

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung von Hydrogelen beschrieben, die aus hydrophilen und hydrophoben Monomereinheiten bestehen. Die Eigenschaften der hergestellten Hydrogele wurden bezüglich ihrer Anwendung als Kontaklinen-Materialien auf ihre Sauerstoffpermeation, den Wassergehalt, die lineare Quellung, extrahierbare Anteile und mechanische Eigenschaften untersucht. Für die optimale Vernetzung dieser Polymere sollte ein geeigneter Vernetzer (Dimer) hergestellt oder ausgewählt werden (z. B. langkettige, kurzkettige sowie polare oder nicht polare Vernetzer). Diese Eigenschaften werden im Kap. 3.1.1 beschrieben. Die aus der Literatur bekannten Vernetzer 2-Butin-1,4-ylen-diooxymethacrylat **B-DMA (2)** und 2,2-Bis-(methacryloyloxyphen-4-ylen)propan **Bis-MA-O-Ph-P (3)** sowie das neu synthetisierte 1,4-Bis-(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol **Bis-MA-O-B-O-B (4)** sind zum ersten Mal für Poly-HEMA-Hydrogele getestet worden. Sie erbringen im Vergleich zum ebenfalls literaturbekannten und für Kontaktlinsen bereits eingesetzten Ethylenglykoldimethacrylat **EGDMA (1)** für die Hydrogele keine Steigerung des Wassergehalts und der Sauerstoffpermeation. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die erwünschten Hohlräume in der Hydrogel-Matrix nicht entstanden sind. Außerdem ist der Vernetzer 1,4-Bis-(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol **Bis-MA-O-B-O-B (4)** schlecht löslich und ergibt nur mit 0,2 mol %igen Anteilen in 2-Hydroxyethylmethacrylat **HEMA (5)** eine klare homogene Lösung. Tatsache ist, dass die Erhöhung der prozentualen Anteile aller Vernetzer ab 0,5 % aufwärts zu einer Abnahme der O₂-Permeabilität führt (s. Tab. 8 - 9). Bei diesen Hydrogelen führt die Erhöhung der Vernetzer-Anteile zur Senkung des Wassergehalts, der linearen Quellung und Erhöhung der extrahierbaren Anteile. Zu viele extrahierbare Anteile bedeuten keinen vollständigen Ablauf der Polymerisation und bezeichnen keine idealen Copolymere (s. Kap. 3.4.3 und 3.4.3.1).

Kombinationen aus **HEMA (5)** mit Acrylamid **AA (9)** und dem Vernetzter Methylbisacrylamid **M-bis-AA (11)** führen zu einer leichten Erhöhung des Wassergehalts und der O₂-Permeabilität (s. Kap. 3.5, Tabellen 11 - 14) der Poly-HEMA-Hydrogele.

Ersetzt man einen gewissen Anteil des HEMAs durch Acrylamid (20 – 50 mol %), führen die polaren Anteile des Acrylamid im Vergleich zu reinen Poly-HEMA-Hydrogelen und verschieden vernetzten Hydrogelen (Hydrogele 1 - 74) zu einem relativ höheren Anstieg von Wassergehalt, Sauerstoffpermeabilität, linearer Quellung und extrahierbaren Anteilen. Auch hier führt genauso wie bei allen anderen Hydrogelen die Steigerung der Vernetzer-Anteile zur Verringerung des Wassergehalts, der Sauerstoffpermeabilität, der linearen Quellung und der extrahierbaren Anteile (s. Kap. 3.5). Nach diesen Erkenntnissen ist die

Erhöhung der Sauerstoffpermeabilität bei einem Vernetzer-Anteil von 0,2 - 0,5 mol % am höchsten.

Poly-HEMA-Borsäureester-Hydrogele (s. Kap. 3.6.1.3 – 3.6.1.5, Tab. 17) haben keinen höheren Wassergehalt und damit auch keine höhere Sauerstoffpermeabilität gegenüber Poly-HEMA-Hydrogelen. Ab einem Anteil von 50 % Borsäure sind sie weich und trüb mit Einschlüssen. Nur Hydrogele aus geschütztem HEMA mit einer Trimethylsilyl-Schutzgruppe **tm-Si-O-EMA (51)**, die erstmals in dieser Arbeit eingesetzt worden ist, erbringen trotz gleichbleibenden Wassergehalts und relativ hohen extrahierbaren Anteilen, die einen Hinweis auf die abgespaltenen Schutzgruppen **tm-Si-O-** bedeuten, eine leichte Erhöhung der Sauerstoffpermeation (s. Kap. 3.7, Tab. 18).

In dieser Arbeit sind für die Herstellung von superhydrophilen und superhydrophoben weichen bis flexiblen Kontaktlinsenmaterialien als hydrophile Monomere Zuckeralkohole und als hydrophobe Monomere perfluorierte Ester der Methacrylsäure (Perfluoralkylmethacrylate: erstmalig 2.2.3.3-Tetrafluorpropylmethacrylat **TF-p-MA**, Hexafluorisopropylmethacrylat **HF-ip-MA**) eingesetzt worden. Auf Grund der Löslichkeitsproblematik müssen die Zuckeralkohole vorab durch das Anbringen von Schutzgruppen an mindestens vier OH-Gruppen des Zuckeralkohols (s. Kap. 3.8) hydrophobiert werden. Zu diesem Zweck werden verschiedene Schutzgruppenverfahren verglichen (s. Kap. 3.8.1). Die Methode nach Grunenberger⁴⁸⁾ bietet nicht nur eine leichtere Aufarbeitung, sondern auch eine höhere Ausbeute: z. B. erhält man für die Synthese des mehrwertigen Alkohols 5-O-di-O-isopropylidenxylit **5-DP-Xy (17)** nach der Destillation 67 % d. Th. (Isomergemisch). Dies liefert nach der ersten destillativen Reinigung und anschließenden Kristallisation aus Hexan 53 %iges reines Isomer (Kap. 4.2.4). Im Gegensatz dazu erhält man mit anderen Methoden und zeitaufwendigen Destillationen erst ab der 16. Fraktion ein reines Isomer. Damit ist ökologisch und ökonomisch gesehen ein enormer Fortschritt zur Synthese des reinen Isomers 5-DP-Xy gemacht worden.

Aus geschützten Zuckeralkoholen werden folgende polymerisationsfähige Monomere hergestellt und charakterisiert (s. Kap. 3.9 und 3.11):

5-O-Crotonyl-di-O-isopropyliden-adonit **5-CDP-Ado (41)**,

5-O-Crotonyl-di-O-isopropyliden-xylit **5-CDP-Xy (42)**,

5-O-Methacryloyl-di-O-isopropyliden-adonit **5-MDP-Ado. (43)**,

5-O-Methacryloyl-di-O-isopropyliden-xylit **5-MDP-Xy (44)**,

1-O-Methacryloyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden-β-D-fructopyranose **1-MDP-Fru (45)**,

3-O-Methacryloyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden-β-D-fructopyranose **3-MDP-Fru (36)**,

3-O-Crotonyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden-β-D-fructopyranose **3-CDP-Fru (46)**,

6-O-Acryloyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden-α-D-glactose **6-ADP-Gal (40)**,

6-O-Methacryloyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden- α -D-glactose **6-MDP-Gal (48)**,

6-O-Crotonyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden- α -D-glactose **6-CDP-Gal (49)**

Zuckercarbonate ergeben, wie aus der Literatur bekannt ist, höchstens 8 % Ausbeute. Von allen durchgeführten Synthesen von Zuckercarbonaten lohnt sich nur die Derivatisierung des Fructose-1,2;4,5-dicarbonats **DC-Fru** zur 3-O-Methacryloyl-1,2;4,5-di-O-carbonat- β -D-fuctopyranose **MDC-Fru (28)**. Die methacrylierten Zuckercarbonate sind in der Literatur nicht beschrieben worden. Außer MDC-Fru ergeben sie alle (methacrylierte Glucose-, Galaktose- und Xylit-Dicarbonat) nach mehrmaliger Reinigung (Kristallisation) keine reinen Verbindungen. Das methacrylierte Fructosedicarbonat (MDC-Fru) ist auch in geringen Anteilen mit den o. g. Comonomeren nicht kompatibel und kristallisiert in der Polymermatrix wieder aus (s. Kap. 3.10.1.1).

Die Synthese der Zuckerboranate führt zu sehr geringer Ausbeute. Die Reinigung und die Isolierung der methacrylierten Verbindungen (Hexoseboranate, Pentoseboranate, s. Kap. 3.10.2.1) ist nicht möglich, da nach jedem Kristallisationsvorgang Mischkristalle ohne definierte Schmelzpunkte entstehen. Die kristallinen Massen, die isoliert werden, haben einen Schmelzpunkt, der nahe an den Schmelzpunkten von Phenylborsäure und Zuckeralkoholen (Ausgangsprodukte) liegt. Aus diesem Grunde werden keine Hydrogele mit Zuckerboranaten hergestellt.

Die o.g. synthetisierten, polymerisationsfähigen Monomere sind bis auf Adonit-Derivate literaturbekannt.⁶⁾ Sie sind alle nach den bekannten Methoden und nach der in dieser Arbeit erstmals beschriebenen Methode III (unter Einsatz des Katalysators Dimethylaminopyridin **4-DMAP (47)**, (s. Kap. 3.11) synthetisiert worden. Die Methode III ist eine Verbesserung der Synthese und die effektivste Methode, denn der Einfluss des Katalysators Dimethylaminopyridin 4-DMAP macht sich nicht nur durch leichtere und schnellere Bildung der erwarteten Produkte, sondern auch durch eine höhere Ausbeute bei allen o. g. Produkten (bis ca.10 %) bemerkbar.

Die Sauerstoffpermeabilität bei hydrophilen Kontaktlinsen wird durch die Hydroxygruppen, die zur Erhöhung des Wassergehalts führen, bestimmt (Poly-HEMA-Kontaktlinsen). Andererseits erhalten die mechanisch besonders belastbaren harten Kontaktlinsen ihre hohe Stabilität durch Monomere wie **MMA (50)** und Perfluoralkylmethacrylate, letzteres erhöht zusätzlich die Sauerstoffpermeabilität. Deswegen wird für die Synthese der hydrophil-hydrophoben Hydrogele die Kombination aus o. g. hydrophilen Monomeren und einigen ausgewählten Perfluoralkylmethacrylaten wie 2.2.3.3-Tetrafluorpropylmethacrylat **TF-p-MA (52)**, Hexafluorisopropylmethacrylat **HF-ip-MA (53)** und 2.2.3.3.4.4.4-Heptafluorbutylmethacrylat **HF-Bu-MA (54)** durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse dieser Hydrogele werden in den Kapiteln 3.12 - 3.15 beschrieben. Sie zeigen, dass es möglich ist, hydrophobe Komponenten wie **MMA (50)** zur Steigerung der Stabilität (s. Kap.

3.14.3) und Perfluoralkylmethacrylate zur zusätzlichen Steigerung der O₂-Permeabilität mit weiteren Comonomeren homogen zu polymerisieren.

Der Wassergehalt dieser Hydrogele ist im allgemeinen im hydratisierten Zustand auf Grund der noch vorhandenen Schutzgruppen gering, und erst nach der Abspaltung der Schutzgruppen (s. Kap. 3.12.2.3.1, . 3.12.2.5.2; 3.12.12.2.7; und 3.15) der Polyalkohole tritt die erwartete Steigerung des Wassergehalts durch die freien OH-Gruppen der Zuckeralkohole ein. Einen deutlichen Beweis dafür liefert der Vergleich der Kapitel / Diagramme 3.14.3.3 / 69; 3.15.1.3 / 73; 3.16.1.4 / 78; 3.16.3.4 / 83.

Der Wassergehalt der hydrolysierten und hydratisierten Polymere aus Galactose **6-MDP-Gal (48)** mit **HF-ip-MA (53)** ist fast identisch (s. Kap. 3.13.2.4). Das besagt, dass die üblichen Bedingungen (s. Kap. 3.12.2.2) für eine Hydrolyse der Schutzgruppen nicht ausreichend sind. Deswegen wird die Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppen unter extrem sauren Bedingungen durchgeführt. Deshalb kann in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden, dass einige Estergruppen hydrolytisch abgespalten worden sind, was zur Erhöhung der Werte von Schutzgruppen-Anteilen, linearer Quellung, Wassergehalt und O₂-Permeabilität führt (s. Kap. 3.13.1 bis 3.13.2.5)

Die O₂-Permeabilität der *hydratisierten* Hydrogele wird allein durch die Anteile an den Perfluoralkylmethacrylaten **TF-p-MA (52)**, **HF-ip-MA (53)** und **HF-Bu-MA (54)** bestimmt. Dagegen steigt die O₂-Permeabilität der *hydrolysierten* Hydrogele einerseits durch hydrophil gewordene Zuckeralkohole (Schutzgruppen-Abspaltung der Polyalkohole) an, andererseits durch den Einfluss des Perfluoralkylmethacrylats (s. Tabellen und Diagramme in den Kap. 3.12.2.1 - 3.15.1 und 3.17). Die O₂-Permeabilitätsdiagramme haben die Form einer Parabel. Der linke Schenkel zeigt den Einfluss der Perfluoralkylmethacrylate **TF-p-MA (52)**, **HF-ip-MA (53)**, **HF-Bu-MA (54)**, der rechte Schenkel den Einfluss von **Polyalkoholanteilen** zur Steigerung der O₂-Permeabilität (Kap / Diagramme: 3.12.2.5.6 / 40, 3.14.1.5 / 60, 3.15.1.4 / 74, 13.17 / 89). Einen weiteren Beweis liefern die Hydrogele aus **5-MDP-Xy (44)** und **MMA (50)**: da hier keine Perfluoralkylmethacrylate verwendet werden, erkennt man nur die steigende Tendenz der O₂-Permeabilität zu den sukzessiv steigenden (Polyalkohol-) **5-MDP-Xy**-Anteilen (s. Kap. 3.14.3.4 / Diagramm 70).

Alle hergestellten und untersuchten Hydrogele aus Zuckeralkoholen und Perfluoralkylmethacrylaten sind mit Ausnahme von Hydrogelen aus einigen **Saccharidmethacrylaten** / **HF-Bu-MA** / **MMA** bisher unbekannt gewesen. Die Hydrogele aus den Zuckeralkoholen **5-MDP-Ado** und **5-MDP-Xy** mit **HEMA** und den Perfluoralkylmethacrylaten **HF-Bu-MA**, **TF-p-MA** und **HF-ip-MA** sowie **MMA** liefern besonders gute Ergebnisse. Diese Hydrogele lassen sich leicht hydrolysieren und besitzen alle für Kontaktlinsen wichtigen guten Eigenschaften: hohen Wassergehalt, hohe O₂-Permeabilität [bis oberhalb von

40 (ml O₂ * cm² / ml * s * mmHg), begrenzte lineare Quellung, geringe extrahierbare Anteile und gute mechanische und optische Eigenschaften.

Die Ersetzung von 20 mol % **HEMA** durch 20 mol % **tm-Si-O-EMA (51)** führt zur Steigerung der O₂-Permeabilität (Kap. 3.7). Aus diesem Grund werden einige Hydrogele mit **tm-Si-O-EMA** anstelle von **HEMA** hergestellt und eingehend untersucht. Sie und die folgenden Hydrogele mit Siloxan-Anteilen sind bisher ebenso unbekannt gewesen.

Die Hydrogele 239 - 260 (Kap. 3.16) mit Siloxan-Anteilen [20 mol % an 3-Methacryloxypropyl-tris(trimethylsiloxy)silan **MA-p-Ts-TSi (55)** und 1,5 mol % Vernetzer 3-Bis(3-methacryloxypropyl)tetrakis(trimethylsiloxy)disiloxan **DMA-p-Ts-TSi (56)**] mit den Zuckeralkoholen **5-MDP-Xy (44)**, **3-MDP-Fru (36)** und **HF-ip-MA (53)** lassen sich trotz geringer Kugeldruckhärtewerte spanabhebend zu Scheiben verarbeiten. Die Eigenschaften sind mit denen der nicht-siloxanhaltigen Hydrogele (mit Ausnahme des Hydrogels 239, das unvollständig hydrolysiert ist) vergleichbar (s. Kap. 3.16.1 – 3.16.3, Diagramme 75 – 84). Interessanterweise entstehen keine Kompatibilitätsprobleme (Trübungen) der hydrophoben Komponenten (**MA-p-Ts-TSi**, **DMA-p-Ts-TSi** und **HF-ip-MA**) mit dem Zuckeralkohol und seinen zahlreichen freien OH-Gruppen. Diese Hydrogele zeichnen sich dadurch aus, dass ihre Brechungsindices zwischen demjenigen des Tränenfilms (1,336) und demjenigen des **Poly-HEMAs** (1,430) liegen und eine gute Wasseraufnahmefähigkeit und besonders hohe O₂-Permeabilität im Vergleich zu den Hydrogelen aus **1-MDP-Fru** oder **3-MDP-Fru** / **HF-ip-MA** zeigen (O₂-Permeation von 20 - 58, s. Kap. 3.12.2.4 – 3.12.2.6, Tab. 21 u. 26, die **5-MDP-Xy** / **HF-ip-MA** eine O₂-Permeation von 20 - 44, s. Kap. 3.16.1, Tab. 43 - 46). Außerdem sind sie im Vergleich zu **tm-Si-O-EMA-haltigen** Hydrogelen alle transparent. Diese Hydrogele sind in der Lage, mit ihren Zuckeralkohol- und Perfluoralkylmethacrylaten durch chemische Wechselwirkungen zur Phasenverschiebung und Entstehung der Knollenstrukturen und Bildung der hydrophil/hydrophoben Domänen (Kap. 3.8) zu führen. Es entstehen im Hydrogel Mikroräume, die für eine hohe Wasseraufnahme und dadurch für die Steigerung der O₂-Permeabilität sorgen (s. Diagramme 88 - 89). Dieses Phänomen wird durch thermomechanische Analyse (TMA) an Hand einiger gemessener Glastemperaturen (T_G) an den Polymeren HEMA / Xylit HF-Bu-MA (60°C und 120°C) sowie HEMA / Xylit HF-iP-MA (75°C und 120°C) belegt. Aus diesen Gründen können die Hydrogele aus Zuckeralkohol-, Siloxan-, Perfluoralkylmethacrylat eine gute Lösung für flexible, wasserhaltige Kontaktlinsenmaterialien mit besonders hoher Sauerstoffdurchlässigkeit sein.