatible hydrophilic polymer being devoid of polymerizable ethylenically unsaturated groups and thereby entrapping said biocompatible hydrophilic polymer within the polymer matrix formed by the polymerization of the macromonomer.

By this process, the macromonomer forms "bottle-brush" type tethered "hairy" chains on the bulk material surface having entangled a biocompatible hydrophilic polymer thereby forming a kind of semi-interpenetrating network (s-IPN) with the polymer chains of the macro-monomer.

The present Invention therefore in one aspect relates to a process for coating a material surface comprising the steps of:

- (a) providing an inorganic or organic bulk material having covalently bound to its surface initiator moieties for radical polymerization;
- (b) graft polymerizing a hydrophilic ethylenically unsaturated macromonomer from the bulk material surface in the presence of a biocompatible hydrophilic polymer being devoid of polymerizable ethylenically unsaturated groups and thereby entrapping said hydrophilic polymer within the polymer matrix formed by the polymerization of the macromonomer.

Suitable bulk materials to be coated according to the invention are, for example, quartz, ceramics, glasses, silicate minerals, silica gels, metals, metal oxides, carbon materials such as graphite or glassy carbon, natural or synthetic organic polymers, or laminates, composites or blends of said materials, in particular natural or synthetic organic polymers or modified biopolymers which are known in large number. Some examples of polymers are polyaddition and polycondensation polymers (polyurethanes, epoxy resins, polyethers, polyesters, polyamides and polyimides); vinyl polymers (polyacrylates, polymethacrylates, polyacrylamides, polymethacrylamides, polystyrene, polyethylene and halogenated derivatives thereof, polyvinyl acetate and polyacrylonitrile); or elastomers (silicones, polybutadiene and polyisoprene).

A preferred group of materials to be coated are those being conventionally used for the manufacture of biomedical devices, e.g. contact lenses, in particular contact lenses for extended wear, which are not hydrophilic per se. Such materials are known to the skilled artisan and may comprise for example polysiloxanes, perfluoroalkyl polyethers, fluorinated poly(meth)acrylates or equivalent fluorinated polymers derived e.g. from other polymerizable carboxylic acids, polyalkyl (meth)acrylates or equivalent alkylester polymers derived from other polymerizable carboxylic acids, or fluorinated polyolefins, such as fluorinated ethylene or propylene, for example tetrafluoroethylene, preferably in combination with specific dioxols, such as perfluoro-2,2-dimethyl-1,3-dioxol. Examples of

suitable bulk materials are e.g. lotrafilcon A, neofocon, pasifocon, telefocon, silafocon, fluorsilfocon, paflufocon, elastofilcon, fluorofocon or teflon AF materials, such as teflon AF 1600 or teflon AF 2400 which are copolymers of about 63 to 73 mol % of perfluoro-2,2-dimethyl-1,3-dioxol and about 37 to 27 mol % of tetrafluoroethylene, or of about 80 to 90 mol % of perfluoro-2,2-dimethyl-1,3-dioxol and about 20 to 10 mol % of tetrafluoroethylene.

Another group of preferred materials to be coated are amphiphilic segmented copolymers comprising at least one hydrophobic segment and at least one hydrophilic segment, which are linked through a bond or a bridge member. Examples are silicone hydrogels, for example those disclosed in PCT applications WO 96/31792 and WO 97/49740.

A particular preferred group of materials to be coated comprises organic polymers selected from polyacrylates, polymethacrylates, polyacrylamides, poly(N,N-dimethylacrylamides), polymethacrylamides, polyvinyl acetates, polysiloxanes, perfluoroalkyl polyethers, fluorinated polyacrylates or -methacrylates and amphiphilic segmented copolymers comprising at least one hydrophobic segment, for example a polysiloxane or perfluoroalkyl polyether segment or a mixed polysiloxane/perfluoroalkyl polyether segment, and at least one hydrophilic segment, for example a polyoxazoline, poly(2-hydroxyethyl)methacrylate), polyacrylamide, poly(N,N-dimethylacrylamide), polyvinylpyrrolidone polyacrylic or polymethacrylic acid segment or a copolymeric mixture of two or more of the underlying monomers.

The material to be coated may also be any blood-contacting material conventionally used for the manufacture of renal dialysis membranes, blood storage bags, pacemaker leads or vascular grafts. For example, the material to be modified on its surface may be a polyurethane, polydimethylsiloxane, polytetrafluoroethylene, polyvinylchloride, DacronTM or SilasticTM type polymer, or a composite made therefrom.

The form of the material to be coated may vary within wide limits. Examples are particles, granules, capsules, fibres, tubes, films or membranes, preferably moldings of all kinds such as ophthalmic moldings, for example intraocular lenses, artificial cornea or in particular contact lenses.

The bonding of the photoinitiator moieties according to step (a) may be accomplished

- (i) according to the methods described in WO 99/57581, where the surface of the bulk material is first of all subjected to a plasma treatment thereby introducing reactive groups at the surface of the surface, followed by reaction of said reactive groups with an initiator moiety bearing co-reactive functional groups, or
- (ii) by reaction of certain hetero-bifunctional compounds at the surface of the bulk material said compounds having a first highly reactive functional group, which is able to react with the "inert" bulk material surface, and a second functional group for further covalent attachment of the initiator moieties.

Said hetero-bifunctional compound is, for example, a compound of formula



wherein R_{2g} is C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, amino, hydroxy, sulfo, nitro, trifluoromethyl or halogen,

g is an integer from 0 to 2,

L_1 is a group, which functions as a triggerable precursor for carbene or nitrene formation, L_2 is amino, C_1 - C_4 -alkylamino, hydroxy, glycidyl, carboxy or a derivative thereof, isocyanato or isothiocyanato, or is a radical of formula



wherein L_2' is amino, C_1 - C_4 -alkylamino, hydroxy, carboxy or a derivative thereof, isocyanato, isothiocyanato, -O-glycidyl or $-O-C(O)-(CH_2)_{h_1}-X_2$, wherein h_1 is from 1 to 4 and X_2 is carboxy or a derivative thereof,

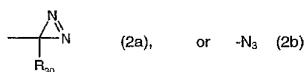
L_3 is $-NH-$, $-NC-C_6$ -alkyl-, $-O-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$ or $-OC(O)NH-$;

(spacer) is linear or branched C_1 - C_{200} -alkylene which may be substituted by hydroxy and/or interrupted by $-O-$ except for C_1 -alkyl, or is C_3 - C_8 -cycloalkylene, C_3 - C_8 -cycloalkylene- C_1 - C_6 -alkylene, C_3 - C_8 -cycloalkylene- C_1 - C_2 -alkylene- C_3 - C_8 -cycloalkylene or C_1 - C_6 -alkylene- C_3 - C_8 -cycloalkylene- C_1 - C_6 -alkylene; and

h is the number 0 or 1.

- 5 -

L_1 in formula (1) is, for example, a group of formula



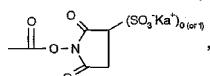
wherein R_{30} is an electron-withdrawing substituent, for example fluorinated C_1-C_6 -alkyl, such as a radical $-C_2F_5$ or preferably a radical $-CF_3$.

R_{29} is preferably C_1-C_4 -alkoxy, nitro, C_1-C_4 -alkyl, hydroxy, amino or sulfo. The variable g is, for example, 1 or preferably 0.

One group of suitable radicals of formula (1) are those wherein L_1 is a group

and g is 0. A further group of suitable radicals of formula (1) are those wherein L_1 is a group $-N_3$, and g is 1 or preferably 0.

Throughout the application the terms carboxy derivative, a derivative of carboxy and the like are to be understood as meaning, for example, a lactone, a carboxylic acid anhydride, halide, amide or ester, for example $-C(O)Cl$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)C_1-C_6$ -alkyl, $-C(O)$ -phenyl or in particular an activated ester such as carboxy having been reacted with an activating agent, for example with N-hydroxy succinimide (NHS) or sulfo-N-hydroxy succinimide. A particularly preferred carboxy derivative is an activated ester of formula



wherein Ka^+ is a cation, for example Na^+ or K^+ .

The term glycidyl means a radical

. The bivalent radicals L_3 are always to be understood that the left bond is directed to the phenyl ring and the right bond is directed to the (spacer) radical.

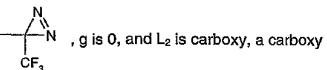
According to one preferred embodiment of the invention, L₂ is amino, isocyanato, isothiocyanato, carboxy or a derivative thereof, and in particular amino, isocyanato, carboxy, or an activated carboxylic acid ester as mentioned above.

L₃ in formula (1a) is preferably a bivalent group -O-, -NH-, -C(O)O-, -C(O)NH- or -NHC(O)NH-, and is most preferably a radical -NH-, -C(O)O- or -C(O)NH-. h is preferably the number 1.

(spacer) in formula (1a) is preferably linear or branched, optional hydroxy-substituted, C₁-C₂₄-alkylene or C₄-C₁₆₀-alkylene which is interrupted by -O-, more preferably C₁-C₁₆-alkylene or C₈-C₁₆₀-alkylene which is interrupted by -O- and most preferably C₂-C₁₂-alkylene or -(alk')-O-(CH₂CH₂O)₁₈₋₁₆₀-(alk'), wherein (alk') is, for example, C₁-C₆-alkylene, preferably C₁-C₆-alkylene, more preferably C₁-C₅-alkylene and in particular 1,2-ethylene. If (spacer) is a cycloalkylene or mixed alkylene/cycloalkylene radical, the meanings and preferences given below for R₃₃ apply.

L₂' is preferably amino, isocyanato, carboxy, a carboxy derivative, or a radical -O-C(O)-(CH₂)₂-X₂, wherein X₂ is carboxy or a derivative thereof. Particularly preferred meanings of L₂' are amino, carboxy and an activated carboxylic acid ester as mentioned above.

A further preferred embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula (1), wherein L₂ is a radical of formula (1a), L₃ is -NH-, -C(O)O- or -C(O)NH-, h is 1, (spacer) is linear C₂-C₁₂-alkylene or -(C₂-C₃-alkylene)-O-(CH₂CH₂O)₁₈₋₁₆₀-(C₂-C₃-alkylene)-, and L₂' is carboxy, a carboxy derivative or a radical -O-C(O)-(CH₂)₂-X₂, wherein X₂ is carboxy or an activated carboxylic acid ester as mentioned above.

Preferably, L₁ is a group of formula  , g is 0, and L₂ is carboxy, a carboxy

derivative, or a radical of formula (1a) above, wherein the above-given meanings and preferences apply.

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 7 -

According to another preferred embodiment, L_1 is a group $-N_3$, g is 1 or preferably 0, R_{29} is methyl, methoxy, hydroxy or nitro, and L_2 is amino, carboxy, a carboxy derivative, isocyanato, isothiocyanato or a radical of formula (1a) above, wherein the above-mentioned meanings and preferences apply, in particular amino.

The compounds of formula (1) may be applied to the material surface according to processes known per se. For example, the bulk material is immersed in a solution of a compound of formula (1), or a layer of a compound of formula (1) is first of all deposited on the bulk material surface to be modified, for example, by dipping, spraying, printing, spreading, pouring, rolling, spin coating or vacuum vapor deposition, with dipping or spraying being preferred. Most preferably, a solution comprising one or more different compounds of the formula (1) is sprayed onto the bulk material surface, which may be dry or preferably wet. The compound of formula (1) may be applied to the material surface in one cycle or in repeated cycles.

Suitable solvents useful as solvents of the compounds of formula (1) are, for example, water, C_1-C_4 -alkanols such as methanol, ethanol or iso-propanol, nitriles such as acetonitrile, tetrahydrofuran (THF), aqueous solutions comprising an alkanol, THF or the like, ketones, for example acetone or methylethyl ketone, and also hydrocarbons, for example halogenated hydrocarbons such as methylene chloride or chloroform. The concentration of the compound of formula (1) in the spray solution depends on the specific compound used but is in general in the range of from 0.1 to 100 g/l, preferably 0.5 to 50 g/l, more preferably 0.5 to 25 g/l and in particular 1 to 10 g/l.

The fixation of the compounds of formula (1) on the bulk material surface then may be initiated, for example, by irradiation, particularly by irradiation with UV or visible light. Suitable light sources for the irradiation are known to the artisan and comprise for example mercury lamps, high pressure mercury lamps, xenon lamps, carbon arc lamps or sunlight. Sensitizers may be used to shift the irradiation wavelength. In addition, a suitable filter may be used to limit the irradiation to a specific wavelength range. Preferably, the bulk material surface to which the compound(s) of formula (1) have been previously applied, is irradiated with light of a wavelength ≥ 250 nm and preferably ≥ 300 nm. The time period of irradiation is not critical but is usually in the range of up to 30 minutes, preferably from 10 seconds to 10 minutes, and more preferably from 15 seconds to 5 minutes, and particularly preferably

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 8 -

from 20 seconds to 1 minute. The irradiation may be carried out under ambient conditions or in an atmosphere of inert gas. Masks can be used for the generation of specific surface patterns of functional groups. Following the fixation reaction, any non-covalently bound compounds can be removed, for example by treatment, e.g. extraction, with suitable solvents, for example water, C₁-C₄-alkanols, water/C₁-C₄-alkanol mixtures or acetonitrile.

Depending on the desired concentration of functional groups L₂ on the material surface, the above outlined process cycle, (i) contacting, i.e. spraying or dipping, the surface with the compound(s) of formula (1) and (ii) fixing the compound(s) of formula (1) on the surface, i.e. by irradiation, may be carried out once or, preferably, several times. For example, 1 to 100, preferably 1 to 50 and in particular 5 to 25, different layers of one or more compounds of formula (1) are added and fixed on the material surface.

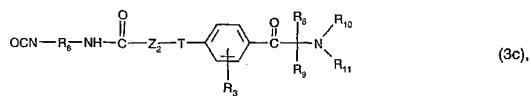
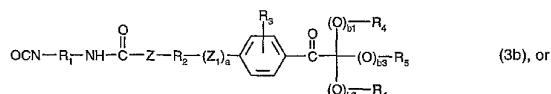
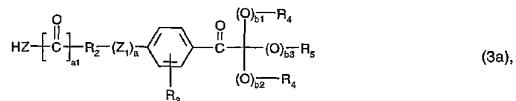
A polymerization initiator according to step (a) is typically one that is initiating a radical polymerization of ethylenically unsaturated compounds. The radical polymerization may be induced thermally, or preferably by irradiation.

Initiators for the thermal polymerization are particularly functional initiators having an initiator part such as a peroxide, hydroperoxide, persulfate or azo group and in addition a functional group that is co-reactive with the functional groups L₂ of the modified bulk material surface obtainable, for example, as described above or as disclosed in WO 99/57581. Suitable functional groups that are co-reactive with L₂ are, for example, a carboxy, amino, hydroxy, epoxy or isocyanato group.

Initiators for the radiation-induced polymerization are particularly functional photoinitiators having a photoinitiator part and in addition a functional group that is co-reactive with the functional groups introduced to the bulk material surface by a plasma treatment according to step (i), or that is co-reactive with the functional groups L₂ of the bulk material surface modified according step (ii). The photoinitiator part may belong to different types, for example to the thioxanthone type and preferably to the benzoin type. Suitable functional groups that are co-reactive with L₂ are, for example, a carboxy, amino, hydroxy, epoxy or isocyanato group.

Preferred polymerization initiators for use in the present invention are the photoinitiators of formulae (I) and (Ia) as disclosed in US patent No. 5,527,925, those of the formula (I) as disclosed in PCT application WO 96/20919, or those of formulae II and III including formulae IIa-IIy and IIIg as disclosed in EP-A-0281941, particularly formulae IIb, III, IIIm, IIIn, IIp, IIIr, IIls, IIIx and IIIg therein.

The polymerization initiator moieties are preferably derived from a functional photoinitiator of the formula



wherein b1 and b2 are each 0, Z and Z₁ are each bivalent -O-, b3 is 0 or 1; R₄ is methyl or phenyl, or both groups R₄ together are pentamethylene; R₅ is methyl or H; R₃ is hydrogen; a is 1 and R₂ is ethylene, or a is 0 and R₂ is a direct bond; a1 is 0 or 1; and R₁ is branched C₆-C₁₀-alkylene, phenylene or phenylene substituted by from 1 to 3 methyl groups, benzylene or benzylene substituted by from 1 to 3 methyl groups, cyclohexylene or cyclohexylene substituted by from 1 to 3 methyl groups, cyclohexyl-CH₂- or cyclohexyl-CH₂⁺ substituted by from 1 to 3 methyl groups,

T is bivalent -O-; Z₂ is -O-(CH₂)_y- wherein y is an integer from 1 to 4 and the terminal CH₂ group of which is linked to the adjacent T in formula (3c); R₈ is H; R₉ is methyl, allyl, tolylmethyl or benzyl, R₁₀ is methyl, ethyl, benzyl or phenyl, or R₈ and R₉ together are pentamethylene, R₁₀ and R₁₁ are each independently of the other C₁-C₄-alkyl or R₁₀ and R₁₁ together are -CH₂CH₂OCH₂CH₂⁺, and R₆ is branched C₆-C₁₀-alkylene, phenylene or phenylene substituted by from 1 to 3 methyl groups, benzylene or benzylene substituted by

WO 02/094331

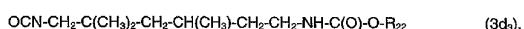
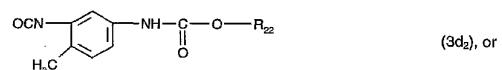
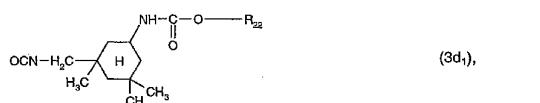
PCT/EP02/05495

- 10 -

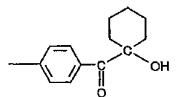
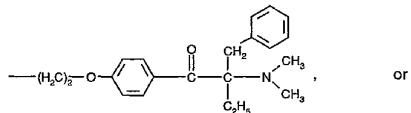
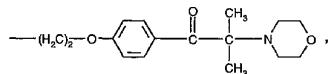
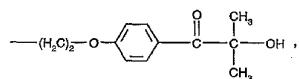
from 1 to 3 methyl groups, cyclohexylene or cyclohexylene substituted by from 1 to 3 methyl groups, cyclohexylene-CH₂- or cyclohexylene-CH₂- substituted by from 1 to 3 methyl groups.

Photoinitiators of formula (3a) and (3b) are particularly preferred.

Some examples of especially preferred functional photoinitiators are the compounds of formulae



wherein R₂₂ is a radical



WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 11 -

The reactions of radicals on the material surface that are derived from a compound of formula (1) having a carboxy, carboxy derivative, isocyanato or isothiocyanato group L₂ with a functional polymerisation initiator having an amino or hydroxy group, or vice versa, are well-known in the art and may be carried out as described in textbooks of organic chemistry. For example, the reaction of a radical derived from a compound of formula (1), wherein L₂ is an isocyanato or isothiocyanato group with an amino- or hydroxy-functionalized polymerisation initiator, or vice versa the reaction of an amino- or hydroxy group L₂ with an isocyanato or isothiocyanato functionalized polymerisation initiator, may be carried out in an inert organic solvent such as an optionally halogenated hydrocarbon, for example petroleum ether, methylcyclohexane, toluene, chloroform, methylene chloride and the like, or an ether, for example diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, or a more polar solvent such as DMSO, DMA, N-methylpyrrolidone or even a lower alcohol, at a temperature of from 0 to 100 °C, preferably from 0 to 50 °C and particularly preferably at room temperature, optionally in the presence of a catalyst, for example a tertiary amine such as triethylamine or tri-n-butylamine, 1,4-diazabicyclooctane, or a tin compound such as dibutyltin dilaurate or tin dioctanoate. It is advantageous to carry out the above reactions under an inert atmosphere, for example under a nitrogen or argon atmosphere.

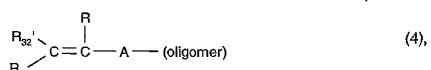
In case that the radicals on the material surface are derived from a compound of formula (1) having a carboxy group L₂, the reaction of the carboxy group with an amino or hydroxy group functionalized photoinitiator, or vice versa the reaction of an amino or hydroxy group L₂ with a carboxy functionalized polymerisation initiator, may be carried out under the conditions that are customary for ester or amide formation, for example in an aprotic medium at a temperature from about room temperature to about 100 °C. It is further preferred to carry out the esterification or amidation reaction in the presence of an activating agent, for example N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC), N-hydroxy succinimide (NHS), sulfo-N-hydroxy succinimide or N,N'-dicyclohexyl carbodiimide (DCC) or in the presence of an o-(benzotriazole)- uronium salt such as o-(benzotriazol-1-y)-N,N,N,N-tetramethyluronium hexafluorophosphate. Most preferably, the carboxy group L₂ is previously converted to an activated ester using one of the above-mentioned activating agents, and the activated ester is then further reacted with the hydroxy or preferably amino groups of the surface.

- 12 -

In a preferred embodiment of the invention, L₂ comprises amino, alkylamino or hydroxy, particularly amino, as reactive group and the co-reactive group of the polymerization initiator is an isocyanato group. A preferred polymerization initiator of this embodiment is a photoinitiator of the above formula (3b), (3c), (3d₁), (3d₂) or (3d₃).

According to another preferred embodiment of the invention, L₂ comprises carboxy, a carboxy derivative, isocyanato or isothiocyanato as reactive group, and the co-reactive group of the polymerization initiator is a hydroxy, amino, alkylamino or thiol group, particularly an amino group. A preferred polymerization initiator of this embodiment is a photoinitiator of the above formula (3a).

Hydrophilic ethylenically unsaturated macromonomers for graft polymerization from the bulk material surface according to step (b) of the process of the present invention are known, for example, from WO 99/57581. A suitable macromonomer is, for example of formula



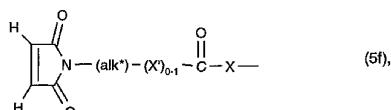
wherein R₃₂ is hydrogen, C₁-C₆-alkyl or a radical -COOR';

R, R' and R₃₂' are each independently of the other hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

A is a direct bond or is a radical of formula

- C(O)-(A₁)_n-X- (5a) or
- (A₂)_m-NH-C(O)-X- (5b); or
- (A₂)_m-X-C(O)- (5c); or
- C(O)-NH-C(O)-X- (5d); or
- C(O)-X-(alk*)-X-C(O)- (5e); or

A and R₃₂, together with the adjacent double bond, are a radical of formula



A₁ is -O-C₂-C₁₂-alkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxy, or is -O-C₂-C₁₂-alkylene-NH-C(O)- or -O-C₂-C₁₂-alkylene-O-C(O)-NH-R₃₃-NH-C(O)- or

- 13 -

$-\text{NH}-(\text{Alk}^*)-\text{C}(\text{O})-$, wherein (Alk^*) is $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-alkylene}$ and R_{33} is linear or branched $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{18}\text{-alkylene}$ or unsubstituted or $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{-alkyl-}$ or $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{-alkoxy-substituted C}_6\text{-}\text{C}_{10}\text{-arylene}$, $\text{C}_7\text{-}\text{C}_{18}\text{-aralkylene}$, $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}\text{-arylene-C}_1\text{-}\text{C}_2\text{-alkylene-C}_6\text{-}\text{C}_{10}\text{-arylene}$, $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8\text{-cycloalkylene, C}_3\text{-}\text{C}_8\text{-cycloalkylene-C}_1\text{-}\text{C}_2\text{-alkylene-C}_3\text{-}\text{C}_8\text{-cycloalkylene or C}_1\text{-C}_6\text{-alkylene-C}_3\text{-}\text{C}_8\text{-cycloalkylene-C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-alkylene ;}$

A_2 is $\text{C}_1\text{-}\text{C}_5\text{-alkylene; phenylene or benzylene;}$

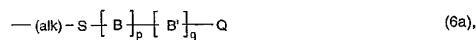
m and n are each independently of the other the number 0 or 1;

X, X_1 and X' are each independently of the other a bivalent group $-\text{O}-$ or $-\text{NR}''$, wherein R'' is hydrogen or $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-alkyl};$

(alk^*) is $\text{C}_2\text{-}\text{C}_{12}\text{-alkylene;}$

and (oligomer) denotes

(i) the radical of a telomer of formula



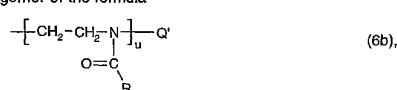
wherein (alk) is $\text{C}_2\text{-}\text{C}_{12}\text{-alkylene},$

Q is a monovalent group that is suitable to act as a polymerization chain-reaction terminator,

p and q are each independently of another an integer from 0 to 350, wherein the total of $(p+q)$ is an integer from 2 to 350,

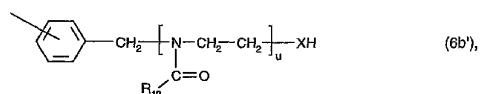
and B and B' are each independently of the other a 1,2-ethylene radical derivable from a copolymerizable vinyl monomer by replacing the vinylic double bond by a single bond, at least one of the radicals B and B' being substituted by a hydrophilic substituent; or

(ii) the radical of an oligomer of the formula



wherein R_{19} is hydrogen or unsubstituted or hydroxy-substituted $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12}\text{-alkyl}$, u is an integer from 2 to 250 and Q' is a radical of a polymerization initiator; or

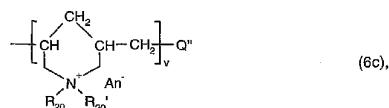
(iii) the radical of formula



- 14 -

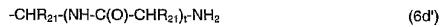
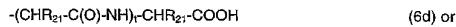
wherein R₁₉, X and u are as defined above, or

(iv) the radical of an oligomer of formula



wherein R₂₀ and R_{20'} are each independently C₁-C₄-alkyl, An⁻ is an anion, v is an integer from 2 to 250, and Q'' is a monovalent group that is suitable to act as a polymerization chain-reaction terminator; or

(v) the radical of an oligopeptide of formula



wherein R₂₁ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl which is unsubstituted or substituted by hydroxy, carboxy, carbamoyl, amino, phenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl, imidazolyl, indolyl or a radical -NH-C(=NH)-NH₂ and t is an integer from 2 to 250, or the radical of an oligopeptide based on proline or hydroxyproline; or

(vi) the radical of a polyalkylene oxide of formula



wherein R₃₄ is hydrogen or C₁-C₂₄-alkyl, (alk') is C₆-C₄-alkylene, z is 0 or 1, r and s are each independently an integer from 0 to 250 and the total of (r+s) is from 2 to 250; or

(vii) the radical of an oligosaccharide;

subject to the provisos that

A is not a direct bond if (oligomer) is a radical of formula (6a);

A is a radical of formula (5a), (5b) or (5d) or A and R₃₂, together with the adjacent double bond, are a radical of formula (5f) if (oligomer) is a radical of formula (6b), (6c), (6d) or (6e) or is the radical of an oligosaccharide;

A is a direct bond if (oligomer) is a radical of formula (6b'); and

A is a radical of formula (5c) or (5e) if (oligomer) is a radical of formula (6d').

The following preferences apply to the variables contained in the definition of the macromonomer of formula (4):

R' is preferably hydrogen or C₁-C₄-alkyl, more preferably hydrogen or C₁-C₂-alkyl and particularly preferably hydrogen.

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 15 -

R₃₂ is preferably hydrogen, methyl or carboxyl, and particularly preferably hydrogen.
R is preferably hydrogen or methyl.
X is preferably a bivalent group -O- or -NH-. X is particularly preferably the group -NH- if (oligomer) is a radical of formula (6a); (6c) or (6d), and is particularly preferably the group -O- if (oligomer) is a radical of formula (6b) or (6e) or is the radical of an oligosaccharide. X' is preferably -O- or -NH- and more preferably -NH-. X₁ is preferably -O- or -NH-.

The radical R₃₃ has a symmetrical or, preferably, an asymmetrical structure. R₃₃ is preferably linear or branched C₆-C₁₀alkylene; cyclohexylene-methylene or cyclohexylene-methylene-cyclohexylene each unsubstituted or substituted in the cyclohexyl moiety by from 1 to 3 methyl groups; or phenylene or phenylene-methylene-phenylene each unsubstituted or substituted in the phenyl moiety by methyl. The bivalent radical R₃₃ is derived preferably from a diisocyanate and most preferably from a diisocyanate selected from the group isophorone diisocyanate (IPDI), toluylene-2,4-diisocyanate (TDI), 4,4'-methylenebis(cyclohexyl isocyanate), 1,6-diisocyanato-2,2,4-trimethyl-n-hexane (TMDI), methylenebis(phenyl isocyanate), methylenebis(cyclohexyl-4-isocyanate) and hexamethylene diisocyanate (HMDI).

Preferred meanings of A₁ are unsubstituted or hydroxy-substituted -O-C₂-C₆alkylene or a radical -O-C₂-C₆alkylene-NH-C(O)- and particularly -O-(CH₂)₂₋₄, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- or a radical -O-(CH₂)₂₋₄-NH-C(O)-. A particularly preferred meaning of A₁ is the radical -O-(CH₂)₂-NH-C(O)-.

A₂ is preferably C₁-C₆alkylene, phenylene or benzylene, more preferably C₁-C₄alkylene and even more preferably C₁-C₂alkylene.

n is an integer of 0 or preferably 1. m is preferably an integer of 1.

R₃₂' is preferably hydrogen or methyl and particularly preferably hydrogen.

In case that (oligomer) is a radical of formula (6a), (6b), (6c), (6d) or (6e) or is the radical of an oligosaccharide, is A preferably a radical of formula (5a) or (5b) and particularly preferably a radical of formula (5a), wherein the above given meanings and preferences apply for the variables contained therein.

A preferred group of hydrophilic macromonomers according to the invention comprises compounds of the above formula (4), wherein R is hydrogen or methyl, R₃₂ is hydrogen,

methyl or carboxyl, R₃₂' is hydrogen, A is a radical of the formula (5a) or (5b) and (oligomer) is a radical of formula (6a), (6b), (6c), (6d) or (6e) or is the radical of an oligosaccharide. An even more preferred group of hydrophilic macromonomers comprises compounds of the above formula (4), wherein R is hydrogen or methyl, R₃₂ and R₃₂' are each hydrogen, A is a radical of the formula (5a) and (oligomer) is a radical of formula (6a). A further group of preferred macromonomers comprises compounds of formula (4), wherein A is a radical of formula (5e) above and (oligomer) is a radical of formula (6a).

(Alk*) is preferably methylene, ethylene or 1,1-dimethyl-methylene, in particular a radical -CH₂- or -C(CH₃)₂-.

(alk) and (alk*) are each independently preferably C₂-C₈-alkylene, more preferably C₂-C₆-alkylene, even more preferably C₂-C₄-alkylene and particularly preferably 1,2-ethylene. The alkylene radicals (alk) and (alk*) may be branched or preferably linear alkylene radicals.

Q is for example hydrogen.

The total of (p+q) is preferably an integer from 2 to 150, more preferably from 5 to 100, even more preferably from 5 to 75 and particularly preferably from 10 to 50. In a preferred embodiment of the invention q is 0 and p is an integer from 2 to 250, preferably from 2 to 150, more preferably from 5 to 100, even more preferably from 5 to 75 and particularly preferably from 10 to 50.

Suitable hydrophilic substituents of the radicals B or B' are those described in WO 99/57581 on pages 16 to 24.

A group of preferred non-ionic substituents of B or B' comprises C₁-C₂-alkyl, which is unsubstituted or substituted by -OH or -NR₂₃R₂₃', wherein R₂₃ and R₂₃' are each independently of the other hydrogen or C₁-C₂-alkyl; a radical -COOY wherein Y is C₁-C₄-alkyl; C₂-C₄-alkyl which is substituted by -OH, -NR₂₃R₂₃' wherein R₂₃ and R₂₃' are each independently of another hydrogen or C₁-C₂-alkyl, or Y is a radical -C₂-C₄-alkylene-NH-C(O)-O-G wherein -O-G is the radical of a saccharide; a radical -C(O)-NY₁Y₂, wherein Y₁ and Y₂ are each independently of the other hydrogen or C₁-C₆-alkyl which is unsubstituted or substituted by hydroxy, or Y₁ and Y₂ together with the adjacent N-atom form a heterocyclic

WO 02/094331

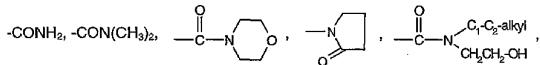
PCT/EP02/05495

- 17 -

6-membered ring having no further heteroatom or having one further N- or O-atom; a radical -OY₃, wherein Y₃ is hydrogen, C₁-C₄-alkyl which is unsubstituted or substituted by -NH₂ or -N(C₁-C₂-alkyl)₂, or is a group -C(O)C₁-C₂-alkyl; or a 5- or 6-membered heteroaromatic or heterocyclic radical having one N-atom and in addition no further heteroatom or an additional N-, O- or S-heteroatom, or a 5 to 7-membered lactame.

A group of more preferred non-ionic substituents of B or B' comprises a radical -COOY, wherein Y is C₁-C₂-alkyl, C₂-C₃-alkyl, which is substituted by hydroxy, amino or N,N-di-C₁-C₂-alkylamino, or is a radical -C₂-C₄-alkylene-NH-C(O)-O-G wherein -O-G is the radical of trehalose; a radical -CO-NY₁Y₂, wherein Y₁ and Y₂ are each independently of the other hydrogen or C₁-C₄-alkyl which is unsubstituted or substituted by hydroxy, or Y₁ and Y₂ together with the adjacent N-atom form a N-C₁-C₂-alkylpiperazino or morpholino ring; or a heterocyclic radical selected from the group consisting of N-pyrrolidonyl, 2- or 4-pyridinyl, 2-methylpyridin-5-yl, 2-, 3- oder 4-hydroxypyridinyl, N-ε-caprolactamyl, N-imidazolyl, 2-methylimidazol-1-yl, N-morpholiny and 4-N-methylpiperazin-1-yl.

A particularly preferred group of non-ionic substituents of B or B' comprises the radicals

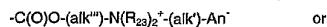


-CONH-(CH₂)₂-OH, -COO-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, and -COO(CH₂)_{2,4}-NHC(O)-O-G wherein -O-G is the radical of trehalose.

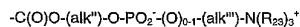
Particularly preferred anionic substituents of B or B' are -COOH, -SO₃H, o-, m- or p-sulfophenyl, o-, m- or p-sulfomethylphenyl or a radical -CONY₅Y₆ wherein Y₅ is C₂-C₄-alkyl substituted by sulfo, and Y₆ is hydrogen.

A preferred cationic substituent of B or B' is a radical -C(O)OY₇, wherein Y₇ is C₂-C₄-alkyl, which is substituted by -N(C₁-C₂-alkyl)₃⁺An⁻ and is further substituted by hydroxy, and An⁻ is an anion, for example the radical -C(O)O-CH₂-CH(OH)-CH₂-N(CH₃)₃⁺An⁻.

A preferred group of zwitter-ionic substituents -R₂₄-Zw corresponds to the formula

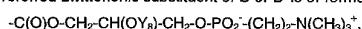


- 18 -



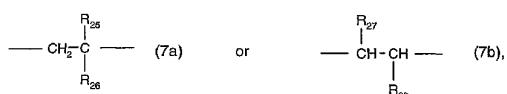
wherein R₂₃ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl; An[·] is an anionic group -COO[·], -SO₃[·], -OSO₃[·] or -OPO₃H[·], preferably -COO[·] or -SO₃[·] and most preferably -SO₃[·]; alk' is C₁-C₁₂-alkylene, (alk") is C₂-C₂₄-alkylene which is unsubstituted or substituted by a radical -OY₈, Y₈ is hydrogen or the acyl radical of a carboxylic acid, and (alk''') is C₂-C₆-alkylene.

(alk') is preferably C₂-C₆-alkylene, more preferably C₂-C₆-alkylene and most preferably C₂-C₄-alkylene. (alk") is preferably C₂-C₁₂-alkylene, more preferably C₂-C₆-alkylene and particularly preferably C₂-C₃-alkylene which is in each case unsubstituted or substituted by hydroxy or by a radical -OY₈. (alk''') is preferably C₂-C₄-alkylene and more preferably C₂-C₃-alkylene. R₂₃ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl, more preferably methyl or ethyl and particularly preferably methyl. A preferred zwitterionic substituent of B or B' is of formula



wherein Y₈ is hydrogen or the acyl radical of a higher fatty acid.

B denotes for example a radical of formula

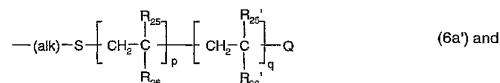


wherein R₂₅ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl, preferably hydrogen or methyl; R₂₆ is a hydrophilic substituent, wherein the above given meanings and preferences apply; R₂₇ is C₁-C₄-alkyl, phenyl or a radical -C(O)OY₉, wherein Y₉ is hydrogen or unsubstituted or hydroxy-substituted C₁-C₄-alkyl; and R₂₈ is a radical -C(O)Y₉' or -CH₂-C(O)OY₉' wherein Y₉' independently has the meaning of Y₉.

R₂₇ is preferably C₁-C₂-alkyl, phenyl or a group -C(O)OY₉. R₂₈ is preferably a group -C(O)OY₉' or -CH₂-C(O)OY₉' wherein Y₉ and Y₉' are each independently of the other hydrogen, C₁-C₂-alkyl or hydroxy-C₁-C₂-alkyl. Particularly preferred -CHR₂₇-CHR₂₈- units according to the invention are those wherein R₂₇ is methyl or a group -C(O)OY₉ and R₂₈ is a group -C(O)OY₉' or -CH₂-C(O)OY₉' wherein Y₉ and Y₉' are each hydrogen, C₁-C₂-alkyl or hydroxy-C₁-C₂-alkyl.

B' independently may have one of the meanings given above for B.

If (oligomer) is a radical of formula (6a), the radical -(alk)-S-[B]_p-[B']_q-Q preferably denotes a radical of formula

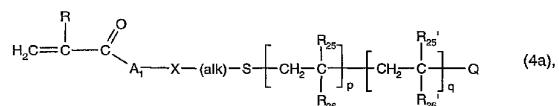


even more preferably of the formula



wherein for R₂₅, R₂₆, Q, p and q the above-given meanings and preferences apply, for R₂₅' independently the meanings and preferences given before for R₂₅ apply, and for R₂₆' independently the meanings and preferences given before for R₂₆ apply.

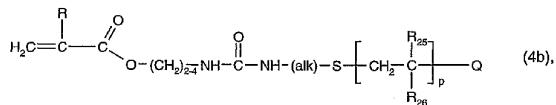
A preferred group of suitable hydrophilic macromonomers according to step (b) of the invention comprises compounds of formula



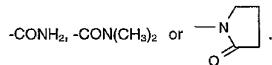
wherein R is hydrogen or methyl, A₁ is -O-(CH₂)₂₋₄-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂- or a radical -O-(CH₂)₂₋₄-NH-C(O)-, X is -O- or -NH-, (alk) is C₂-C₄-alkylene, Q is a monovalent group that is suitable to act as a polymerization chain-reaction terminator, p is an integer from 5 to 50, R₂₅ and R₂₅' are each independently of the other hydrogen or methyl, and for R₂₆ and R₂₆' each independently the above given meanings and preferences apply.

A particularly preferred embodiment of the invention relates to hydrophilic macromonomers of the formula

- 20 -



wherein for R, R₂₅, R₂₆, Q, (alk) and p the above-given meanings and preferences apply. A particularly preferred group of hydrophilic macromonomers are compounds of the above formula (4b) wherein R is hydrogen or methyl, (alk) is C₂-C₄-alkylene, R₂₅ is hydrogen or methyl, p is an integer of 5 to 50, Q is as defined before, and for R₂₆ the above given meanings and preferences apply; in particular R₂₆ of this embodiment is a radical



If (oligomer) is a radical (ii) of formula (6b), Q' in formula (6b) is for example C₁-C₁₂-alkyl, phenyl or benzyl, preferably C₁-C₂-alkyl or benzyl and in particular methyl. R₁₉ is preferably unsubstituted or hydroxy-substituted C₁-C₄-alkyl and in particular methyl. u is preferably an integer from 2 to 150, more preferably from 5 to 100, even more preferably from 5 to 75 and particularly preferably from 10 to 50.

If (oligomer) is a radical of formula (6b'), the above given meanings and preferences apply for the variables R₁₉ and u contained therein. X in formula (6b') is preferably hydroxy or amino.

If (oligomer) denotes a radical (iv) of formula (6c), R₂₀ and R_{20'} are each preferably ethyl or in particular methyl; v is preferably an integer from 2 to 150, more preferably from 5 to 100, even more preferably from 5 to 75 and particularly preferably from 10 to 50; Q'' is for example hydrogen; and An⁻ is as defined before.

If (oligomer) denotes an oligopeptide radical (v) of formula (6d) or 6d'), R₂₁ is for example hydrogen, methyl, hydroxymethyl, carboxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-carboxyethyl, isopropyl, n-, sec. or iso-butyl, 4-amino-n-butyl, benzyl, p-hydroxybenzyl, imidazolylmethyl, indolylmethyl or a radical -(CH₂)₃NH-C(=NH)-NH₂. t is preferably an integer from 2 to 150,

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 21 -

more preferably from 5 to 100, even more preferably from 5 to 75 and particularly preferably from 10 to 50.

If (oligomer) denotes a polyoxyalkylene radical (vi) of formula (6e), R₃₄ is preferably hydrogen or C₁-C₁₈-alkyl, more preferably hydrogen or C₁-C₁₂-alkyl, even more preferably hydrogen, methyl or ethyl, and particularly preferably hydrogen or methyl. (alk') is preferably a C₂-C₃-alkylene radical. z is preferably 0. r and s are each independently preferably an integer from 0 to 100 wherein the total of (r+s) is 5 to 100. r and s are each independently more preferably an integer from 0 to 50 wherein the total of (r+s) is 8 to 50. In a particularly preferred embodiment of the polyoxyalkylene radicals (oligomer), r is an integer from 8 to 50 and particularly 9 to 25, and s is 0.

(oligomer) as the radical of an oligosaccharide (vii) may be, for example, a di- or polysaccharide including carbohydrate containing fragments from a biopolymer. Examples are the radical of a cyclodextrin, trehalose, cellobiose, maltotriose, maltohexaose, chitohexaose or a starch, hyaluronic acid, deacetylated hyaluronic acid, chitosan, agarose, chitin 50, amylose, glucan, heparin, xylan, pectin, galactan, glycosaminoglycan, mucin, dextran, aminated dextran, cellulose, hydroxyalky/cellulose or carboxyalky/cellulose oligomer, each of which with a molecular weight average weight of, for example, up to 25,000 Da, preferably up to 10,000 Da. Preferably the oligosaccharide according to (vii) is the radical of a cyclodextrin with a maximum of 8 sugar units.

Formulae (6a), (6a') or (6e) are to be understood as a statistic description of the respective oligomeric radicals, that is to say, the orientation of the monomers and the sequence of the monomers (in case of copolymers) are not fixed in any way by said formulae. The arrangement of B and B' in formula (6a) or of the ethyleneoxide and propyleneoxide units in formula (6e) thus in each case may be random or blockwise.

The weight average molecular weight of the hydrophilic macromonomer according to step (b) depends principally on the desired properties and is for example from 300 to 25000 Da, preferably from 300 to 12,000 Da, more preferably from 300 to 8000 Da, even more preferably from 300 to 5000 Da, and particularly preferably from 500 to 4000 Da.

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 22 -

The macromonomers of formula (4) may be prepared by methods known per se, as described in, for example, WO 99/57581.

A wide variety of structurally different polymers are suitable for use in step (b) of the present invention subject to the condition that said polymers lack polymerizable ethylenically unsaturated groups and are hydrophilic and biocompatible. Suitable biocompatible hydrophilic polymers comprise, for example, biopolymers, modified biopolymers and synthetic polymers.

The weight average molecular weight M_w of biocompatible hydrophilic polymers according to step (b) depends principally on the desired properties and is from 1000 to 5,000,000 Da, preferably from 10,000 to 1,000,000 Da, and particularly preferably from 100,000 to 500,000 Da.

Examples of suitable biopolymers are polysaccharides, for example, hyaluronic acid, chondroitin sulfate, dextran, 1,3-glucan, fucoidan; glycoproteins, for example, mucin, fibronectin; glucosamines, for example chitin, chitosan, heparin; polypeptides, for example, lysozyme, collagen; proteins, for example albumen, immunoglobulines.

Examples of suitable modified biopolymers are, for example, carboxyalkylcellulose, for example carboxymethylcellulose, carboxyalkylchitin, carboxyalkylchitosan,

Examples of suitable synthetic polymers are bis-aminoalkylene-polyalkylene glycols of various average molecular weights, for example a Jeffamine® polyoxyalkylene amine; polyethyleneglycols, poly(hydroxyethyl methacrylate (poly-HEMA), high molecular weight, crosslinked, acrylic acid based polymers, for example, Carbopol® polymers and Noveon® Polycarbophils; polyacrylamide, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol.

Preferred biocompatible hydrophilic polymers are highly branched and/or possess molecular weights > 40,000 Da. Especially preferred are hyaluronic acid, dextran, heparin, chondroitin sulfate, mucin, polyvinylpyrrolidone or a Polycarbophil or Carbopol® polymer.

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 23 -

The biocompatible hydrophilic polymer is not covalently bonded to the polymer chains of the macromonomer. Chain entanglement, hydrogen bonds, Van der Waals forces and charge interactions are among the most important interactions between the hydrophilic macromonomers grafted from the bulk material and the biocompatible hydrophilic polymer. These forces stabilize the entangled biocompatible hydrophilic polymer and prevent its rapid leaching from the interpenetration mixture under physiological conditions. Preferably, the biocompatible hydrophilic polymers contribute significantly to specific advantageous features of the s-IPN-structured coating. Among those are for example: lubrication, water retention and stabilization of aqueous surface layers, biocompatibility, reversible attraction of biomolecules (e.g. mucins) from biological fluids, prevention of irreversible deposition of proteins, lipids and salts and inhibition of microbial adhesion. Controlled low rate leaching of entangled biocompatible hydrophilic polymers out of the contact lens coatings can enhance lubricity and comfort, and in addition can favour a continuous renewal of the lens surface.

Additional components can be included within the s-IPN. They can either be uncrosslinked polymers, oligomers or low molecular weight components with their leaching rates from the s-IPN naturally increasing with decreasing molecular masses. An additional component is preferably a bioactive material or a bioactive polymer. In a particular embodiment of the invention an additional component can be an enzyme, an antibody, an antimicrobial peptide, a polyquat or a growth factor. It is characteristic for additional components that they slowly release from the coating under physiological conditions.

The practical use of devices and articles carrying coatings according to the disclosed technology can be seen in technical, in biological and in environmental systems. Applications in the biomedical field are preferred: in particular, coatings for ophthalmic devices and implants, such as contact lenses, ocular drug delivery systems, intraocular lenses and artificial corneas.

In addition, s-IPN coatings of the present invention are outstanding with regard to their capability of lubricating contact lens surfaces and thus reducing the blinking frequency and the overall wearing comfort of contact lens users. By lubricating the cornea surface (via leachables) contact lens coatings of the present invention can improve the on-eye mobility of contact lens. All this is of particular importance with regard to extended wear contact

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 24 -

lenses. These advantageous effects can be caused or be enhanced by leaching of B and/or C. The surface coatings of the invention can also be applied to ophthalmic implants. In technical applications coatings of the present invention can prevent befouling of separation membranes and can reduce friction, calcification, scale and drag phenomena in hydrodynamic systems.

The mixture of hydrophilic macromonomers and biocompatible hydrophilic polymer may be applied to the initiator-modified material according to processes known per se. For example, the material comprising the covalently bound polymerisation initiator is immersed in a solution of the macromonomer and biocompatible hydrophilic polymer, or a layer of said solution is first of all deposited on the modified material surface, for example, by dipping, spraying, spreading, knife coating, pouring, rolling, spin coating or vacuum vapor deposition. Suitable solvents, if used in the polymerization process, are, for example, water or dipolar aprotic solvents such as, for example, acetonitrile. The polymerization of the hydrophilic macromonomer on the material surface then may be initiated, for example, thermally by the action of heat or preferably by irradiation, particularly by UV radiation. Suitable light sources for the irradiation are known to the artisan and comprise for example mercury lamps, high-pressure mercury lamps, xenon lamps, carbon arc lamps or sunlight. The time period of irradiation may depend for example on the desired properties of the resulting composite material but is usually in the range of up to 30 minutes, preferably from 10 seconds to 10 minutes, and particularly preferably from 0.5 to 5 minutes. It is advantageous to carry out the irradiation in an atmosphere of inert gas.

The coated material obtained according to the invention may be purified afterwards in a manner known per se, for example by washing or extraction with a suitable solvent such as water.

By means of process step (b) of the above-described coating process, the hydrophilic macromonomers may be grafted to the material surface with formation of a coating having, for example, a so-called bottle brush-type structure (BBT) composed of tethered "hairy" chains. Such BBT structures in one embodiment comprise a long hydrophilic or hydrophobic backbone, which carries relatively densely, packed comparatively short hydrophilic side chains (called primary bottle brushes). Another embodiment relates to secondary bottle brushes which are characterized in that the hydrophilic side chains themselves carry

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 25 -

densely packed hydrophilic "secondary" side chains. Polymeric coatings of said primary and secondary BBT structures to a certain extent mimic highly water-retaining structures occurring in the human body, for example in cartilage or mucosal tissue.

A further embodiment of the invention relates to a material that is coated by the process of the invention.

The material that is coated by the process of the invention is, for example, an organic bulk material, preferably a biomedical device, e.g. an ophthalmic device, preferably a contact lens including both hard and particularly soft contact lenses, an intraocular lens or artificial cornea. Further examples are materials useful for example as wound healing dressings, eye bandages, materials for the sustained release of an active compound such as a drug delivery patch, moldings that can be used in surgery, such as heart valves, vascular grafts, catheters, artificial organs, encapsulated biological implants, e.g. pancreatic islets, materials for prostheses such as bone substitutes, or moldings for diagnostics, membranes or biomedical instruments or apparatus.

The biomedical devices, e.g. ophthalmic devices obtained according to the invention have a variety of unexpected advantages over those of the prior art which make those devices very suitable for practical purposes, e.g. as contact lens for extended wear or intraocular lens. For example, they do have a high surface wettability, which can be demonstrated by their contact angles, their water retention and their water-film break up time or tear film break up time (TBUT).

The TBUT plays a particularly important role in the field of ophthalmic devices such as contact lenses. Thus the facile movement of an eyelid over a contact lens has proven important for the comfort of the wearer; this sliding motion is facilitated by the presence of a continuous layer of tear fluid on the contact lens, a layer that lubricates the tissue/lens interface. However, clinical tests have shown that currently available contact lenses partially dry out between blinks, thus increasing friction between eyelid and the lens. The increased friction results in soreness of the eyes and reduced movement of the contact lenses. Now it has become feasible to considerably increase the TBUT of commercial contact lenses such as, for example, those made of nelfilcon A, vilafilcon A or lotrafilcon A polymer, by applying a surface coating according to the invention. On the base curve of a contact lens, the

pronounced lubricity of the coating facilitates the on-eye lens movement, which is essential for extended wear of contact lenses. Moreover, the materials obtained by the process of the invention provide additional effects being essential for lenses for extended wear, such as an increased thickness of the pre-lens tear film which contributes substantially to low microbial adhesion and resistance to deposit formation. Due to the very slow release of the biocompatible hydrophilic polymer the surface coatings according the present invention are extremely soft and lubricious. Biomedical articles such as in particular contact lenses coated by the process of the invention show a superior wearing comfort including improvements with respect to late day dryness and long term (overnight) wear. The novel surface coatings moreover interact in a reversible manner with ocular mucus, which contributes to the improved wearing comfort.

In addition, biomedical devices, e.g. ophthalmic devices such as contact lenses, coated by the process of the invention, have a very pronounced biocompatibility combined with good mechanical properties. For example, the devices are blood compatible and have good tissue integration. In addition, there are generally no adverse eye effects observed, while the adsorption of proteins or lipids are low, also the salt deposit formation is lower than with conventional contact lenses. Generally, there is low fouling, low microbial adhesion and low bio erosion while good mechanical properties can be for example found in a low friction coefficient and low abrasion properties. Moreover, the dimensional stability of the materials obtained according to the invention is excellent. In addition, the attachment of a hydrophilic surface coating at a given bulk material according to the invention does not affect its visual transparency.

In summary, the ophthalmic devices obtained by the process of the invention, such as contact lenses and artificial cornea, provide a combination of low spoilage with respect to cell debris, cosmetics, dust or dirt, solvent vapors or chemicals, with a high comfort for the patient wearing such ophthalmic devices in view of the soft hydrogel surface which for example provides a very good on-eye movement of the ophthalmic device.

Biomedical devices such as renal dialysis membranes, blood storage bags, pacemaker leads or vascular grafts coated by the process of the invention resist fouling by proteins by virtue of the continuous layer of bound water, thus reducing the rate and extent of

thrombosis. Blood-contacting devices fabricated according to the present invention are therefore haemocompatible and biocompatible.

In the examples, if not indicated otherwise, amounts are amounts by weight, temperatures are given in degrees Celsius. Tear break-up time values in general relate to the pre-lens tear film non-invasive break-up time (PLTF-NIBUT) that is determined following the procedure published by M. Guillon et al., Ophthal. Physiol. Opt. 9, 355-359 (1989) or M. Guillon et al., Optometry and Vision Science 74, 273-279 (1997). Average advancing and receding water contact angles of coated and non-coated lenses are determined with the dynamic Wilhelmy method using a Krüss K-12 instrument (Krüss GmbH, Hamburg, Germany). Wetting force on the solid is measured as the solid is immersed in or withdrawn from a liquid of known surface tension.

Example A-1: 1,2-Diaminocyclohexane plasma coating (DACH)

Two dried Lotrafilcon A lenses (polysiloxane/perfluoroether copolymer) are, after extraction in isopropanol, toluene and again in isopropanol, placed on the glass holder within the plasma reactor equipped with an external ring electrode and a 27.13 MHz radiofrequency (RF) generator for the generation of an inductively-coupled, cold glow discharge plasma. The distance between the substrates and the lower edge of the plasma zone is 12 cm. The reactor is evacuated to a pressure of 0.008 mbar, and held at these conditions for 1 h. Then, the argon plasma gas flow rate into the plasma zone of the reactor is set to 20 sccm (standard cubic centimeter), the pressure in the reactor is adjusted to 0.12 mbar and the RF generator is switched on. The plasma discharge of a power 250 Watts is maintained for a total period of 1 min (in order to clean and activate the lenses surfaces). Afterwards the 1,2-DACH vapor is introduced into the reactor chamber from DACH reservoir (maintained at 24 °C) at 0.15 mbar for 1 min. After this, the following parameters for the plasma polymerization of DACH are chosen: Argon flow rate for plasma excitation = 5 sccm, Argon carrier gas flow rate for DACH transport = 5 sccm, temperature of the DACH evaporation unit = 24 °C, the distance between the lower edge of the plasma zone and the substrates = 5 cm, pressure = 0.2 mbar, and plasma power = 100 W. The lenses are treated for about 5 min with a pulsing glow discharge plasma (1 usec. on, 3 usec. off). After 5 min of deposition the plasma discharge is interrupted and DACH vapor is let to flow into reactor for additional 5 min. The reactor is then evacuated and maintained for 30 min at a pressure 0.008 mbar in order to remove residual monomer and activated species. The internal pressure is brought to

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 28 -

atmospheric by using dry nitrogen. The substrates are then turned over and the whole procedure is repeated to coat the other side of the substrates. The samples are then unloaded from the reactor and used for the subsequent photoinitiator linkage.

Example A-2: Plasma induced 2-isocyanatoethyl methacrylate coating (Poly-IEM)

Lotrafilcon A contact lenses are, after extraction in isopropanol, placed on the Teflon holder within the plasma reactor equipped with external ring electrodes. The distance between the substrates and the lower edge of the plasma electrodes is 12 cm. The reactor is evacuated to a pressure of 0.010 mbar, and held at these conditions for 1 h. Then, the argon plasma gas flow rate into the plasma zone of the reactor is set to 20 sccm, the pressure in the reactor is adjusted to 0.07 mbar and the RF generator (27.12 MHz radio frequency generator, HFA Koppold & Co., Höhenkirchen, Germany) is switched on. The plasma discharge of a power 170 Watts is maintained for a total period of 1 min. Afterwards, the IEM vapor is introduced into the reactor chamber from IEM reservoir (maintained at 25 °C) at 0.15 mbar for 1 min. After this, the following parameters for the plasma induced polymerization of IEM are chosen: Argon flow rate for plasma excitation = 20 sccm, argon carrier gas flow rate for monomer (IEM) transport = 10 sccm, temperature of the monomer (IEM) evaporation unit = 25 °C, the distance between the lower edge of the plasma electrodes and the substrates = 16 cm, pressure = 0.10 mbar, and plasma power = 60 W. After 5 min of deposition, the plasma discharge is interrupted; the reactor is evacuated and maintained for 30 min at a pressure 0.010 mbar. The internal pressure is then brought to atmospheric pressure by using dry nitrogen. The substrates are then turned over and the whole procedure is repeated to coat the other side of the substrates.

The samples are then unloaded from the reactor and analyzed by ATR-FTIR measurements. Strong bands at about 2270 cm⁻¹, which are characteristic for N=C=O groups, are clearly identified on all modified surfaces.

Examples A-3 – A-6: Spray coating on contact lenses using azido aniline hydrochloride

A solution of 0.1 mg/mL azido aniline hydrochloride in methanol is given into a funnel of an airbrush (aero-pro 381™, Hansa). The solution is sprayed onto both sides of wet or dried Lotrafilcon A lenses (polysiloxane/perfluoroalkyl/polyether copolymer) for the time as indicated in the Table below using a nitrogen pressure of 1.15 bar. Afterwards the lenses

are irradiated 30 seconds using a UV lamp (LQ 400B, Gröbel) with an intensity of 1.43 mW/cm² and a 305 nm cutoff filter. The whole process is optionally repeated. The lenses are then extracted in acetonitrile/methanol 80/20 overnight.

Table

Example	Spray time in seconds/ Number of spray cycles	Lens surfaces before spraying
A-3	3/1	dry
A-4	7/1	dry
A-5	7/1	wet
A-6	7/3	dry

Example B-1: Surface binding of the reactive photoinitiator molecules

The aminofunctionalized contact lenses from Example A-1 are, immediately after plasma treatment with 1,2-DACH plasma, immersed into a 1 % acetonitrile solution of the reactive photoinitiator prepared by the addition reaction from isophorone diisocyanate and 4-(2-hydroxyethoxy)phenyl 2-hydroxy-2-propyl ketone (Darocure 2959) (synthesis see EP 0 632 329). The amino groups on the lenses surfaces react with the isocyanato groups of the photoinitiator molecules for 12 h. After this time, the lenses are withdrawn from the reaction solution, washed and extracted in acetonitrile for 8 h and dried under reduced pressure for 2 h. The dried lenses are subsequently used for photografting.

Example B-2: Surface binding of reactive photoinitiator molecules

The aminofunctionalized contact lenses from Example A-1 are, immediately after plasma treatment with 1,2-DACH plasma, immersed into a 1 % acetonitrile solution of the reactive photoinitiator prepared by the addition reaction from isophorone diisocyanate and 2-ethyl-2-(dimethylamino)-1-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-4-penten-1-one (synthesis see WO 96/20796). The amino groups on the lenses surfaces react with the isocyanato groups of the photoinitiator molecules for 16 h. After this time, the lenses are withdrawn from the reaction solution, washed and extracted in acetonitrile for 12 h and dried under reduced pressure for 2 h. The dried lenses are subsequently used for photografting.

Example B-3: Synthesis of a reactive photoinitiator comprising a reactive amino group

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 30 -

A 1000 ml three-necked round bottom flask is charged with a solution of 224.26 g (1 Mol) of Darocure 2959 in 400 ml of THF and 114.55 g (1 Mol) of methanesulfonyl chloride is added to the solution at RT. After cooling to 2°C, 101.2 g (1Mol) of triethyl amine (TEA) and additional 200 ml of THF are added to the solution for 30 min under stirring. Slightly exothermal reaction is observed. The reaction mixture is then filtered through G3 glass frit filter and the TEA hydrochloride washed 2x with THF on the filter. The solvent from the filtrate is evaporated at 60 °C and the pressure 200 mbar using a Rotavapor. The yellow oil is then dissolved in 800 ml of CH₂Cl₂. The organic phase is washed 1x with 400 ml of deionized water, 2x with 400 ml of acidic water pH~1 and finally with 400 ml of deionized water. The organic phase is then dried over MgSO₄, filtered and concentrated to the constant weight by evaporating of the CH₂Cl₂ at a Rotavapor. 10.1 g of the dried compound is then dissolved in 30 ml CH₂Cl₂. After addition of 50 g of ethanolamine, the mixture is heated to 80 °C and stirred at this temperature for 1h. The unreacted ethanolamine is then distilled off and the product is dissolved in 100 ml of 2N HCl. After 20 minutes of stirring, the side products are 2x extracted with CH₂Cl₂. The aqueous solution is adjusted to pH 11 with 15 % NaOH and the product extracted 3x to 100 ml of CH₂Cl₂. After drying over MgSO₄ the solvent is evaporated and the product dissolved in water at 90 °C. The crystal product is obtained by cooling of this solution to 4 °C. The product is filtered off, dried and analyzed by ¹H NMR.

Example B-4: Surface binding of reactive photoinitiator molecules

The isocyanato functionalized contact lenses from Example A-2 are, immediately after plasma treatment with 2-iEM plasma, immersed into 1 % acetonitrile solution of the reactive photoinitiator prepared according to Example B-3. The isocyanate groups on the lenses surfaces react with the amino groups of the photoinitiator molecules for 12 hours. After this time, the lenses are withdrawn from the reaction solution, washed and extracted in acetonitrile for 8 hours and dried under reduced pressure for 2 hours. The dried lenses are subsequently used for photografting.

Examples B-5 – B-8: Surface binding of reactive photoinitiator molecules

The aminofunctionalized contact lenses from Examples A-3 – A-6 are immersed into a 1% by weight solution of the reactive photoinitiator prepared by the addition reaction from isophorone diisocyanate and 4-(2-hydroxyethoxy)phenyl 2-hydroxy-2-propyl ketone (Darocure 2959) (synthesis see EP 0 632 329) in acetonitrile. 3 drops of triethylamine (TEA)

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 31 -

are then added to the solution. The amino groups on the lens surface react with the isocyanato groups of the photoinitiator molecules for 12 h. After this time, the lenses are withdrawn from the reaction solution, 3x washed and extracted in acetonitrile for 8 h and dried under reduced pressure for 2 h. The dried lenses are subsequently used for photografting.

Example B-9 - B-12: Surface binding of the reactive photoinitiator molecules
The aminofunctionalized contact lenses from Examples A-3 to A-6 are dried to the constant mass under reduced pressure. The lenses are then directly immersed into 1% by weight acetonitrile solution of the reactive photoinitiator prepared by the addition reaction from isophorone diisocyanate and 2-dimethylamino-2-benzyl-1-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-butan-1-one (synthesis see WO 96/20796 (5 ml solution/lens). 3 drops of triethylamine (TEA) are then added to the solution. The amino groups on the lens surface react with the isocyanato groups of the photoinitiator molecules for 12 h. After this time, the lenses are withdrawn from the reaction solution, 3x washed and extracted in acetonitrile for 6 h and dried under reduced pressure for 2 h. The dried lenses are subsequently used for photografting.

Example C-1: Acrylamide telomer (M_n 1880)

A 2000 ml round bottom flask is charged with a solution of 142.1 g (2 Mol) acrylamide (Fluka 01696) in 700 ml of deionized water and cooled to -5 °C. The frozen solution is evacuated to 50 mbar and after heating to RT filled with nitrogen gas. This freeze thaw process is repeated three times.
1.1 g (4 mmol) of α,α' -azodiisobutyramidine dihydrochloride (Fluka 11633) and 17.5 g (0.154 Mol) cysteamine hydrochloride (Fluka 30080) are added to the cooled solution under nitrogen atmosphere. The clear and slightly yellowish solution is acidified with a few drops of 32 % hydrochloric acid to pH 3.
With a constant stream of argon, this solution is cooled to 5 °C and slowly introduced onto an 'flow-through-reactor' consisting of an 2000 mL three-necked round-bottom flask, reflux condenser, thermometer, magnetic stirrer and a 30 cm Liebig-condenser, filled with glass wool. The Liebig condenser is heated to 70 °C, the flask is heated to 60 °C. The cooled solution is slowly dropped through the Liebig-condenser into the stirred flask using the Chromatography Pump Büchi 681. This takes 1h 40 min. During this time the temperature in

the flask is kept between 58-65 °C. After the completed addition, the solution is stirred for 2 h at 60 °C.

After cooling to RT, NaOH is added to the clear and slightly yellowish solution until pH 10.5 was reached. The product is purified through reverse osmosis, using Millipore cartridge with a cut-off at 1000 Da and freeze-dried. A bright-white solid product is obtained with a yield of 87 %. The concentration of amino groups is determined via functional group titration (0.53 mEq/g), which corresponds to M_n 1880 Da.

Example C-2: Acrylamide telomer (M_n 1350)

A 1000 mL round bottom flask is charged with a solution of 99.5 g (1.46 mol) acrylamide (Fluka 01696), 1.27 g (4.68 mmol) α,α' -azodiisobutyramidine dihydrochloride (Fluka 11633) and 15.9 g (0.14 mol) cysteamine hydrochloride (Fluka 30080) in 300 ml of water.

The clear and slightly yellowish solution is acidified with a few drops of 32 % hydrochloric acid to pH 3. The stirred acidic solution is evacuated to 50 mbar and filled with argon. This is repeated three times.

With a constant stream of argon, this solution is poured into a 500 ml dropping funnel which was put onto an 'flow-through-reactor' consisting of an 1000 ml three-necked round-bottom flask, reflux condenser, thermometer, magnetic stirrer and a 30 cm Liebig-condenser, which is filled with glass wool. The whole apparatus is constantly purged with argon.

The dropping funnel is put onto the Liebig condenser, which is heated to 65 °C. The flask is heated to 60 °C. The solution is slowly dropped through the Liebig condenser into the stirred flask. This takes 2 h. During this time the temperature in the flask is kept between 58-65 °C. After the completed addition, the solution is stirred for 2 h at 60 °C.

NaOH is added to the clear and slightly yellowish solution until pH 10 is reached. The product is purified through reverse osmosis, using Millipore cartridge with a cut-off at 1000 Da and then freeze-dried for 18 h. A bright-white solid product is obtained in a yield of 77 %. The concentration of amino groups is determined via functional group titration (0.70 mEq/g) which corresponds well with the sulfur-value of the elemental analysis (0.73 mEq/g). The corresponding number average molecular weight M_n is 1350 Da.

Example C-3: N,N-Dimethylacrylamide telomer (M_n 1850)

A 2000 ml round bottom flask is charged with a solution of 198.2 g (2 mol) acrylamide (Fluka 01696), 2.72 g (10 mmol) α,α' -azodiisobutyramidine dihydrochloride (Fluka 11633) and 24.8 g (0.22 mol) cysteamine hydrochloride (Fluka 30080) in 600 mL of water.

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 33 -

The clear and slightly yellowish solution is acidified with a few drops of 32 % hydrochloric acid to pH 3. The stirred acidic solution is evacuated to 50 mbar and filled with argon. This is repeated three times.

With a constant stream of Argon, this solution is poured into a 1000 mL dropping funnel which was put onto an 'flow-through-reactor' consisting of an 1000 mL three-necked round-bottom flask, reflux condenser, thermometer, magnetic stirrer and a 30 cm Liebig-condenser, which is filled with glass wool. The whole apparatus is constantly purged with Argon.

The dropping funnel is put onto the Liebig condenser, which is heated to 60 °C. The flask was also heated to 60 °C. The solution is slowly dropped through the Liebig-condenser into the stirred flask. This takes 2.5 h. During this time the temperature in the flask is kept between 58-65 °C. After the completed addition, the solution is stirred for 2 h at 60 °C. 30 % NaOH solution is added to the clear and slightly yellowish solution until pH 10 is reached. The product is purified through reverse osmosis, using a Millipore cartridge with a cut-off at 1000 Da and freeze-dried. A bright-white solid product is obtained in a yield of 75 %. The concentration of amino groups is determined via functional group titration (0.54 mEq/g). The corresponding number average molecular weight M_n is 1850 Da.

Example D-1: Preparation of a macromonomer solution

3 g of acrylamide telomer with amine end group (amine titration = 0.70 mEq/g), prepared by Example C-2 is dissolved in 30 mL of HPLC water. Argon is then let to bubble through the solution for the period of about 30 min. This mixture is then added to the equimolar amount (0.321 g) of isocyanatoethyl methacrylate (IEM, isocyanate titration = 6.45 mEq/g) under stirring. The whole mixture was then stirred under argon flow for 12 h. After this reaction the mixture is used for subsequent reactions.

Example D-2: Preparation of a macromonomer solution comprising sodium hyaluronate

10 ml of the solution from Example D-1 and 10 ml of 0.5 % aqueous solution of sodium hyaluronate (Denki Kagaku Kogyo, Mn.about.1.2x10⁶ Da) are mixed together and homogenized by stirring for 1 h. After adding of 0.2 g of NaCl to the solution and 10 min stirring, the mixture is filtered through 1.2 µm Teflon filter, degassed by repeated (3x) evacuation and bubbling with argon in order to remove dissolved oxygen and used for photografting.

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 34 -

Example D-3: Preparation of a macromonomer solution comprising poly-N-vinylpyrrolidone

10 ml of the solution from Example D-1 and 10 ml of 1 % aqueous solution of poly-N-vinylpyrrolidone (Polysciences, Inc., Cat # 01052, Mw 40000, pharmaceutical grade) are mixed together and homogenized by stirring for 1 h. After adding of 0.2 g of NaCl to the solution and 10 minutes stirring, the mixture is filtered through a 0.45 µm Teflon filter, degassed by repeated (3x) evacuation and bubbling with argon in order to remove dissolved oxygen and used for photografting.

Example D-4: Preparation of a macromonomer solution comprising Carbopol 981 NF

10 ml of the solution from Example D-1 and 10 ml of 0.5 % aqueous solution of Carbopol 981 NF (BFGoodrich) are mixed together and homogenized by stirring for 1 h. After adding of 0.2 g of NaCl to the solution and 10 min stirring, the mixture is filtered through a 1.2 µm Teflon filter, degassed by repeated (3x) evacuation and bubbling with argon in order to remove dissolved oxygen and used for photografting.

Example D-5: Preparation of a macromonomer solution comprising sodium hyaluronate

10 ml of the solution from Example D-1 and 10 ml of 0.2 % aqueous solution of sodium hyaluronate were mixed together and homogenized by stirring for 1 h. After adding of 0.2 g of NaCl to the solution and 10 min stirring, the mixture is filtered through a 1.2 µm Teflon filter, degassed by repeated (3x) evacuation and bubbling with argon in order to remove dissolved oxygen and used for photografting.

Example D-6: Preparation of a macromonomer solution comprising sodium hyaluronate

3 g of N,N-dimethylacrylamide telomer with amino end group (amine titration = 0.53 mEq/g), prepared by Example C-3 are dissolved in 15 ml of HPLC water. This mixture is then added to the equimolar amount (0.25 g) of isocyanatoethyl methacrylate (IEM, isocyanate titration = 6.45 mEq/g) under stirring. The whole mixture is then stirred under argon flow for 12 h. After adding of 15 mL of the 0.2 % aqueous solution of sodium hyaluronate to the solution and 40 min stirring, the mixture is filtered through a 1.2 µm Teflon filter, degassed with nitrogen in order to remove oxygen and used for photografting.

Example E-1: Photografting of a macromonomer solution comprising sodium hyaluronate onto a contact lens surface

In a glove box, 1 mL of the solution from Example D-2 is introduced into a small Petri dish of a volume of about 2 mL. The lens from Example B-1, carrying covalently linked photoinitiator molecules on its surface, is then placed into this solution and an additional 0.5 mL of the degassed solution is added on the lens in order to cover the whole lens with the solution. After 10 min, the Petri dish with the lens under the solution is exposed to 14 mW ultraviolet light for a period of about 2 min. The lens is then turned over and the exposition is repeated by applying 14 mW UV light for an additional 2 min.

The modified lens is then withdrawn from the solution, washed 3x in distilled water, continuously extracted in ultra pure water for 16 h and analyzed by contact angle measurements.

Water/air contact angles on the modified lens are 0° adv., 0° rec., 0° hysteresis. In comparison, the contact angles of non-modified lens are 101° adv., 64° rec., 37° hysteresis. The lens holds continuous water layer on the surface for over 1 min.

Example E-2: Photografting of a macromonomer solution comprising Carbopol 981 NF onto a contact lens surface

1 ml of the solution from Example D-4 is introduced into a small Petri dish of a volume of about 2 ml in a glove box. The dried lens from Example B-1, carrying covalently linked photoinitiator molecules on its surface, is then placed into this solution and an additional 1 mL of the degassed solution was added on the lens in order to cover the whole lens with the solution. After 15 min, the Petri dish with the lens in the solution is exposed to 14 mW ultraviolet light for a period of about 2 min. The lens is then turned over and the exposition was repeated by applying 14 mW UV light for an additional 2 min.

The modified lens is then withdrawn from the solution, washed twice in distilled water, continuously extracted in ultra pure water for 16 h and analyzed by AFM, ATR-FTIR and contact angle measurements.

The thickness of the coating is in the range of 300-400 nm as determined by AFM. Water/air contact angles on the modified lens are 4° adv., 0° rec., 4° hysteresis. In comparison, the contact angles of non-modified lens are 101° adv., 64° rec., 37° hysteresis. The lens holds continuous water layer on the surface for over 1 min.

Example E-3: Photografting of a macromonomer solution comprising poly-N-vinylpyrrolidone onto a contact lens surface

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 36 -

Two lenses from Example B-1 are coated in accordance with Example E-1, but instead of the solution from Example D-2, the solution from Example D-3 is used for UV coupling. Water/air contact angles on the modified lenses are 5° adv., 0° rec., 5° hysteresis.

Example E-4: Photografting of a macromonomer solution comprising sodium hyaluronate onto a contact lens surface

1 ml of the solution from Example D-5 is introduced into a small Petri dish of a volume of about 2 ml in a glove box. The dried lens from Example B-1, carrying covalently linked photoinitiator molecules on its surface, is then placed into this solution and an additional 1 mL of the degassed solution is added on the lens in order to cover the whole lens with the solution. After 15 min the Petri dish with the lens in the solution is exposed to 15 mW ultraviolet light for a period of about 1 min. The modified lens is then withdrawn from the solution, washed twice in distilled water, continuously extracted in ultra pure water for 16 h and analyzed by ATR-FTIR and contact angle measurements.

The thickness of the coating is in the range of 200-300 nm as determined by AFM. Water/air contact angles on the modified lens are 0° adv., 0° rec., 0° hysteresis. In comparison, the contact angles of non-modified lens are 101° adv., 64° rec., 37° hysteresis. The lens holds continuous water layer on the surface for over 1 min.

Example E-5: Photografting of a macromonomer solution comprising sodium hyaluronate onto a contact lens surface

Five lenses from Example B-4 are coated in accordance with Example E-1, but instead of the solution from Example D-2, the solution from Example D-5 is used for UV coupling. Water/air contact angles on the modified lenses are 4° adv., 0° rec., 4° hysteresis.

Example E-6: Photografting of a macromonomer solution comprising sodium hyaluronate onto a contact lens surface

Five lenses from Example B-4 are coated in accordance with Example E-5, but instead of the solution from Example D-5, the solution from Example D-2 is used for UV coupling. Water/air contact angles on the modified lenses are 0° adv., 0° rec., 0° hysteresis.

Example E-7: Photografting of a macromonomer solution comprising sodium hyaluronate onto a contact lens surface

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 37 -

Five lenses from Example B-4 are coated in accordance with Example E-5, but instead of the solution from Example D-5, the solution from Example D-6 is used for UV coupling. Water/air contact angles on the modified lenses are 15° adv., 9° rec., 6° hysteresis.

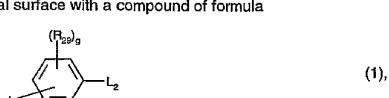
Claims:

1. A process for coating a biomedical device, which comprises:
 (a) providing an inorganic or organic bulk material having covalently bound to its surface initiator moieties for radical polymerization;
 (b) graft polymerizing a hydrophilic ethylenically unsaturated macromonomer from the bulk material surface in the presence of a biocompatible hydrophilic polymer being devoid of polymerizable ethylenically unsaturated groups and thereby entrapping said hydrophilic polymer within the polymer matrix formed by the polymerization of the macromonomer.

2. A process according to claim 1, wherein the material surface is the surface of a biomedical device, particularly a contact lens, intraocular lens or artificial cornea.

3. A process according to claim 1 or 2, wherein the attachment of the initiator moieties to the bulk material comprises:
 (a) providing a bulk material surface with H-active groups;
 (b) reacting the bulk material surface with a functional polymerization initiator having a functional group that is co-reactive to said H-active groups.

4. A process according to claim 1 or 2, wherein the attachment of the initiator moieties to the bulk material comprises:
 (a) reacting the material surface with a compound of formula



wherein R_{2g} is $C_1\text{-}C_4$ -alkyl, $C_1\text{-}C_4$ -alkoxy, hydroxy, sulfo, nitro, trifluoromethyl or halogen,
 g is an integer from 0 to 2,
 L_1 is a group, which functions as a triggerable precursor for carbene or nitrene formation,
 L_2 is amino, $C_1\text{-}C_4$ -alkylamino, hydroxy, glycidyl, carboxy or a derivative thereof, isocyanato or isothiocyanato, or is a radical of formula



WO 02/094331

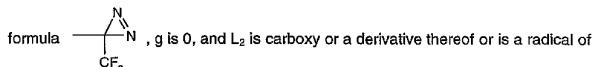
PCT/EP02/05495

- 39 -

L_2' is amino, C_1 - C_4 -alkylamino, hydroxy, carboxy or a derivative thereof, isocyanato, isothiocyanato, -O-glycidyl or $-O-C(O)-(CH_2)_{h1}-X_2$, wherein $h1$ is from 1 to 4 and X_2 is carboxy or a derivative thereof,
 L_3 is $-NH-$, $-NC_1-C_6$ -alkyl-, $-O-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$ or
 $-OC(O)NH-$;
(spacer) is linear or branched C_1 - C_{200} -alkylene which may be substituted by hydroxy and/or interrupted by $-O-$ except for C_1 -alkyl, or is C_3 - C_8 -cycloalkylene, C_3 - C_8 -cycloalkylene- C_1 - C_6 -alkylene, C_3 - C_8 -cycloalkylene- C_1 - C_2 -alkylene- C_3 - C_8 -cycloalkylene or C_1 - C_6 -alkylene- C_3 - C_8 -cycloalkylene- C_1 - C_6 -alkylene; and
 h is the number 0 or 1;
(b) reacting the so modified surface with a functional polymerization initiator having a functional group that is co-reactive to L_2 or L_2' .

5. A process according to any one of claims 1, 2 or 4, wherein step (a) comprises applying the compound of formula (1) to the material surface and fixing said compound of formula (1) onto the material surface using radiation, in particular UV or visible light.

6. A process according to any one of claims 1,2,4 and 5, wherein L_1 is the radical of



formula $-L_3-(\text{spacer})-L_2'$, wherein L_3 is $-C(O)O-$ or $-C(O)NH-$, (spacer) is linear C_2 - C_{12} -alkylene or $-(C_2-C_3\text{-alkylene})-O-(CH_2CH_2O)_{18-160}(C_2-C_3\text{-alkylene})-$, and L_2' is carboxy, a carboxy derivative or a radical $-O-C(O)-(CH_2)_2-X_2$, wherein X_2 is carboxy or a carboxy derivative.

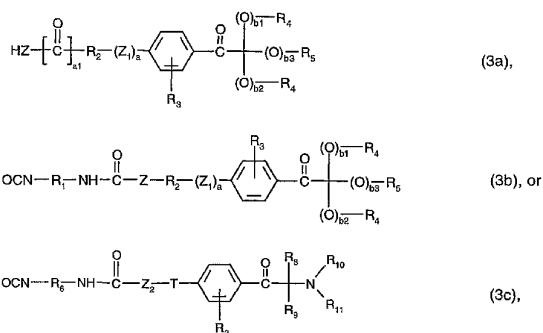
7. A process according to any one of claims 1,2,4,5 and 6, wherein L_1 is the azide radical $-N_3$, g is 0 or 1, R_{29} is methyl, methoxy, hydroxy or nitro, and L_2 is amino, carboxy, a carboxy derivative, isocyanato, isothiocyanato or a radical of formula $-L_3-(\text{spacer})-L_2'$, wherein L_3 is $-NH-$ $-C(O)O-$ or $-C(O)NH-$, (spacer) is linear C_2 - C_{12} -alkylene or $-(C_2-C_3\text{-alkylene})-O-(CH_2CH_2O)_{18-160}(C_2-C_3\text{-alkylene})-$, and L_2' is carboxy, a carboxy derivative or a radical $-O-C(O)-(CH_2)_2-X_2$, wherein X_2 is carboxy or a carboxy derivative.

WO 02/094331

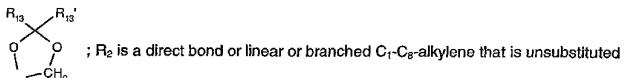
PCT/EP02/05495

- 40 -

8. A process according to claims 3 or 4, wherein the functional polymerization initiator is a photoinitiator of formula



wherein Z is bivalent -O-, -NH- or -NR₁₂; Z₁ is -O-, -O-(O)C-, -C(O)O- or -O-C(O)-O-; R₅ is H, C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-alkoxy or N-C₁-C₁₂-alkylamino; R₄ and R₅ are each independently of the other H, linear or branched C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-hydroxyalkyl or C₆-C₁₀-aryl, or the groups R₄-(O)₁- and R₄-(O)₂- together are -(CH₂)_c- wherein c is an integer from 3 to 5, or the groups R₄-(O)_{b1}-, R₄-(O)_{b2}- and R₅-(O)_{b3}- together are a radical of the formula

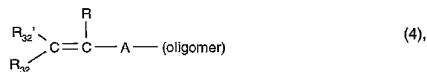


or substituted by -OH and/or is uninterrupted or interrupted by one or more groups -O-, -O-C(O)- or -O-C(O)-O-; R₁ is branched C₃-C₁₈-alkylene, unsubstituted or C₁-C₄-alkyl- or C₁-C₄-alkoxy-substituted C₆-C₁₀-arylene, or unsubstituted or C₁-C₄-alkyl- or C₁-C₄-alkoxy-substituted C₇-C₁₈-aralkylene, unsubstituted or C₁-C₄-alkyl- or C₁-C₄-alkoxy-substituted C₃-C₆-cycloalkylene, unsubstituted or C₁-C₄-alkyl- or C₁-C₄-alkoxy-substituted C₃-C₆-cycloalkylene-C₃H_{2y} or unsubstituted or C₁-C₄-alkyl- or C₁-C₄-alkoxy-substituted -C₃H_{2y}(C₃-C₆-cycloalkylene)-C₃H_{2y} wherein y is an integer from 1 to 6; R₅ independently has the same definitions as R₁ or is linear C₃-C₁₈-alkylene; R₁₂ is linear or branched C₁-C₆-alkyl; T is

bivalent -O-, -NH-, -S-, C₁-C₈-alkylene or $\begin{array}{c} \text{N}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; Z₂ is a direct bond or

-O-(CH₂)_d- or -(OCH₂CH₂)_{d'}- wherein d is an integer from 1 to 6 and the terminal CH₂ group of which is each linked to the adjacent T in formula (3c); R₆ is linear or branched C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl or C₆-C₁₀-aryl-C₁-C₈-alkyl; R₉ independently of R₆ has the same definitions as R₆ or is C₆-C₁₀-aryl, or R₆ and R₉ together are -(CH₂)_e- wherein e is an integer from 2 to 6; R₁₀ and R₁₁ are each independently of the other linear or branched C₁-C₈-alkyl that may be substituted by C₁-C₄-alkoxy, or C₆-C₁₀-aryl-C₁-C₈-alkyl or C₂-C₈-alkenyl; or R₁₀ and R₁₁ together are -(CH₂)_{f1}-Z₃-(CH₂)_{f2}- wherein Z₃ is a direct bond, -O-, -S- or -NR₇, and R₇ is H or C₁-C₈-alkyl and f1 and f2 are each independently of the other an integer from 2 to 4; R₁₃ and R_{13'} are each independently of the other H, C₁-C₈-alkyl, C₃-C₈-cycloalkyl, benzyl or phenyl; and a, a₁, b₁, b₂ and b₃ are each independently of the other 0 or 1; subject to the provisos that b₁ and b₂ are each 0 when R₁₃ is H; that the total of (b₁+b₂+b₃) is not exceeding 2; and that a is 0 when R₁₂ is a direct bond.

9. A process according to any one of claims 1 to 8, wherein a macromonomer of formula



is applied in step (b),

wherein R₃₂ is hydrogen, C₁-C₈-alkyl or a radical -COOR';

R, R' and R₃₂' are each independently of the other hydrogen or C₁-C₈-alkyl;

A is a direct bond or is a radical of formula

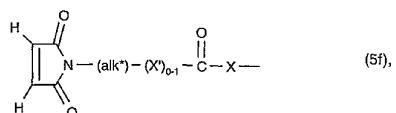
- C(O)-(A₁)_n-X- (5a) or
- (A₂)_m-NH-C(O)-X- (5b); or
- (A₂)_m-X-C(O)- (5c); or
- C(O)-NH-C(O)-X- (5d); or
- C(O)-X-₁-(alk^{*})-X-C(O)- (5e); or

A and R₃₂, together with the adjacent double bond, are a radical of formula

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 42 -



A_1 is $-O-C_2-C_{12}$ -alkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxy, or is $-O-C_2-C_{12}$ -alkylene-NH-C(O)- or $-O-C_2-C_{12}$ -alkylene-O-C(O)-NH-R₃₃-NH-C(O)- or $-NH-(Alk^*)-C(O)-$, wherein (Alk^{*}) is C₁-C₆-alkylene and R₃₃ is linear or branched C₁-C₁₈-alkylene or unsubstituted or C₁-C₄-alkyl- or C₁-C₄-alkoxy-substituted C₆-C₁₀-arylene, C₇-C₁₈-aralkylene, C₆-C₁₀-arylene-C₁-C₂-alkylene-C₆-C₁₀-arylene, C₃-C₈-cycloalkylene, C₃-C₈-cycloalkylene-C₁-C₆-alkylene, C₃-C₈-cycloalkylene-C₁-C₂-alkylene-C₃-C₈-cycloalkylene or C₁-C₆-alkylene-C₃-C₈-cycloalkylene-C₁-C₆-alkylene ;

A_2 is C₁-C₆-alkylene; phenylene or benzylene;

m and n are each independently of the other the number 0 or 1;

X, X₁ and X' are each independently of the other a bivalent group -O- or -NR'', wherein R'' is hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

(alk^{*}) is C₂-C₁₂-alkylene;

and (oligomer) denotes

(i) the radical of a telomer of formula



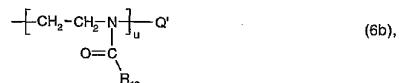
wherein (alk) is C₂-C₁₂-alkylene,

Q is a monovalent group that is suitable to act as a polymerization chain-reaction terminator,

p and q are each independently of another an integer from 0 to 350, wherein the total of (p+q) is an integer from 2 to 350,

and B and B' are each independently of the other a 1,2-ethylene radical derivable from a copolymerizable vinyl monomer by replacing the vinylic double bond by a single bond, at least one of the radicals B and B' being substituted by a hydrophilic substituent; or

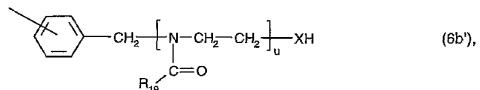
(ii) the radical of an oligomer of the formula



- 43 -

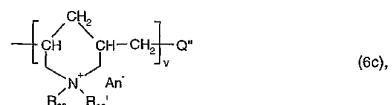
wherein R₁₉ is hydrogen or unsubstituted or hydroxy-substituted C₁-C₁₂-alkyl, u is an integer from 2 to 250 and Q' is a radical of a polymerization initiator; or

(iii) the radical of formula



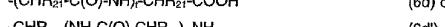
wherein R₁₉, X and u are as defined above, or

(iv) the radical of an oligomer of formula



wherein R₂₀ and R_{20'} are each independently C₁-C₄-alkyl, An' is an anion, v is an integer from 2 to 250, and Q'' is a monovalent group that is suitable to act as a polymerization chain-reaction terminator; or

(v) the radical of an oligopeptide of formula



wherein R₂₁ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl which is unsubstituted or substituted by hydroxy, carboxy, carbamoyl, amino, phenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl, imidazolyl, indolyl or a radical -NH-C(=NH)-NH₂ and t is an integer from 2 to 250, or the radical of an oligopeptide based on proline or hydroxyproline; or

(vi) the radical of a polyalkylene oxide of formula



wherein R₃₄ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl, (alk'') is C₂-C₄-alkylene, z is 0 or 1, r and s are each independently an integer from 0 to 250 and the total of (r+s) is from 2 to 250; or

(vii) the radical of an oligosaccharide;

subject to the provisos that

A is not a direct bond if (oligomer) is a radical of formula (6a);

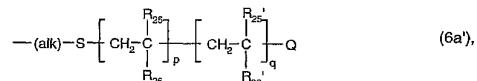
A is a radical of formula (5a), (5b) or (5d) or A and R₃₂, together with the adjacent double bond, are a radical of formula (5f) if (oligomer) is a radical of formula (6b), (6c), (6d) or (6e)

or is the radical of an oligosaccharide;

A is a direct bond if (oligomer) is a radical of formula (6b'); and
A is a radical of formula (5c) or (5e) if (oligomer) is a radical of formula (6d').

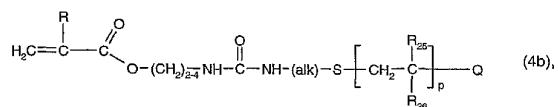
10. A process according to claim 9, wherein R is hydrogen or methyl, R₂₂ and R_{22'} are each hydrogen, A is a radical of the formula (5a) and (oligomer) is a radical of formula (6a).

11. A process according to claim 9 or 10, wherein (oligomer) is a radical of formula

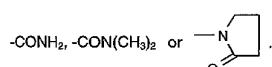


wherein (alk) is C₂-C₄-alkylene, R₂₅ and R_{25'} are each independently hydrogen or methyl, Q is a monovalent group that is suitable to act as a polymerization chain-reaction terminator, p and q are each independently an integer from 0 to 100 wherein the total of (p+q) is an integer from 5 to 100, and R₂₆ and R_{26'} are each independently a radical -COOY, wherein Y is C₁-C₂-alkyl, C₂-C₃-alkyl, which is substituted by hydroxy, amino or N,N-di-C₁-C₂-alkyl-amino, or is a radical -C₂-C₄-alkylene-NH-C(O)-O-G wherein -O-G is the radical of trehalose; a radical -CO-NY₁Y₂, wherein Y₁ and Y₂ are each independently of the other hydrogen or C₁-C₂-alkyl which is unsubstituted or substituted by hydroxy, or Y₁ and Y₂ together with the adjacent N-atom form a N-C₁-C₂-alkylpiperazino or morpholino ring; a heterocyclic radical selected from the group consisting of N-pyrrolidonyl, 2- or 4-pyridinyl, 2-methylpyridin-5-yl, 2-, 3- oder 4-hydroxypyridinyl, N-ε-caprolactamyl, N-imidazolyl, 2-methylimidazol-1-yl, N-morpholinyl and 4-N-methylpiperazin-1-yl; -COOH; -SO₃H; o-, m- or p-sulfophenyl; o-, m- or p-sulfomethylphenyl; a radical -CONY₅Y₆ wherein Y₅ is C₂-C₄-alkyl substituted by sulfo, and Y₆ is hydrogen; C₁-C₄-alkyl which is substituted by -NR₂₃R_{23'}R_{23''}*An⁻ wherein R₂₃, R_{23'} and R_{23''} are each independently of another hydrogen or C₁-C₄-alkyl and An⁻ is an anion; a radical -C(O)OY, wherein Y₇ is C₂-C₄-alkyl, which is substituted by -NR₂₃R_{23'}R_{23''}*An⁻ and is further unsubstituted or substituted by hydroxy, wherein R₂₃, R_{23'}, R_{23''} and *An⁻ are as defined; and a radical -C(O)O-CH₂-CH(OY₈)-CH₂-O-PO₂⁻-(CH₂)₂-N(CH₃)₃⁺, wherein Y₈ is hydrogen or the acyl radical of a higher fatty acid.

12. A process according to any one of claims 1 to 11, wherein in step (b) a macromonomer of formula



is applied, wherein R is hydrogen or methyl, (alk) is C₂-C₄-alkylene, R₂₅ is hydrogen or methyl, p is an integer of 5 to 50, Q is a monovalent group that is suitable to act as a polymerization chain-reaction terminator, and R₂₆ is a radical



13. A process according to any one of claims 1 to 12, wherein the biocompatible hydrophilic polymer applied in step (b) is selected from the group consisting of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, heparin, dextran and mucin.

14. A process according to any one of claims 1 to 12, wherein the biocompatible hydrophilic polymer applied in step (b) is selected from the group consisting of carboxymethylcellulose, carboxyalkylchitin and carboxyalkylchitosan.

15. A process according to any one of claims 1 to 12, wherein the biocompatible hydrophilic polymer applied in step (b) is selected from the group consisting of a polyoxyalkylene amine, polyethylene glycol, poly-HEMA, a crosslinked polyacrylic acid based polymer, polyacrylamide, polyvinylpyrrolidone and polyvinylalcohol.

16. A process according to claim 1, wherein in step (b) an additional bioactive compound, for example, a polyquat, is added.

17. A composite material obtainable by the process of any one of claims 1 to 16.

18. A composite material according to claim 17, which is a biomedical device, preferably an ophthalmic device such as a contact lens, intraocular lens or artificial cornea.

WO 02/094331

PCT/EP02/05495

- 46 -

19. Use of a composite material according to claim 17 for the manufacture of an ophthalmic device, particularly for the manufacture of a contact lens, intraocular lens or artificial cornea.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		National Application No PCT/EP 02/05495
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/34		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L G02B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, FAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 57581 A (NOVARTIS AG) 11 November 1999 (1999-11-11) cited in the application page 1, paragraph 4 -page 4, paragraph 1 page 7, paragraph 5 -page 9, paragraph 1 page 30, paragraph 3 example D8 claims 23,24 ----	1-19
A	WO 96 20919 A (CIBA GEIGY AG) 11 July 1996 (1996-07-11) claims 1,40,41 ----	1-12, 17-19
A	EP 1 095 966 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH)) 2 May 2001 (2001-05-02) claims 1-11 ----	1-12, 17-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority (claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, test, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be made without it; the document is cited to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
Date of the actual completion of the international search: 2 September 2002		Date of mailing of the international search report 17/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Heck, G

Form PCT/ISM21D (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/05495

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9957581	A 11-11-1999	AU 3824899 A BR 9910056 A CA 2327743 A1 CN 1298489 T WO 9957581 A1 EP 1084428 A1 JP 2002513668 T NO 20005446 A	23-11-1999 09-01-2001 11-11-1999 06-06-2001 11-11-1999 21-03-2001 14-05-2002 27-10-2000
WO 9620919	A 11-07-1996	AT 176915 T AT 173742 T AT 184812 T AT 189210 T AU 4251496 A AU 692979 B2 AU 4251596 A AU 701751 B2 AU 4251696 A AU 700575 B2 AU 4387596 A BR 9510122 A BR 9510177 A BR 9510434 A CA 2208664 A1 CA 2208967 A1 CA 2208977 A1 CA 2208996 A1 WO 9620964 A1 WO 9621167 A1 WO 9620795 A1 CN 1171798 A CN 1173227 A CN 1173148 A CN 1174547 A CZ 9702061 A3 DE 59504366 D1 DE 59505153 D1 DE 59506915 D1 DE 69514835 D1 DE 69514835 T2 DK 800657 T3 DK 793641 T3 DK 800511 T3 WO 9620919 A1 EP 080541 A1 EP 0800657 A1 EP 0793541 A1 EP 0800511 A1 ES 2128110 T3 ES 2125676 T3 ES 2138246 T3 ES 2142506 T3 FI 972611 A FI 972698 A FI 972737 A FI 972738 A GR 3032930 T3 GR 3029377 T3	15-03-1999 15-12-1998 15-10-1999 15-02-2000 24-07-1996 18-06-1998 24-07-1996 04-02-1999 24-07-1996 07-01-1999 24-07-1996 30-12-1997 23-12-1997 13-10-1999 11-07-1996 11-07-1996 11-07-1996 11-07-1996 11-07-1996 11-07-1996 11-07-1996 28-01-1998 11-02-1998 11-02-1998 25-02-1998 15-10-1997 07-01-1999 01-04-1999 28-10-1999 02-03-2000 17-08-2000 09-08-1999 10-04-2000 19-06-2000 11-07-1996 15-10-1997 15-10-1997 10-09-1997 15-10-1997 01-05-1999 01-03-1999 01-01-2000 16-04-2000 18-06-1997 25-08-1997 27-08-1997 30-06-1997 31-07-2000 28-05-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International Application No PCT/EP 02/05495
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9620919 A	GR 02-05-2001	3032210 T3	27-04-2000	
EP 1095966 A	EP 02-05-2001	1095966 A2	02-05-2001	
	JP 2001163932 A		19-06-2001	

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 8 J 7/16	C 0 8 J 7/16	4 J 1 2 7
C 0 9 D 151/00	C 0 9 D 151/00	
C 0 9 D 155/00	C 0 9 D 155/00	
C 0 9 D 201/00	C 0 9 D 201/00	
// C 0 8 L 101:00	C 0 8 L 101:00	

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

(72)発明者 ローマン , ディーター

スイス国、ツェーハー - 4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン、ミッテルヴェーア 5 6

F ターム(参考) 4C081 AB22 AB23 BA03 CA08
 4C097 AA25 BB01 CC03 DD02 EE01
 4D075 BB42Z BB46Z CA31 CA37 DA04 DA06 DA11 DA15 DA23 DB01
 DB11 DB13 DB14 DB20 DB32 DB35 DB36 DB37 DB38 DB39
 DB40 DB43 DB47 DB48 DB50 DB53 DB54 DC24 DC30 EA07
 EA21 EB07 EB16 EB19 EB20 EB22 EB24 EB33 EB38 EC07
 EC37
 4F073 AA01 BA27 BA33 BA52 BB02 FA01
 4J038 CP001 FA23 NA06 NA11 NA12 PA07 PB08
 4J127 AA03 AA06 BB021 BB041 BB081 BB101 BB211 BB221 BC021 BC031
 BC131 BC141 BC151 BD061 BE44X BE441 BE51Y BE511 BG30Y BG301
 DA38 DA41 DA46 DA47 EA12 EA13 EA21 EA29 FA07 FA08
 FA25 FA26 FA43