



(10) **DE 10 2013 221 204 B4** 2019.09.26

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2013 221 204.6**
(22) Anmeldetag: **18.10.2013**
(43) Offenlegungstag: **23.04.2015**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **26.09.2019**

(51) Int Cl.: **C08F 251/02** (2006.01)

A61L 15/12 (2006.01)
A61L 15/22 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61F 5/14 (2006.01)
G02C 7/04 (2006.01)
A61F 2/12 (2006.01)
C09K 3/10 (2006.01)
A61K 8/91 (2006.01)
B01J 13/00 (2006.01)
C08J 3/075 (2006.01)

Innerhalb von neun Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:
**Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V., 80686 München, DE**

(72) Erfinder:
**Storsberg, Joachim, Dr., 55286 Wörrstadt, DE;
Bruzzano, Stefano, Dr., 40545 Düsseldorf, DE**

(74) Vertreter:
**Pfenning, Meinig & Partner mbB Patentanwälte,
80339 München, DE**

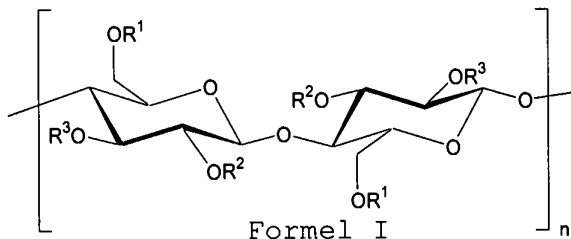
(56) Ermittelter Stand der Technik:
siehe Folgeseiten

(54) Bezeichnung: **Siliconfreies Hydrogel, Verfahren zu dessen Herstellung, Formteil hieraus sowie
Verwendungszwecke**

(57) Hauptanspruch: Siliconfreies Hydrogel, herstellbar durch radikalische Copolymerisation eines Gemisches aus mindestens einem radikalisch polymerisierbaren Monomeren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

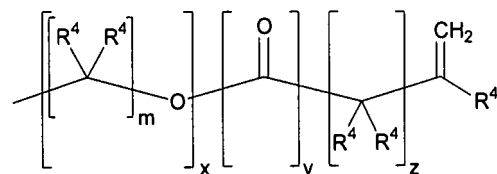
- a) Acrylaten,
- b) Diacrylaten,
- c) Acrylamiden,
- d) Vinylverbindungen,
- e) Mischungen hieraus.

sowie
mindestens einem radikalisch polymerisierbaren Cellulose-derivat der folgenden allgemeinen Formel I,



wobei
die Reste R¹, R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser-

stoff; linearen oder verzweigten C₁-C₈-Alkylresten; aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Carbonsäureresten mit 2 bis 36 Kohlenstoffatomen und/oder Polyoxyalkylenresten, deren terminale OH-Gruppe mit aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Carbonsäureestern mit 2 bis 36 Kohlenstoffatomen verestert sein kann, wobei n 10 bis 100.000 beträgt, wobei mindestens ein Rest R¹, R² und/oder R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Gruppierung gemäß der allgemeinen Formel II



Formel II

wobei

R⁴ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff oder linearen oder verzweigten C₁-C₈-Alkylresten und
m ...

(56) Ermittelter Stand der Technik:

US	5 135 965	A
WO	2012/ 127 119	A2
JP	2010- 185 914	A

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein siliconfreies Hydrogel, das aus einem Cellulosederivat, das derart substituiert ist, dass es einen radikalisch polymerisierbaren Rest aufweist, sowie einem oder mehreren radikalisch polymerisierbaren Monomeren durch radikalische Copolymerisation herstellbar ist. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Hydrogels, einen Formkörper hieraus sowie Verwendungszwecke des Hydrogels.

[0002] Hydrogele sind dreidimensionale hydrophile Polymernetzwerke, die aber wasserunlöslich sind. Hauptsächlich werden diese durch Homopolymerisation von hydrophilen Monomeren mit einem Vernetzer hergestellt.

[0003] Hydrogele können zum einen als reine Hydrogele, oder auch durch Kombination mit anderen, z.B. siloxanhaltigen Verbindungen, als Silikonhydrogele hergestellt werden.

[0004] Silikonhydrogele werden im allgemeinen durch Copolymerisation von wasserlöslichen Estern der Acryl- bzw. Methacrylsäure mit einem Quervernetzungsmittel auf Basis eines polymeren Siloxans hergestellt (C. F. Kreiner, Kontaktlinsechemie, Median-Verlag Heidelberg, 1990, S.112).

[0005] Weiterhin können Silikonhydrogele für Kontaktlinsen, wie bei Laredo W. R. (WO 2006/039467, Johnson & Johnson) beschrieben, hergestellt werden.

[0006] Wichtig ist, dass hochtransparente Materialien erhalten werden, um den optisch geforderten Eigenschaften zu genügen.

[0007] Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften von wasserlöslichen und siloxanhaltigen Monomeren stellt dies eine hohe Herausforderung dar, da einerseits ein entsprechend hoher Siloxananteil zur Gewährleistung einer optimalen Sauerstoffdiffusion erreicht werden muss, auf der anderen Seite auch genügend hydrophile Komponente im Copolymerisat zur Gewährleistung der erforderlichen Hydrophilie vorhanden sein muss.

[0008] Naturgemäß sind Siloxan und hydrophile Komponente inkompatibel, d.h. es tritt häufig Phasenseparation auf, was den gewünschten Eigenschaften, beispielsweise der optischen Transparenz, entgegenwirkt. Ebenso sollte das Silikonhydrogel vollständig und „durchgehend“ wasserbenetzbar sein. WO 2006/039467 beschreibt daher eine Methode zur Herstellung von Silikonhydrogelen mittels amphiphiler Blockcopolymeren als interne „wetting agents“.

[0009] Die Herstellung von Cellulose-Pfropfcopolymerisaten wird beschrieben bei

- Yu, Haofeng; Fu, Guoqi; He, Binglin; Cellulose (Dordrecht, Netherlands) (2007), 14(2), S. 99-107, (Radikalerzeugung mittels Cerammoniumnitrat als Redoxinitiator);
- Kang, Hongliang; Liu, Wenyong; He, Benqiao; Shen, Dawa; Ma, Lin; Huang, Yong; Polymer (2006), 47 (23) (Atom-Transfer-Polymerisation (ATRP) an modifizierte Cellulose);
- Coskun, Mehmet; Temuez, Mehmet Muersit; Polymer International (2005), 54(2), S. 342-347 (Pfropfcopolymerisation on Cellulosederivate mittels ATRP);

[0010] Diese beschriebenen Verfahren sind jedoch für die Herstellung von Silikonhydrogelen für Implantate bzw. Kontaktlinsen nicht geeignet.

[0011] Die Herstellung von Silikonhydrogelen für Kontaktlinsen, die Cellulose oder Derivate davon enthalten, wird beschrieben in

- Mizuno, Kensuke, (Nippon Contact Lens, Inc., Japan). Jpn. Kokai Tokyo Koho (1992), 5 pp. JP 04318049 A, 1992-11-09, (N,N-Dialkylacrylamid Copolymer-Cellulose-Blends für Kontaktlinsen);
- Wesley-Jessen, Inc., USA, Brit. UK Pat. Appl. (1981), GB 1593553 A, 1981-07-15, (Celluloseacetat-basierende Blends zur Herstellung von Gaspermeablen Kontaktlinsen).

[0012] Die WO 2012/127119 A2 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Produkten aus einem Polysaccharid-Molekül durch Kupplung oder Quervernetzung, insbesondere durch radikalische Copolymerisation eines radikalisch polymerisierbaren Monomeren mit einem radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivat.

[0013] Die US 5,135,965 trifft eine intraokulare Linse, die aus einem quervernetzten Hydrogel-bildenden Polymer gebildet ist, das zumindest ein hydrophiles Monomer und zumindest ein mehrfach ungesättigtes polymeres quervernetzendes Reagenz umfasst.

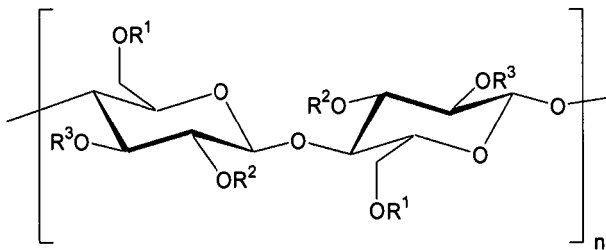
[0014] Die JP 2010-185914 betrifft einen optischen Film, der eine Verbindung umfasst, die ein Polymer beinhaltet, das durch Polymerisation zumindest eines Typs eines ethylenisch ungesättigten Monomers mit mindestens einem Zucker als Struktur umfasst.

[0015] Ausgehend von den aus dem Stand der Technik bekannten Hydrogelen ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Hydrogele mit verbessertem Eigenschaftsprofil, insbesondere hoher mechanischer Stabilität und optischer Transparenz, anzugeben, die insbesondere zur Herstellung von Kontaktlinsen geeignet sind.

[0016] Diese Aufgabe wird bezüglich des siliconfreien Hydrogels mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1, bezüglich eines Verfahrens zur Herstellung des Hydrogels mit den Merkmalen des Patentanspruchs 6, bezüglich eines Formkörpers aus dem erfindungsgemäßen Hydrogel mit den Merkmalen des Patentanspruchs 8 sowie hinsichtlich der Verwendungszwecke der erfindungsgemäßen Hydrogele mit den Merkmalen des Patentanspruchs 10 gelöst. Die jeweiligen abhängigen Patentansprüche stellen dabei vorteilhafte Weiterbildungen dar.

[0017] Erfindungsgemäß wird somit ein siliconfreies Hydrogel bereitgestellt, das durch radikalische Copolymerisation eines Gemisches aus

- a) mindestens einem radikalisch polymerisierbaren Monomeren sowie
- b) mindestens einem radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivat der folgenden allgemeinen Formel I,



Formel I

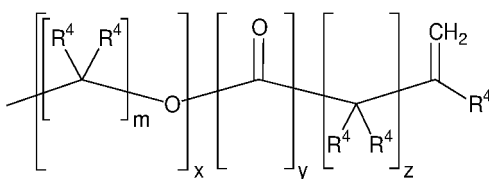
wobei

die Reste R¹, R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff; linearen oder verzweigten C₁-C₈-Alkylresten; aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Carbonsäureresten mit 2 bis 36 Kohlenstoffatomen und/oder Polyoxyalkylenresten, deren terminale OH-Gruppe mit aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Carbonsäureestern mit 2 bis 36 Kohlenstoffatomen verestert sein kann, und

n 10 bis 100.000 beträgt,

wobei

mindestens ein Rest R¹, R² und/oder R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Gruppierung gemäß der allgemeinen Formel II



Formel II

wobei

R⁴ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff oder linearen oder verzweigten C₁-C₈-Alkylresten und

- m 1 bis 18,
 x 0 bis 1000,
 y 0 oder 1, sowie
 z 0 bis 18 bedeutet,

herstellbar ist.

[0018] Die erfindungsgemäßen Hydrogele können in allen Bereichen eingesetzt werden, in welchen hohe Wasseraufnahme bei gleichzeitiger Wasserunlöslichkeit gefordert wird. Auch ist eine ausreichende mechanische Stabilität und in zunehmenden Maßen Biokompatibilität wichtig.

Typische Anwendungsgebiete sind

- Medizintechnik (Kontaktlinsen, Intraokularlinsen, Brustimplantate),
- Tissueengineering, Zellkultursubstrate,
- Bautechnik (z.B. selbstquellende Dichtmaterialien),
- Sicherheitstechnik,
- Kosmetiksektor, Pharmazie, Einsatz als Wirkstoff gelee,
- Personal care, Hygieneartikel,
- Superabsorber,
- Kompatibilitätsvermittler für Cellulose, Polyolefin, Polyacrylat, Polymethacrylat.

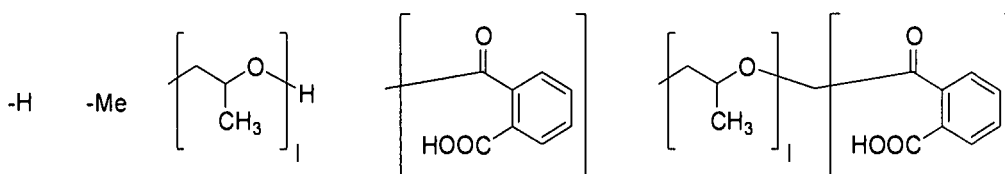
[0019] Insbesondere sind die nach dem vorliegenden Verfahren hergestellten Materialien für Kontaktlinsen geeignet. Die erfindungsgemäßen Hydrogele zeichnen sich durch hohe optische Transparenz sowie Wasserbenetzbarkeit, die eine optimale Sauerstoffdiffusion sicherstellt, aus.

[0020] Zusätzlich können auf Grund des erfindungsgemäßen Makroinitiators (Cellulosederivat der allgemeinen Formel I) noch zusätzliche Wirkstoffe auf einfache Weise angebunden werden, so dass die Erfindung auch für therapeutische Zwecke genutzt werden kann.

[0021] Das unter Merkmal b) angesprochene Cellulosederivat der allgemeinen Formel I ist dabei von Cellulose abgeleitet, bei der alle OH-Funktionalitäten oder auch nur ein Teil hiervon verethert oder verestert vorliegen. Als mögliche Ester- oder Etherreste für die Reste R¹ bis R³ kommen dabei die oben genannten Alkylreste bzw. Carbonsäureesterreste oder Polyoxyalkylenreste in Frage. Polyoxyalkylenreste können beispielsweise durch Addition von Oxiranen bzw. Epoxiden an eine OH-Funktionalität des Cellulosederivats hergestellt werden. Dabei kann die terminale OH-Gruppe eines derartigen Polyoxyalkylenrestes weiter mit einer zuvor angesprochenen Carbonsäure mit 2 bis 36 Kohlenstoffatomen verestert sein.

[0022] Bevorzugte Reste R¹, R² und/oder R³ sind dabei beispielsweise Methyl, n-Propyl, i-Propyl, t-Propyl und/oder von Isophthal- oder Terephthalsäure abgeleitete Ester.

[0023] Erfindungsgemäß ist das mindestens eine radikalisch polymerisierbare Cellulosederivat der allgemeinen Formel I von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat abgeleitet. Hydroxypropylmethylcellulosephthalat ist unter der Abkürzung HPMCP bekannt und weist die CAS-Nr. 9050-31(1) auf. Hydroxypropylmethylcellulosephthalat zeichnet sich dadurch aus, dass die Reste R¹ bis R³ durch die nachfolgenden Reste gebildet sind:



wobei alle der zuvor genannten Reste im Hydroxypropylmethylcellulosephthalat-Molekül enthalten sind. Dabei kann in den zuvor genannten Formeln 1 zwischen 1 und 100 variieren. Diese besonders bevorzugte Ausführungsform, die von HPMCP ausgeht, sieht nun vor, dass mindestens einer dieser Reste durch die oben angegebene Formel II gebildet ist.

[0024] Eine weiter bevorzugte Ausführungsform sieht vor, dass der Substitutionsgrad bezüglich der Gruppe der allgemeinen Formel II, bezogen auf die Summe aller Reste R^1 , R^2 und R^3 von 1 bis 90 %, bevorzugt von 10 bis 50 %, insbesondere von 20 bis 35 % beträgt.

[0025] Besonders bevorzugte gewichtsgemittelte Molekulargewichte M_w des mindestens einen radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivats betragen dabei von 10^3 bis 5×10^6 g/mol, bevorzugt von 10^4 bis 10^6 g/mol, besonders bevorzugt von 10^4 bis 10^5 g/mol.

[0026] Erfindungsgemäße polymerisierbare Monomere a) sind dabei ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- a) Acrylaten, bevorzugt 2-Hydroxyethyl(meth)acrylat, Allyl(meth)acrylat, (Meth)acrylsäure und/oder (Meth)acrylsäurealkylester,
- b) Diacrylaten, bevorzugt Ethylenglycoldi(meth)-acrylat und/oder Propylenglycoldi(meth)acrylat,
- c) Acrylamiden, bevorzugt N,N-Dimethyl(meth)acrylamid,
- d) Vinylverbindungen, bevorzugt N-Vinylpyrrolidon, und/oder
- e) Mischungen hieraus.

Beispielsweise können die folgenden siliciumfreien

[0027] Comonomere b) eingesetzt werden:

Hydrophile Monomere:

N-Hydroxyethylacrylamid, N-(3-Aminopropyl)methacrylamid-hydrochlorid, Hydroxyethylmethacrylat, Hydroxybutylacrylat, 2-(N,N-Dimethylamino)ethylmethacrylat, N-Vinyl-2-pyrrolidon, Poly(ethylenglykol)monomethylether-mono(meth)acrylat

Hydrophobe Monomere:

Acrylamide, z.B. N-Benzyl(meth)acrylamid, N-Hydroxyhexyl(meth)acrylamid, N-(Phthalimidomethyl)acrylamid, Methacryloyl-L-Lysine, Alkyl/Aryl-Acrylate, z.B. isoButyl(meth)acrylat, Methyl(meth)acrylat, n-Alkyl(meth)acrylat, Hydroxyheptyl(meth)acrylat, Cinnamyl(meth)acrylat, 2-Cinnamoyloxyethyl(meth)acrylat, Benzyl(meth)acrylat, Phenyl(meth)acrylat, 2-Phenylethyl(meth)acrylat, Naphthyl(meth)acrylat, Benzhydryl(meth)acrylat, 4-Methacryloxy-2-hydroxybenzophenon, 4-(Acryloxyalkoxy)-2-hydroxybenzophenon, 2-(2'-Methacryloxy-5'-methylphenyl)benzotriazol, Fluor-alkyl/-arylacrylate, z.B. Heptadecafluordecyl(meth)acrylat, Hexafluorbutyl(meth)acrylat, Hexafluor-isopropyl(meth)acrylat, Octafluorpentyl(meth)acrylat, Dodecafluorheptyl(meth)acrylat, Trifluorethyl(meth)acrylat, Pentafluorphenyl(meth)acrylat, Brom-Alkyl/Aryl-Acrylate bzw. Chlor-Alkyl/Aryl-Acrylate, z.B. Pentabromphenyl(meth)acrylat, Tribromphenyl(meth)acrylat, Chlorphenyl(meth)acrylat, N-Vinylcarbazol, Chlorstyrol, Allylphenylether und/oder

Vernetzer:

N,N-Alkylenbisacrylamid, N,N-Diallylacrylamid, Alkandiol-di(meth)acrylat, Phenylendi(meth)acrylat, Bis[(meth)acryloxyphenyl]propan, Bis[(acryloxyethoxy)phenyl]propan, Bis[(hydroxymethacryloxypropoxy)phenyl]propan, Dimethylpropandiol-di(meth)-acrylat, Diacryloylpiperazin, Bis[(meth)acryloxyethyl]-N,N'-alkylen-biscarbamat, Bis[(meth)acryloxyethyl]phosphat, Diethylenglykol-di(meth)acrylat, Ethylenglykoldi(meth)acrylat, Tetraethylenglykoldi(meth)acrylat, Cyclohexandioldi(meth)acrylat, Tricyclodecandimethanol-diacrylat, Triethylenglykoldi(meth)acrylat, 1-(Acryloyloxy)-3-((meth)acryloyloxy)-2-propanol, 1,1,1-Tri-methylolpropantri(meth)-acrylat, Pentaerythritol-tetra(meth)acrylat, Pentaerythritol-tri(meth)acrylat, Diallyldiphenylsilan, 1,5-Divinyl-3,3-diphenyl-1,1,5,5-tetra-methyltrisiloxan, Diallyldimethylsilan, 1,3-Diallyl-tetrasiloxan, 1,3-Diallyltetramethyldisiloxan, Tetraallylsilan.

[0028] In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass das Gewichtsverhältnis des mindestens einen radikalisch polymerisierbaren Monomeren a) zu dem mindestens einen radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivat der Formel I b) zwischen 10.000:1 und 1:1, bevorzugt zwischen 1000:1 und 5:1, besonders bevorzugt zwischen 100:1 und 10:1 beträgt.

[0029] Zudem ist die Möglichkeit vorgesehen, dass das erfindungsgemäße Hydrogel mindestens einen pharmakologisch wirksamen Stoff (pharmazeutischen Wirkstoff) enthält, der dem Hydrogel zugemischt sein kann. Dieser Wirkstoff kann beispielsweise nachträglich dem Hydrogel zugeblendet werden, aber auch bereits den Edukten, aus denen das Hydrogel hergestellt wird, vor Copolymerisation zugemischt werden.

[0030] Erfindungsgemäß wird ebenso ein Verfahren zur Herstellung eines im Voranstehenden beschriebenen Hydrogels angegeben, bei dem

- a) ein oder mehrere der zuvor beschriebenen erfindungsgemäß zu verwendenden radikalisch polymerisierbare Monomere mit
- b)
- c) mindestens einem radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivat der allgemeinen Formel I gemischt und radikalisch copolymerisiert werden.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass vor dem Start der Polymerisation ein Initiator zugesetzt wird, bevorzugt ein Initiator ausgewählt aus der Gruppe der

a) thermischen Initiatoren, insbesondere 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid, 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]disulfatdihydrat, 2,2'-Azobis(2-methylpropionamidin)dihydrochlorid, 2,2'-Azobis[N-(2-carboxyethyl)-2-methylpropionamidin]hydrat, 2,2'-Azobis{2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan}dihydrochlorid, 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan], 2,2'-Azobis(1-imino-1-pyrrolidino-2-ethylpropan)-dihydrochlorid, 2,2'-Azobis{2-methyl-N-[1,1-bis(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl]propionamid}, 2,2'-Azobis[2-methyl-N-(2-hydroxyethyl)propionamid], 2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitril), 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril), Dimethyl-2,2'-azobis(2-methylpropionat), 2,2'-Azobis(2-methylbutyronitril), 1,1'-Azobis(cyclohexan-1-carbonitril), 2,2'-Azobis[N-(2-propenyl)-2-methylpropionamid], 1-[(1-Cyano-1-methylethyl)-azo]formamid, 2,2'-Azobis(N-butyl-2-methylpropionamid), 2,2'-Azobis(N-cyclohexyl-2-methylpropionamid), und/oder

b) der Photoinitiatoren, insbesondere 1-Hydroxycyclohexylphenylketon, 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropanon, 2-Hydroxy-1-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-2-methyl-1-propanon, Methylbenzoylformat, Oxy-phenyl-essigsäure-2-[2-oxo-2-phenylacetoxy-ethoxy]-ethylester, Oxy-phenyl-essigsäure-2-[2-hydroxyethoxy]-ethylester, α,α -Dimethoxy- α -phenylacetophenon, 2-Benzyl-2-(dimethylamino)-1-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-butanon, 2-Methyl-1-[4-(methylthio)phenyl]-2-(4-morpholinyl)-1-propanon, Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid, Phosphinoxid, Phenyl-bis(2,4,6-trimethylbenzoyl), Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)phenylphosphinoxid, Bis(eta-5-2,4-cyclopentadien-1-yl)-bis-[2,6-difluor-3-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]titan, (4-methylphenyl)-[4-(2-methylpropyl)phenyliodoniumhexafluorophosphat(1)] und/oder Mischungen hieraus.

Ebenso können

a) hydrophile/wasserlösliche Azoinitiatoren (bevorzugt für Anwendungen zwischen 40-90°C), wie z.B. 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]-dihydrochlorid, 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]disulfat-dihydrat, 2,2'-Azobis(2-methylpropionamidin)dihydrochlorid, 2,2'-Azobis-[N-(2-carboxyethyl)-2-methylpropionamidin]-hydrat, 2,2'-Azobis{2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan}dihydrochlorid, 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan], 2,2'-Azobis(1-imino-1-pyrrolidino-2-ethylpropan)-dihydrochlorid, 2,2'-Azobis{2-methyl-N-[1,1-bis(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl]propionamid}, 2,2'-Azobis[2-methyl-N-(2-hydroxyethyl)propionamid], 1-[(1-Cyano-1-methylethyl)azo]formamid sowie Mischungen hiervon,

b) hydrophobe/öllösliche Azoinitiatoren (bevorzugt für Anwendungen zwischen 30-120°C), wie z.B. 2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitril), 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril), Dimethyl-2,2'-azobis(2-methylpropionat), 2,2'-Azobis(2-methylbutyronitril), 1,1'-Azobis(cyclohexan-1-carbonitril), 2,2'-Azobis[N-(2-propenyl)-2-methylpropionamid], 2,2'-Azobis(N-butyl-2-methylpropionamid), 2,2'-Azobis(N-cyclohexyl-2-methylpropionamid) sowie Mischungen hiervon, und/oder

c) Makroazoinitiatoren, wie z.B. Polyethylenglykolmonomethylether-4,4'-azobis(4-cyano-)valerat, Polydimethylsiloxan-4,4'-azobis(4-cyano-)valerat sowie Mischungen hiervon,

eingesetzt werden.

[0032] Die Copolymerisation kann dabei lösungsmittelfrei oder in einem Lösungsmittel durchgeführt werden.

[0033] Zudem ist es möglich, dass die Copolymerisation thermisch und/oder durch Bestrahlung mit UV-Licht initiiert wird.

[0034] Erfindungsgemäß wird weiter ein Formkörper angegeben, der ein erfindungsgemäßes Hydrogel enthält oder hieraus besteht. Bevorzugte Ausführungsformen des Formkörpers sind dabei ein medizinischer Formkörper, Gel-Formteile für Medizinprodukte, Pflaster bzw. Gelverbände, medizinische Einlagen und/oder Sohlen., bevorzugt ein ophthalmischer Formkörper oder ein Implantat, besonders bevorzugt eine Linse, insbesondere eine Kontaktlinse oder eine intraokulare Linse.

[0035] Zudem ist es möglich, dass der Formkörper Wasser enthält und/oder mit Wasser gequollen ist.

[0036] Weiter werden Verwendungsmöglichkeiten des erfindungsgemäßen Hydrogels bzw. des erfindungsgemäßen Formkörpers angegeben. Die Hydrogele bzw. die Formkörper eignen sich insbesondere in der Medizintechnik, für Kontaktlinsen, Intraokularlinsen, Brustimplantate, beim Tissueengineering, als Zellkultursubstrat, in der Bautechnik, als selbstquellendes Dichtungsmaterial, in der Sicherheitstechnik, für kosmetische und/oder pharmazeutische Produkte, für den Einsatz als Wirkstoffgel, im personal care-Bereich, für Hygieneartikel, als Superabsorber, als Kompatibilitätsvermittler für Polymere, insbesondere Cellulose und/oder Cellulosederivate, Polyolefine und/oder Poly(meth)acrylate.

[0037] Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Ausführungen und Beispiele näher erläutert, ohne die Erfindung hierauf zu beschränken.

[0038] Durch Modifikation der Cellulose bzw. eines Derivates zu einem Makrovernetzer gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I steht ein Polymer zur Verfügung, mit dem sich Hydrogele herstellen lassen, die zum einen biokompatible Eigenschaften haben, und zum anderen sich durch hohe Transparenz auszeichnen und eine hervorragende Wasseraufnahmefähigkeit besitzen. Gegenüber molekularen Initiatoren, die zur Zeit eingesetzt werden, besteht hier der große Vorteil, dass die Cellulosederivate biokompatibel sind und die Eigenschaften im Hinblick auf Mechanik, Transparenz und Wasseraufnahme positiv verändern, was durch die kovalente homogene Verknüpfung zu den Monomereinheiten bedingt ist (im Gegensatz zu Blends). Versuche zeigen, dass Hydrogele, welche mit sonst identischer Zusammensetzung, aber ohne Cellulosevernetzer hergestellt werden, nachteilige Eigenschaften besitzen. Bei sonst identischer Zusammensetzung weisen die Versuche mit Cellulosederivat höhere Wassergehalte und mechanische Festigkeiten auf.

[0039] Werden zum Vergleich unmodifizierte Cellulosederivate benutzt, so entstehen trübe Hydrogele ohne verbesserte mechanische Eigenschaften bzw. mit nicht höheren Wassergehalten.

[0040] Die positiven Verbesserungen lassen sich nur durch das vernetzend einpolymerisierbare Cellulosederivat erreichen, während reine Blends nicht die Vorteile aufzeigen. Zusätzlich kann das Cellulosederivat auch noch mit Wirkstoffen modifiziert werden, die pharmakologische Eigenschaften besitzen. Dadurch ist in einer besonderen einfachen Weise eine Kombination und Einarbeitung in die Polymermatrix möglich.

[0041] Vorteile:

- höhere Sauerstoffpermeabilität als reine Hydrogellinsen,
- mechanische Stabilität bei hohen Wassergehalten, weniger Materialeinsatz,
- höhere Wasserspeicherung,
- günstigere Produktion, da weniger Schritte bei besserer Performance notwendig sind,
- Kombination mit Silikonen zu Silikonhydrogelen.

Verwendete Chemikalien

- 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), CAS: 868-77-9
- N-VP: N-Vinyl-2-pyrrolidon, CAS: 88-12-0
- 1,3-Bis(3-methacryloxypropyl)tetrakis(trimethylsiloxy)disiloxan (SIB1400.0), CAS: 80722-63-0
- DMAA: N,N-Dimethylacrylamid, Aldrich, 99 %, CAS: 2680-03-7)
- EGDMA: Ethylenglycoldimethacrylat, Aldrich, 98 %, CAS: 97-90-5
- Allylmethacrylat: AMA, Fluka, purum, > 98 %, CAS: 96-05-9
- HPMCP Grade HP-50 (Hypromellosephthalat), Shin-Etsu Chemical Co., Lot: 51214581, CAS: 9050-31-1

- SR14: modifiziertes Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), CAS 9050-31-1
- Irgacure 819: Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phenylphosphinoxid, CAS: 162881-26-7
- V-65: 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril), WAKO, CAS: 4419-11-8
- Methacrylsäureanhydrid (MAAH), CAS: 760-93-0
- Methacrylsäure (MA), CAS: 79-41-4

Beispiel 1

Herstellung SR14 (=modHPMCP):

[0042] In einer 50 mL Flasche wird das HPMCP (Shin Etsu Chemicals, MP-50; $M_w \approx 7.800$ g/mol) bei 50 °C für 48 Stunden getrocknet und 1,4 g eingewogen. Danach werden 39,6 g Methacrylsäureanhydrid dazu gegeben und das Gemisch kurz gerührt. 10,1 g aufgetaute Methacrylsäure werden über eine Pipette hinzugegeben. Die Flasche wird mit Alufolie verpackt, um sie lichtgeschützt 2 Tage zu rühren. Die beige-trübe Lösung wird über eine Pipette in 1200 bis 1400 mL Isopropanol in einem Becherglas ausgefällt. Die Lösung mit Niederschlag (Nd) wird 24 Stunden im Kühlschrank gelagert und im Anschluss der ausgefallene Niederschlag bei 5000 rmin^{-1} bei 10 °C für 15 bis 30 Minuten abzentrifugiert. Der abzentrifugierte Niederschlag wird nochmals mit Isopropanol gewaschen, um restliche Monomerlösung zu entfernen. Im Vakuumschrank wird die Probe bei Raumtemperatur für 24 Stunden getrocknet.

Ausbeute: 0,8 g

[0043] Das Produkt wird mittels $^1\text{H-NMR}$ (THF-D8) und GPC charakterisiert.

Herstellung der Hydrogele

[0044] Als Reaktionsgefäße werden PP-Kontaktlinsenförmchen verwendet. Die Kontaktlinsenförmchen werden mit Reaktionslösung befüllt, mit dem PP-Deckel verschlossen und unter UV-Licht polymerisiert bzw. bei thermischer Polymerisation im Wärmeschrank.

[0045] Die Polymerisation durch Bestrahlung erfolgt mit einer UV-Lampe „Super Actinic“ (TL-D15W/03, 380-480 nm, $\lambda_{\text{max}} = 420$ nm), der Bestrahlungsabstand beträgt 18 cm und die Bestrahlungsdauer 1 Stunde.

[0046] Thermisch werden die Lösungen 1 Stunde bei 90 °C in einem Ofen polymerisiert.

[0047] Nach der angegebenen Reaktionsdauer werden die Förmchen geöffnet und die Kontaktlinsen entnommen, in 0,9 Gew.-% wässrige NaCl-Lösung gegeben und im Dampfautoklaven bei 121 °C sterilisiert ($t=20$ min).

[0048] Die erhaltenen autoklavierten Kontaktlinsen sind transparent und weich.

[0049] Die genauen Reaktionsansätze sind in Tabelle 1 angeführt.

[0050] Versuche mit gemäß Beispiel 1 hergestelltem modifiziertem HPMCP (Beispiel 4) zeigen auch nach dem Wässern und Autoklavieren eine hohe Transparenz. Zur Überprüfung des mechanischen Effektes des Linsenmaterials wurden Zugversuche an hierfür hergestellten knochenförmigen Prüfkörpern durchgeführt. Die Wassergehalte wurden mittels der Differenzen der Brechungsindizes der in Wasser gequollenen und ungequollenen Kontaktlinsen ermittelt. Die Änderung des Wassergehalts steht in einem proportionalen Verhältnis zur Änderung des Brechungsindex. Die Zusammensetzungen der Proben sind mit ihrem Wassergehalt und ihren während der Zugversuche ermittelten Eigenschaften in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1

Beispiel	HEMA [%]	Additiv	H ₂ O [%]	σ [N/mm ²]	F-max [N]	ϵ bei F-max [%]	ϵ -Bruch [%]	E-Modul [MPa]
2 (Vergleich)	96	-	35	1,08	1	152	174	1,4
3 (Vergleich)	96	HPMCP	34	0,95	0,8	153	164	1
4	96	modHPMCP	52	1,81	1,4	259	267	1

[0051] Es zeigt sich, dass die Zugabe von underivatisiertem HPMCP (Vergleichsbeispiel 3) keine Verbesserung der mechanischen Stabilität bewirkt und keinen Einfluss auf den Wassergehalt hat, im Vergleich zu Beispiel 2 (reiner Poly-HEMA). Durch die Zugabe von modHPMCP (das hergestellte Hydrogel ist ein Copolymerisat aus HEMA und modHPMCP) erhöht sich der Wassergehalt der ansonsten gleichartigen Kontaktlinsen (Beispiel 4). Ferner zeigt sich, dass sich durch die Zugabe des modifizierten HPMCP die mechanischen Eigenschaften signifikant ändern. Sowohl die Maximalkraft vor dem Zerreißen des Materials als auch die maximale Dehnung vor dem Bruch werden erheblich erhöht. Die Kontaktlinsen werden also formstabiler und reißfester. Dies zeigt, dass durch den Einbau der modifizierten Cellulosederivate modHPMCP ein Material entsteht, in dem sowohl die Elastizität als auch die Härte und Reißfestigkeit des Materials signifikant verbessert sind.

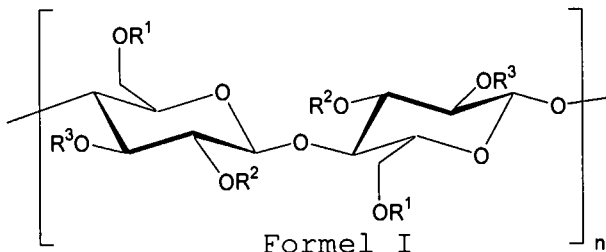
Patentansprüche

1. Siliconfreies Hydrogel, herstellbar durch radikalische Copolymerisation eines Gemisches aus mindestens einem radikalisch polymerisierbaren Monomeren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- a) Acrylaten,
- b) Diacrylaten,
- c) Acrylamiden,
- d) Vinylverbindungen,
- e) Mischungen hieraus.

sowie

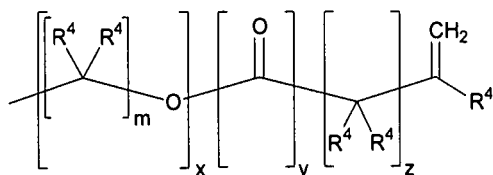
mindestens einem radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivat der folgenden allgemeinen Formel I,



wobei

die Reste R¹, R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff; linearen oder verzweigten C₁-C₈-Alkylresten; aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Carbonsäureresten mit 2 bis 36 Kohlenstoffatomen und/oder Polyoxyalkylenresten, deren terminale OH-Gruppe mit aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Carbonsäureestern mit 2 bis 36 Kohlenstoffatomen verestert sein kann, wobei

n 10 bis 100.000 beträgt, wobei mindestens ein Rest R¹, R² und/oder R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Gruppierung gemäß der allgemeinen Formel II



Formel II

wobei

R^4 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff oder linearen oder verzweigten C_1 - C_8 -Alkylresten und

m 1 bis 18,

x 0 bis 1000,

y 0 oder 1, sowie

z 0 bis 18 bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine radikalisch polymerisierbare Cellulosederivat von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, CAS-Nr. 9050-31-1) abgeleitet ist, wobei mindestens eine OH-Gruppe der HPMCP mit dem Rest gemäß Formel II verethert und/oder verestert ist.

2. Hydrogel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Substitutionsgrad bezüglich der Gruppe der allgemeinen Formel II, bezogen auf die Summe aller Reste R^1 , R^2 und R^3 von 1 bis 90 %, bevorzugt von 10 bis 50 %, insbesondere von 20 bis 35 % beträgt.

3. Hydrogel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass das gewichtsmittelte Molekulargewicht M_w des mindestens einen radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivats von 10^3 bis 5×10^6 g/mol, bevorzugt von 10^4 bis 10^6 g/mol, besonders bevorzugt von 10^4 bis 10^5 g/mol beträgt.

4. Hydrogel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gewichtsverhältnis des mindestens einen radikalisch polymerisierbaren Monomeren a) zu dem mindestens einen radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivat der Formel I b) zwischen 10.000 : 1 und 1 : 1, bevorzugt zwischen 1000 : 1 und 5 : 1, besonders bevorzugt zwischen 100 : 1 und 10 : 1 beträgt.

5. Hydrogel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass mindestens ein pharmazeutischer Wirkstoff zugemischt ist.

6. Verfahren zur Herstellung eines Hydrogels nach einem der vorhergehenden Ansprüche bei dem ein oder mehrere radikalisch polymerisierbare Monomere ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

a) Acrylaten,

b) Diacrylaten,

c) Acrylamiden,

d) Vinylverbindungen,

e) Mischungen hieraus.

mit

mindestens einem radikalisch polymerisierbaren Cellulosederivat der allgemeinen Formel I gemischt und radikalisch copolymerisiert werden.

7. Verfahren nach vorhergehendem Anspruch, **dadurch gekennzeichnet**, dass vor dem Start der Polymerisation ein Initiator zugesetzt wird, bevorzugt ein Initiator ausgewählt aus der Gruppe der

a) thermischen Initiatoren, insbesondere 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid, 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)-propan]disulfatdihydrat, 2,2'-Azobis(2-methylpropionamidin)dihydrochlorid, 2,2'-Azobis[N-(2-carboxyethyl)-2-methylpropionamidin]hydrat, 2,2'-Azobis{2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan}dihydrochlorid, 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)-propan], 2,2'-Azobis(1-imino-1-pyrrolidino-2-ethylpropan)dihydrochlorid, 2,2'-Azobis{2-methyl-N-[1,1-bis(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl]propionamid}, 2,2'-Azobis[2-methyl-N-(2-hydroxyethyl)propionamid], 2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitril), 2,2'-Azo-bis(2,4-dimethylvaleronitril), Dimethyl-2,2'-azobis(2-methylpropionat), 2,2'-Azobis(2-methylbutyronitril), 1,1'-Azobis(cyclohexan-1-carbonitril), 2,2'-Azobis[N-(2-propenyl)-2-methylpropionamid], 1-[(1-Cyano-1-methyl-ethyl)azo]formamid, 2,2'-Azobis(N-butyl-2-methylpropionamid), 2,2'-Azobis(N-cyclohexyl-2-methylpropionamid), und/oder

b) der Photoinitiatoren, insbesondere 1-Hydroxycyclohexylphenylketon, 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropanon, 2-Hydroxy-1-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl-2-methyl-1-propanon], Methylbenzoylformat, Oxy-phenyl-essigsäure-2-[2-oxo-2-phenyl-acetoxy-ethoxy]-ethylester, Oxy-phenyl-essigsäure-2-[2-hydroxyethoxy]-ethylester, α,α -Dimethoxy- α -phenylaceto-phenon, 2-Benzyl-2-(dimethylamino)-1-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-butanon, 2-Methyl-1-[4-(methylthio)phenyl-2-(4-morpholinyl)-1-propanon, Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid, Phosphinoxid, Phenyl-bis(2,4,6-trimethylbenzoyl), Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)phenylphosphinoxid, Bis(eta-5-2,4-cyclopentadien-1-yl)-bis-[2,6-difluor-3-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]titan, (4-methylphenyl)-[4-(2-methylpropyl)phenyliodoniumhexafluor-phosphat(1)] und/oder Mischungen hieraus.

8. Formkörper, enthaltend ein Hydrogel oder bestehend aus einem Hydrogel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bevorzugt medizinischer Formkörper, Gel-Formteile für Medizinprodukte, Pflaster bzw. Gelverbände, medizinische Einlagen und/oder Sohlen, bevorzugt ein ophthalmischer Formkörper oder ein Implantat, besonders bevorzugt eine Linse, insbesondere eine Kontaktlinse oder eine intraokulare Linse.

9. Formkörper nach vorhergehendem Anspruch, **dadurch gekennzeichnet**, dass er Wasser enthält und/oder mit Wasser gequollen ist.

10. Verwendung eines Hydrogels nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines Formkörpers nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche in der Medizintechnik, für Kontaktlinsen, Intraokularlinsen, Brustimplantate, beim Tissueengineering, als Zellkultursubstrat, in der Bautechnik, als selbstquellendes Dichtungsmaterial, in der Sicherheitstechnik, für kosmetische und/oder pharmazeutische Produkte, für den Einsatz als Wirkstoffgel, im personal care-Bereich, für Hygieneartikel, als Superabsorber, als Kompatibilitätsvermittler für Polymere, insbesondere Cellulose und/oder Cellulosederivate, Polyolefine und/oder Poly(meth)acrylate.

Es folgen keine Zeichnungen