

(19)



österreichisches
patentamt

(10)

AT 506 726 A1 2009-11-15

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: A 461/2008

(22) Anmeldetag: 25.03.2008

(43) Veröffentlicht am: 15.11.2009

(51) Int. Cl.⁸: C08F 291/00 (2006.01),
C08F 18/24 (2006.01),
C07C 69/96 (2006.01)

(73) Patentinhaber:

TECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN
A-1040 WIEN (AT)

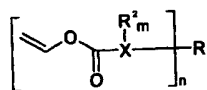
(72) Erfinder:

LISKA ROBERT DIPL.ING. DR.
SCHLEINBACH (AT)
STAMPFL JÜRGEN DR.
WIEN (AT)
VARGA FRANZ DR.
MAUERBACH (AT)
GRUBER HEINRICH DIPL.ING. DR.
WIEN (AT)
BAUDIS STEFAN
WIEN (AT)
HELLER CHRISTIAN DIPL.ING.
WIEN (AT)
DWORAK CLAUDIA MAG.
WIEN (AT)

(54) DURCH POLYMERISATION HÄRTBARE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR HERSTELLUNG BIOLOGISCH ABBAUBARER, BIOVERTRÄGLICHER, VERNETZTER POLYMERE AUF BASIS VON POLYVINYLALKOHOL

(57) Die Erfindung betrifft eine polymerisierbare Zusammensetzung zur Herstellung biologisch abbaubarer, bioverträglicher, vernetzter Polymere auf Basis von Polyvinylalkohol, umfassend 5 bis 100 Gew.-% Vinylester-Monomer(e) der allgemeinen Formel (I)

worin X ein aus Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor ausgewähltes Heteroatom ist, die n unabhängig 1 bis 1000 sind, wobei zumindest 20 % der $n \geq 2$ sind, die R¹ ausgewählt sind aus Wasserstoff, unverzweigten, verzweigten oder zyklischen, gesättigten oder ungesättigten, n-wertigen Kohlenwasserstoffresten mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aufweisen und gegebenenfalls mit Substituenten, ausgewählt aus -OH, -COOH, -CN, -CHO und =O substituiert sind, sowie aus n-wertigen Resten biologisch abbaubarer, bioverträglicher Oligo- und Polymere, ausgewählt aus Polysacchariden, Polypeptiden, Polyamiden, Polyestern, Polycarbonaten und Polyethern, m = 1-5 ist und die R² aus Wasserstoff, -OH, =O und den Optionen für R¹ ausgewählt sind; 0 bis 50 Gew.-% ethylenisch ungesättigter Comonomere; 0 bis 10 Gew.-% Polymerisationsinitiator(en); gegebenenfalls (ein) Lösungsmittel; und gegebenenfalls (ein) Additiv(e).

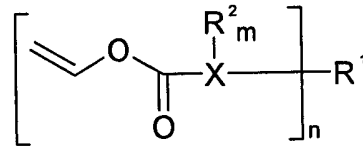


(I)

AT 506 726 A1 2009-11-15

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft eine polymerisierbare Zusammensetzung zur Herstellung biologisch abbaubarer, bioverträglicher, vernetzter Polymere auf Basis von Polyvinylalkohol, umfassend 5 bis 100 Gew.-% Vinylester-Monomer(e) der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin X ein aus Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor ausgewähltes Heteroatom ist, die n unabhängig 1 bis 1000 sind, wobei zumindest 20 % der $n \geq 2$ sind, die R^1 ausgewählt sind aus Wasserstoff, unverzweigten, verzweigten oder zyklischen, gesättigten oder ungesättigten, n-wertigen Kohlenwasserstoffresten mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aufweisen und gegebenenfalls mit Substituenten, ausgewählt aus -OH, -COOH, -CN, -CHO und =O substituiert sind, sowie aus n-wertigen Resten biologisch abbaubarer, bioverträglicher Oligo- und Polymere, ausgewählt aus Polysacchariden, Polypeptiden, Polyamiden, Polyestern, Polycarbonaten und Polyethern, $m = 1-5$ ist und die R^2 aus Wasserstoff, -OH, =O und den Optionen für R^1 ausgewählt sind; 0 bis 50 Gew.-% ethylenisch ungesättigter Comonomere; 0 bis 10 Gew.-% Polymerisationsinitiator(en); gegebenenfalls (ein) Lösungsmittel; und gegebenenfalls (ein) Additiv(e).

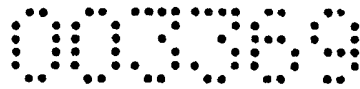


Die vorliegende Erfindung betrifft durch Polymerisation härtbare Zusammensetzungen zur Herstellung biologisch abbaubarer, bioverträglicher, vernetzter Polymere auf Basis von Polyvinylalkohol.

STAND DER TECHNIK

Auf dem Gebiet der medizinischen Chemie wurden seit vielen Jahren Anstrengungen unternommen, biologisch abbaubare Kunststoffe und daraus hergestellte Formkörper als Implantate für den menschlichen und tierischen Körper zu entwickeln, die beispielsweise als Stütz- und Aufbaumaterial für Gewebe (z.B. Knochen), dienen können. Dazu sind neben geringer Toxizität der Kunststoffe sowie ihrer Abbauprodukte auch Eigenschaften wie einfache Verarbeitbarkeit und hohe mechanische Stabilität erforderlich. Weiters sollten diese Materialien eine hohe Affinität für Zellen, z.B. Osteoblasten, aufweisen, damit sich diese an die Oberfläche des Formkörpers anlagern und die Bildung von körpereigenem Knochenmaterial um den Kunststoff initiieren können. Besonders wünschenswert ist dabei Kunststoffmaterial, das sich im Lauf der Zeit auflöst, dessen Abbauprodukte vom Körper resorbiert werden, und das gleichzeitig durch natürliches Gewebe, z.B. Knochen, ersetzt wird.

Gewisse Erfolge wurden in der Vergangenheit zunächst mit Polymeren auf der Basis von Polymilch- und -glykolsäure sowie Polylactonen und -lactamen erzielt, die jedoch allgemein unvernetzt und somit mechanisch relativ instabil sind und sich für manche Anwendungen zudem zu rasch auflösen (Bulk-Erosion). Um diese Nachteile zu beheben, wurden beispielsweise Copolymere, z.B. Block-Copolymere, mit vernetzbaren Gruppen, z.B. Fumarsäure, hergestellt (siehe z.B. T. Matsuda, M. Mizutani, S. Arnold, *Macromolecules* 33, 795-800 (2000), und M. Mizutani, T. Matsuda, *Journal of Biomedical Materials Research* 61(1), 53-60 (2002)). Allerdings stellte sich heraus, dass diese Materialien zahlreiche Nachteile aufwiesen. Zum einen waren die polymerisierbaren Basiszusammensetzungen häufig nur als Schmelze oder Lösung verarbeitbar, was sie nicht nur schwierig in der Handhabung macht, sondern auch hohe Energie- und Materialkosten verursacht, da beträchtliche Wärmemengen vonnöten sind bzw. Lösungsmittel entfernt werden muss. Zum anderen waren die Vernet-

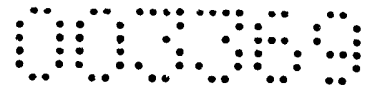


zungsgeschwindigkeiten gering und die Form- und mechanische Stabilität sowie die Elastizität der Polymere aufgrund geringer Vernetzungsdichten unzureichend, so dass ein Einsatz derselben als künstliches Knochenmaterial praktisch unmöglich war. Eine Verbesserung der Polymerisationsgeschwindigkeit der Capronsäure-Derivate wurde durch die Einführung von Acrylat-Endgruppen erzielt (M. Mizutani, T. Matsuda, Journal of Biomedical Materials Research 62, 395 (2002)), die übrigen Nachteile wurden dadurch jedoch nicht beseitigt.

In der US-Anmeldung 2004/0110439 werden bioverträgliche, vernetzte Proteinfasern für medizinische Anwendungen beschrieben, die aus polymerisierten Derivaten von Biopolymeren, wie z.B. Elastin, Kollagen und Gelatine, gesponnen werden und gegebenenfalls auch eingearbeitete lebende Zellen enthalten können. Auch diese Materialien sind aufgrund mangelnder Steifigkeit und Elastizität jedoch z.B. als Knochenersatz ungeeignet.

Einen ausführlichen Überblick über die Problematik findet sich beispielsweise auch in der WO 2006/108202 der Anmelderin, in der als Lösung derselben Zusammensetzungen auf Acrylatbasis beschrieben werden, die gegebenenfalls Hydrolysate von Biopolymeren wie Gelatine, Keratin, Fibrin oder Casein enthalten können und für generative Fertigungsverfahren, wie z.B. Rapid-Prototyping- oder Rapid-Manufacturing-Verfahren, geeignet sind. Dadurch konnten auf relativ einfache und wirtschaftliche Weise Formkörper erhalten werden, deren mechanische Eigenschaften, einschließlich der Porosität, jenen von natürlichem Knochen ähneln und die - gegebenenfalls nach Oberflächenmodifizierung - gute Zellhaftung ermöglichen.

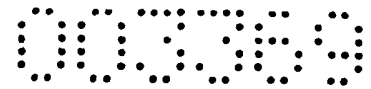
Im Zuge weiterführender Forschungen haben die Erfinder jedoch herausgefunden, dass die in der WO 2006/108202 beschriebenen Kunststoffe den Nachteil aufweisen, dass die Abbauprodukte der dortigen Formkörper auf Polyacrylatbasis, d.h. Acrylate, ungünstig hohe Toxizität, auch aufgrund von Restmonomeren, für Zellen aufweisen, so dass bereits angelagerte Zellen absterben können bzw. die Anlagerung weiterer Zellen behindert wird, sobald der biologische Abbau des Kunststoffs im Körper einsetzt.



In JP-A-09143194 wird von Tokiwa Yutaka et al. die Herstellung von Vinyloxycarbonylalkanoyl-Derivaten von Zuckern (d.h. von gemischten Vinyl-Zucker-Estern von Alkandisäuren) durch enzymatische Glykosylierung, ausgehend von Divinylestern aliphatischer Dicarbonsäuren und dem entsprechenden Zucker in Gegenwart von Proteasen von Streptomyceten oder Bacilli beschrieben. Als einzige Beispiele für den Zucker und den Divinylester werden Maltose bzw. Divinyladipat offenbart. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem Herstellungsverfahren. Eine mögliche Eignung der so hergestellten Verbindungen als Monomere zur Herstellung biologisch abbaubarer Polymere zum Einsatz in der Polymerchemie und in der Medizin wird zwar allgemein erwähnt, es finden sich jedoch weder Angaben über solche Verbindungen enthaltende polymerisierbare Zusammensetzungen noch über die Eigenschaften von daraus hergestellten Polymeren oder gar von dreidimensionalen Körpern aus diesen Polymeren.

Derselbe Erfinder beschreibt im späteren JP-Patent Nr. 2000-086806 Details zur biologischen Abbaubarkeit von Homopolymeren derartiger Verbindungen, explizit von Vinyladipoylglucose-Homopolymer, durch Mikroorganismen, die in einem Fall bei über 70 % liegen soll. Die dabei entstehenden Spaltprodukte werden jedoch nicht erwähnt.

Wiederum derselbe Erfinder offenbart im JP-Patent Nr. 2003-321624 Beschichtungen aus ähnlichen Materialien, die gute Haftung auf verschiedenen Oberflächen, wie z.B. Kunststoffen, Metallen, Papier, Gummi, Fasern usw., biologische Abbaubarkeit und Affinität für Proteine, Nucleoside, Nucleotide, Nucleinsäuren usw. aufweisen sollen, wodurch die Beschichtungen etwa zu deren Detektion eingesetzt werden können. Erneut wird nur Divinyladipat als Beispiel für den Divinylester als Ausgangsmaterial erwähnt. Die Beschichtungen werden durch Eintauchen von Gegenständen, wie etwa eines Films aus Polymilchsäure, in eine wässrige Lösung des Vinyladipoylzuckers in Gegenwart eines Eisen(II)-sulfat/Wasserstoffperoxid-Katalysatorsystems erzeugt. Einsatzmöglichkeiten solcher Beschichtungen außer zur Detektion verschiedener Zellkomponenten werden nicht erwähnt.



In JP-A-2001-316465 wird die Herstellung von wasserlöslichen linearen Polyestern aus Zuckeralkoholen und aliphatischen Dicarbonsäuren oder Derivaten davon durch enzymatische Katalyse mit Lipase beschrieben. Als mögliche Ausgangsprodukte werden Divinyladipat und Divinylsebacat erwähnt, aus denen - offenbar durch enzymatische Umesterung unter Abspaltung von Vinylalkohol - lineare Polyester des jeweiligen Zuckers mit Adipin- oder Sebacinsäure erzeugt werden.

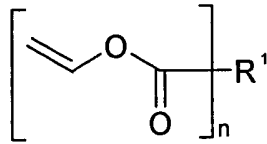
Eine ähnliche Vorgangsweise wird auch in JP-A-11276188 offenbart, wo aus Divinylsebacat in Gegenwart von Lipase produzierenden Alcaligenes-Bakterien "polymere Zuckerester", d.h. offenbar erneut Polyester aus Zucker und Dicarbonsäure, hergestellt werden.

Schon seit längerer Zeit wird die Eignung von biodegradablen Polymeren auch für die Rekonstruktion von weichen Binde- und Stützgeweben (Blutgefäße, Herzklappen, Bauchdecke usw.) untersucht. Wie beim Knochen wird eine vollständige Auflösung des prothetischen Materials ohne Funktionsverlust des Implantates bei gleichzeitiger Neubildung von organspezifischem Gewebe angestrebt. Als Ausgangsmaterialien wurden bisher natürliche (z.B. Kollagen, Elastin) und künstliche Polymere (z.B. Polyglykolsäure, Polymilchsäure, Polydioxanon) zur Implantatherstellung eingesetzt. Als Probleme erweisen sich aber nach wie vor die schwer kontrollierbare Grafitdegradation und das damit einhergehende Auftreten von Aneurysmen. Weiters kommt es bei vielen Implantaten durch das Biomaterial zur Induktion einer Fremdkörperreaktion, die eigentlich durch den raschen Abbau/Umbau des Materials im Körper verhindert werden sollte. Siehe L. Xue, H.P. Greisler, "Biomaterials in the development and future of vascular grafts", J. Vasc. Surg. 37, 472-480 (2003).

Ziel der Erfindung war daher die Bereitstellung einer verbesserten Zusammensetzung zur Herstellung von bioverträglichen Kunststoffen, die als Körperimplantate, insbesondere als Knochenersatz, eingesetzt werden können.

Eine Lösung der Aufgabe haben die Erfinder des vorliegenden Erfindungsgegenstands bereits in der anhängigen österreichischen Patentanmeldung Nr. A 1903/2007

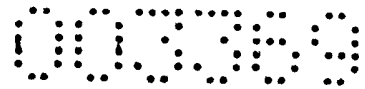
offenbart, nämlich polymerisierbare Zusammensetzungen zur Herstellung biologisch abbaubarer, bioverträglicher, vernetzter Polymere auf Basis von Polyvinylalkohol, die als Hauptkomponente 5 bis 100 Gew.-% eines oder mehrerer Vinylester-Monomere der nachstehenden Formel umfasst:



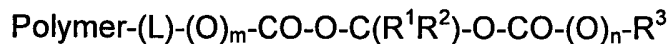
Darin können die Werte für n im Bereich von 1 bis 100 liegen, in besonders bevorzugten Ausführungsformen beträgt n jedoch 1 bis 3, wobei zumindest 20 % der n \geq 2 sind. Die R¹ sind jeweils unabhängig voneinander aus unverzweigten, verzweigten oder zyklischen, gesättigten oder ungesättigten, n-wertigen Kohlenwasserstoffresten mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome, Ester- und/oder Amidgruppen unterbrochen und gegebenenfalls substituiert sind, und aus n-wertigen Resten biologisch abbaubarer, bioverträglicher Oligo- und Polymere ausgewählt. Von der Definition "gegebenenfalls durch Heteroatome, Ester- und/oder Amidgruppen unterbrochen" waren Ketten mit Heteroatomen am Kettenende nicht umfasst, d.h. bei den Verbindungen der obigen Formel handelte es sich ausschließlich um Vinylester von Carbonsäuren.

Die Erfinder haben jedoch in Weiterführung ihrer Forschungen nunmehr herausgefunden, dass Verbindungen, in denen der Rest R¹ über ein Heteroatom wie Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor mit der Vinylestergruppe verbunden ist, z.B. Vinylcarbonate und -carbamate, ausgezeichnete, reaktive Monomere zur Herstellung verschiedenster Polymere und Copolymere, vor allem zur Herstellung biologisch abbaubarer, bioverträglicher Polymere darstellen.

Einige Vinylcarbonate und -carbamate sind - auch zu Polymerisationszwecken - in der Literatur bekannt. So beschreibt als relevanteste Literaturstelle die WO 93/18070 A1 (die der EP 629.214 B1 entspricht), biologisch abbaubare, unvernetzte Polymere



mit geringer oder keinerlei Wasserlöslichkeit, die in Seitenketten lipophile Methylendiester-Gruppen der Formel:



enthalten, worin m und $n = 0$ oder 1 sind, welche ihrerseits mittels Esterase-Enzym abspaltbar sind, um ein wasserlösliches Restpolymer zu ergeben. L steht für einen optionalen, lipophilen Linker. Bei Ausführungsformen mit $m = 1$ sind Carbonate in der Seitenkette enthalten. Bei einer einzigen von zahlreichen Ausführungsformen kann das Polymer Polyvinylalkohol sein, so dass sich - wenn der Linker L fehlt - Polymere konstruieren lassen, die strukturell ähnlich zu jenen in den Arbeiten der vorliegenden Erfinder sind. Der wesentliche Unterschied besteht freilich in der fehlenden Vernetzung sämtlicher Ausführungsformen der WO 93/18070 A1, wodurch dort ausschließlich lineare Polymere beschrieben werden, die nur geringe bis mäßige mechanische Festigkeit aufweisen können, was beispielsweise eine Verwendung als Knochenersatz ausschließt.

Die WO 2003/37944 beschreibt verschiedene mit Vinylcarbonat endverkappte Polysiloxane mit fluorierten Seitenketten die zusammen mit 3-[Tris(trimethylsiloxy)silyl]-propylvinylcarbonat und mit N-Vinylpyrrolidon zu Hydrogelen copolymerisiert werden, welche als Kontaktlinsenmaterial dienen. Die so erhaltenen Hydrogele sind zwar vernetzt, biologische Abbaubarkeit wird jedoch für solche Copolymere nicht nur nicht erwähnt, sondern ist sogar gänzlich unerwünscht, um für Kontaktlinsen geeignet zu sein.

Auch in der WO 2006/71388 werden Polysiloxane beschrieben, die als Präpolymere zur Herstellung biomedizinischer Vorrichtungen (vor allem von Kontaktlinsen) dienen sollen und Carbonat- bzw. Carbamat-Gruppen in der Kette enthalten können. Konkret entsprechen diese Präpolymere der Formel:



worin M ein polymerisierbarer ethylenisch ungesättigter Rest ist, Dii ein zweiwertiger Rest einer Diisocyanatverbindung ist, PS ein zweiwertiger Rest eines Polysiloxandiolis oder -diamins ist, x zumindest 2 ist und $*$ für eine zweiwertige Gruppe der Formel $-\text{NH-CO-NH-}$, $-\text{NH-COO-}$ oder $-\text{OCO-NH-}$ steht. Die Gruppierungen M und PS

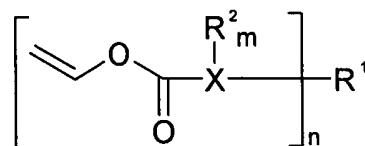
können in der Kette Carbonat-, Ureido- oder Urethan- oder auch Ether-Gruppen enthalten. In jeweils einer der mannigfaltigen möglichen Ausführungsformen kann M eine endständige Vinylcarbonat- oder Vinylcarbamat-Gruppe aufweisen. Als Vorteil der Gegenwart von hydrophilen Carbonat-, Carbamat- oder Ureido-Gruppen wird nicht Spaltbarkeit, sondern eine Erhöhung der Verträglichkeit mit hydrophilen Comonomeren erwähnt. Als mögliches Co-Monomer wird 2-Methacryloyloxyethyl-vinylcarbonat erwähnt. Der Vorteil der aus diesen Präpolymeren erhaltenen Kunststoffe ist neben hohem Zugelastizitätsmodul deren hohe Sauerstoffpermeabilität, wie dies für eine Verwendung als Kontaktlinsen erforderlich ist. Biologische Abbaubarkeit ist jedenfalls erneut unerwünscht. Auch die WO 2006/71479 und WO 2001/74932 derselben Anmelder beschreiben die Herstellung bzw. Beschichtung von Kontaktlinsen, wobei erneut 2-Methacryloyloxyethyl-vinyl-carbonat sowie N-(Carboxyethyl)vinylcarbammat als mögliche Comonomere offenbart werden.

Keines der aus dem Stand der Technik bekannten Polymere oder Copolymere wäre für eine Verwendung für hochstabile Materialien, wie z.B. als Knochenersatz- oder Zahlfüllmaterial, geeignet.

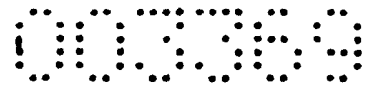
OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung stellt in einem ersten Aspekt eine durch Polymerisation härtbare Zusammensetzung zur Herstellung biologisch abbaubarer, bioverträglicher, vernetzter Polymere auf Basis von Polyvinylalkohol bereit, die Folgendes umfasst:

a) 5 bis 100 Gew.-% eines oder mehrerer Vinylester-Monomere der allgemeinen Formel (I)



(I)



worin X ein aus Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor ausgewähltes Heteroatom ist;

die n jeweils unabhängig voneinander 1 bis 1000, vorzugsweise 1 bis 50, noch bevorzugter 1 bis 20, noch bevorzugter 1 bis 10, insbesondere 1 bis 3, sind, wobei zumindest 20 % der $n \geq 2$ sind;

die R^1 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

i) Wasserstoff, unverzweigten, verzweigten oder zyklischen, gesättigten oder ungesättigten, n-wertigen Kohlenwasserstoffresten mit 1 bis 30, vorzugsweise 3 bis 25, noch bevorzugter 4 bis 20, insbesondere 5 bis 15, Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrere, aus Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor ausgewählte Heteroatome innerhalb der Kette und/oder am Kettenende aufweisen und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus -OH, -COOH, -CN, -CHO und =O substituiert sind, und

ii) n-wertigen Resten biologisch abbaubarer, bioverträglicher Oligo- und Polymere, ausgewählt aus Polysacchariden, Polypeptiden, Polyamiden, Polyestern, Polycarbonaten und Polyethern;

m eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist; und

die Reste R^2 aus Wasserstoff, -OH, =O und den Optionen für R^1 ausgewählt sind;

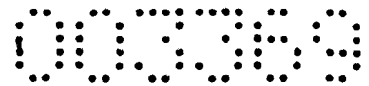
b) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer ethylenisch ungesättigter Comonomere, ausgewählt aus (Meth)acrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Vinylpyrrolidon, α -Olefinen sowie Derivaten davon;

c) 0 bis 10 Gew.-% eines oder mehrerer Polymerisationsinitiatoren, ausgewählt aus thermischen Initiatoren und Photoinitiatoren;

d) gegebenenfalls ein oder mehrere Lösungsmittel, ausgewählt aus Wasser, niederen Alkoholen, Ether-, Keton-, Ester-, Amid- und Kohlenwasserstoff-Lösungsmitteln; und

e) gegebenenfalls ein oder mehrere Additive.

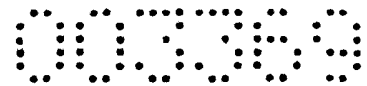
Die neuen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen umfasst demnach als Hauptkomponente einen oder mehrere Kohlensäure-, Thiokohlensäure- oder Carbamin-



säurevinylester bzw. Vinyloxy-carbonylphosphorverbindungen, vorzugsweise Vinyloxy-carbonyl-Derivate von Säuren des Phosphors, insbesondere von Phosphonaten, als polymerisierbare Monomere (die nachstehend allesamt als "Vinylester" bezeichnet werden). Da die Zusammensetzung somit auf Vinylester-Derivaten basiert, bildet sich bei der Polymerisation derselben eine vorwiegend aus Polyvinylalkohol bestehende Polymerkette. Im Zuge des biologischen Abbaus des Polymers im Körper werden daher primär Polyvinylalkohol sowie - zumindest intermediär - die entsprechenden freien Säuren bzw. Partialester (die nachstehend der Einfachheit halber beide als "Säuren" bezeichnet werden), z.B. (Thio-)Kohlensäurehalbesten oder Carbaminsäuren, gebildet, die an Heteroatome gebundene Carboxylgruppen aufweisen, die als solche instabil sind und spontan decarboxylieren. Dies bedeutet, dass an den Resten R^1 keine freien Carboxylgruppen zurückbleiben, sondern als saure Verbindung lediglich CO_2 anfällt, das über die Lungen ausgeschieden wird. Dieser Umstand stellt eine enorme Verbesserung gegenüber der eingangs zitierten früheren Arbeit der Erfinder dar, da keine sauren Komponenten lokal verbleiben.

Weiters ist Polyvinylalkohol ein nichttoxisches Polymer, das häufig in Arzneimittel-formulierungen anzutreffen ist, und wird ohne Schäden für den Körper ausgeschieden. Außerdem zeichnet sich die Polymerisation von Vinylestern im Vergleich zu Acrylaten durch niedrigere Kettenlängen aus, was in diesem Fall von Vorteil ist, da das Abbauprodukt Polyvinylalkohol dann leichter abtransportiert werden kann. Als "Säuren" kommen vorzugsweise solche zum Einsatz, die nach der Decarboxylierung Reste ergeben, die als Bestandteile der Nahrung ebenfalls weitgehend unbedenklich sind. Ähnliches gilt für die - in der Folge zusammenfassend als "Biopolymere" bezeichneten - Oligo- und Polymere als Komponente a)ii): Auch hierfür werden biologische Substanzen oder leicht abbaubare Kunststoffe eingesetzt, die gut verträglich und für den Organismus unschädlich sind. Darauf wird nachstehend noch näher eingegangen.

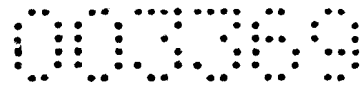
Aus einer obigen Zusammensetzung kann somit ein Kunststoff erhalten werden, der aufgrund der Gegenwart von zumindest 20 Mol-% polyfunktioneller Vinylester-Monomere (da 20 % der $n \geq 2$ sind) stabil vernetzt ist und der aufgrund seiner, wenn über-



haupt, äußerst geringen Toxizität problemlos als Implantat im Körper eingesetzt werden kann. Durch geeignete Wahl der Parameter wie etwa des Verhältnisses zwischen mono- und polyfunktionellen Vinylestermonomeren und der Monomergehalts, können sowohl Hydrogele (z.B. aus Zusammensetzungen mit geringem Monomergehalt in Wasser) als auch steife, elastische Körper (z.B. aus lösungsmittelfreien Zusammensetzungen mit hohem Anteil an polyfunktionellen Monomeren) gebildet werden, die somit beispielsweise als Gewebe-, Knorpel- oder Knochenersatz oder auch als Zahnfüllmaterial Anwendung finden können. Weiters können die so erhaltenen Polymere als Gewebestützen, z.B. für Herzklappen, als Grundmaterial für Shunts und Stents sowie als Kleber und Verschlüsse (z.B. Patches) für verletzungs- oder genetisch bedingte Gewebeschäden eingesetzt werden. Weiters sind solche Formulierungen auch geeignet für die Herstellung von Beschichtungen verschiedener Substrate, z.B. für Medizinprodukte, aber auch überall dort, wo geringe Toxizität der Monomere und der Polymere erwünscht ist, z.B. im Lebensmittelkontakt.

Die Anzahl an Vinylestergruppierungen in der Zusammensetzung wird durch entsprechende Wahl des Parameters n gesteuert. Werden Vinylester von Biopolymeren mit einem hohen Molekulargewicht, z.B. über 10.000 oder sogar über 1.000.000 g/mol, eingesetzt, können je nach Substitutionsgrad durchaus bis zu 1.000 reaktive Stellen, d.h. Vinylestergruppen, am Polymerrückgrat vorliegen, beispielsweise im Falle von Stärke als Biopolymer. Aufgrund der für manche Anwendungen möglicherweise zu hohen Vernetzungsdichte sowie zur Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit der Polymere im Körper werden jedoch auch im Falle von Biopolymeren als Reste R^1 weniger reaktive Stellen, d.h. bis zu 50, bis zu 20 oder nur bis zu 10 Vinylestergruppen, pro Monomermolekül bevorzugt. Speziell, wenn keine Biopolymere, sondern Monomere bzw. kurzkettige Oligomere (z.B. Dimere) als R^1 zum Einsatz kommen, sind vorzugsweise nur bis zu 10, noch bevorzugter nur bis zu 3, Vinylestergruppen im Monomer-Molekül vorhanden.

Der Wert des Parameters m in Formel (I), d.h. die Anzahl an Substituenten auf dem Heteroatom X mit Ausnahme des Vinylester- und des R^1 -Rests, kann zwischen 0 und der um zwei reduzierten Wertigkeit des Heteroatoms X variieren, d.h. für Sauerstoff

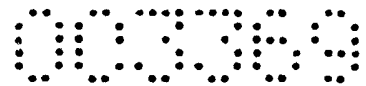


ist $m = 0$, für Stickstoff ist $m = 1$, für Schwefel ist $m = 0$ bis 4, und für Phosphor ist $m = 0$ bis 3. Ist ein mehrwertiger Rest, wie z.B. $=O$, an das Heteroatom gebunden, verringert sich die Anzahl der weiteren möglichen Substituenten R^2 natürlich entsprechend der Wertigkeit desselben.

Weiters können zwei oder mehrere der Reste R^1 und R^2 miteinander verbunden sein, um so Ringstrukturen zu bilden, in denen X ein Ringatom darstellt. Wie die Formel (I) ausdrückt, können sowohl mehrere Vinylester/Heteroatom-Gruppierungen an einen Rest R^1 gebunden sein als auch ein oder mehrere Heteroatome X mehr als einen aus den Optionen für R^1 ausgewählten Substituenten R^2 aufweisen.

Die Anzahl der Kohlenstoffatome des Rest R^1 als Komponente a)i), der kein Biopolymer ist, hängt unter anderem vom jeweiligen Wert für n ab. Obgleich sowohl sehr kurzkettige Verbindungen wie Divinyl(thio)carbonat oder Vinylcarbammat als auch langkettige oder stark verzweigte bzw. durch zyklische Strukturen unterbrochene Reste mit bis zu 30 C-Atomen eingesetzt werden können, sind derartig kurze bzw. lange/verzweigte Reste erfindungsgemäß nicht bevorzugt. Sehr niedermolekulare Verbindungen sind aufgrund ihrer relativen Flüchtigkeit schwieriger zu handhaben und langkettige oder stark verzweigte Reste im Körper mitunter schwerer abbaubar. Daher sind Reste R^1 mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen eher bevorzugt, und solche mit 4 bis 20, insbesondere 5 bis 15, Kohlenstoffatomen prinzipiell noch bevorzugter, wenn dies auch, wie erwähnt, vom Wert für n abhängt. Ist R^2 ein aus den Optionen für R^1 ausgewählter Rest, so handelt es sich dabei im Hinblick auf die mechanischen und die Polymerisationseigenschaften vorzugsweise um kurzkettige Reste, z.B. Niederalkyl- oder -alkoxy-Reste.

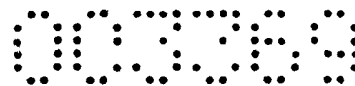
Wenn R^1 den Rest eines Biopolymers darstellt, kann dieses beispielsweise aus den folgenden ausgewählt werden: Polyethylenglykol, Gelatine, Chitosan, Cellulose, Amylose und Glykogen. Diese Auswahl gewährleistet besonders gute Verträglichkeit der Abbauprodukte eines aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung hergestellten Polymers sowie leichte Verfügbarkeit oder Zugänglichkeit der Ausgangssubstanzen für die Zusammensetzung.



Vorzugsweise sind zumindest 35, noch bevorzugter zumindest 50, Mol-%, der Vinyl-ester-Monomere der erfindungsgemäßen Zusammensetzung di- oder höherfunktionelle, als Vernetzer wirkende Monomere mit $n \geq 2$. Dies bietet - sowohl bei niedrigem als auch bei hohem Gesamtmonomergehalt in der Zusammensetzung - den Vorteil einer ausreichenden Vernetzungsdichte, um Formstabilität sowie gewünschte mechanische Eigenschaften, wie z.B. Härte und Stabilität, zu gewährleisten.

Der Umstand, dass in der Kette bzw. am Kettenende optional weitere Heteroatome vorhanden sein können, trägt der Tatsache Rechnung, dass in biologischen Molekülen der angegebenen Kettenlängen, wie etwa in Zucker(säure)-, Aminosäure- bzw. Peptid- oder Fettsäureresten, aus denen die Vinylester-Monomere der Erfindung hergestellt werden können, häufig Heteroatome anzutreffen sind. Dasselbe gilt für die gegebenenfalls vorhandenen Substituenten, Unsättigungen und Verzweigungen. Die optionalen Substituenten können aber auch dazu dienen, die Anlagerung von Zellen an der Oberfläche eines aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung hergestellten Polymers zu fördern, was nachstehend noch näher ausgeführt wird.

Die Vinylester-Monomere der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind entweder im Handel erhältlich, oder sie können gemäß literaturbekannten Verfahren oder entsprechend den hierin in den nachfolgenden Synthesebeispielen offenbarten Verfahren hergestellt werden, wobei dem Fachmann klar ist, dass die Reaktionsparameter mitunter entsprechend abzuändern sind, um weitere, hierin nicht beschriebene Verbindungen zu synthetisieren. Beispielsweise kann zur Herstellung von Vinylestern mit Schwefel als Heteroatom X die in Synthesebeispiel 1 beschriebene Arbeitsvorschrift befolgt werden, wobei anstelle von Ethylenglykol das entsprechende Thiol (z.B. HS-Gruppen enthaltende Aminosäuren wie Cystein, deren sonstige Funktionalitäten gegebenenfalls geschützt sind) mit Chlorameisensäurevinylester umgesetzt wird. Bei Bedarf kann gegebenenfalls die Reaktionstemperatur (z.B. auf Raumtemperatur) erhöht werden, um die geringere Reaktivität von Thiolen zu kompensieren. Jedes andere Verfahren, das die gewünschten Verbindungen liefert, ist aber ebenso geeignet, wofür beispielsweise folgende Literatur angeführt werden kann.



Carbonate:

R.A. Olofson und J. Cuomo, Tetrahedron Lett. 21(9), 819-22 (1980), beschreiben die Synthese von Isobutylvinylcarbonat aus Trimethylsilylvinylother und Chlorameisensäureisobutylester unter Verwendung von Benzyltrimethylammoniumfluorid als Katalysator.

R.A. Olofson, Dang Vu Anh; D.S. Morrison und P.F. De Cusati, J. Org. Chem. 55(1), 1-3 (1990), beschreiben eine Einstufensynthese aus Chlor- oder Fluorameisensäureestern und Aldehyden unter Kronenether-Katalyse.

K. Rege, S. Hu, J.A. Moore, J.S. Dordick und S.M. Cramer, J. Am. Chem. Soc. 126(39), 12306-12315 (2004), beschreiben die chemoenzymatische und daher regio-selektive Synthese ausgehend von Methylenoximvinylcarbonat und Alkoholen.

Carbamate:

R.A. Olofson, B.A. Bauman und D.J. Wancowicz, J. Org. Chem. 43(4), 752-4 (1978), beschreiben die Herstellung von Vinylcarbamaten aus dem entsprechenden Amin, Phosgen und Di(ethanal-2-yl)quecksilber.

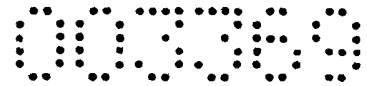
A.J. Duggan und F.E. Roberts, Tetrahedron Lett. 20(7), 595-8 (1979), beschreiben eine Synthese ausgehend vom entsprechenden Amin und von S-Phenylvinylthiocarbonat.

Thiocarbonate:

A.J. Duggan und F.E. Roberts, Tetrahedron Lett. 20(7), 595-8 (1979), beschreiben die Synthese von S-Phenylvinylthiocarbonat aus Thiochlorameisensäure-S-phenylester und Vinylalkohol.

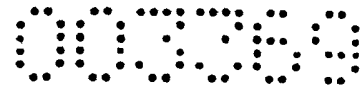
R.A. Olofson und J. Cuomo, J. Org. Chem. 45(12), 2538-41 (1980), beschreiben eine ähnliche Synthese aus Thiochlorameisensäure-S-phenylester und Trimethylsilylvinylother.

Weitere mögliche Ausgangssubstanzen für die Herstellung der Vinylester-Monomere umfassen beispielsweise diverse Mono- und Polyalkohole, einschließlich Zucker- und Zuckersäure-Derivate, wie z.B. diverse Glykole, Glycerin, Cyclohexandimethanol, Hexandiol, Hexanol, Butanol, Ethanol, Dodecanol, Trimethylolpropan, Stearyltartrat,



Glucose, Ribose, Fructose, Glycerinaldehyd, Dihydroxyaceton, Desoxyribose, Cellobiose, Glucopyranose, Erythrose, Threose, sowie deren Thio-Analoga, Amine und Polyamine, Aminosäuren (vorzugsweise essenzielle), Nucleotide und Nucleotidbasen, Peptide, wie z.B. Jeffamine, Piperidin, Ethylendiamin, Hexamethyldiamin, Diethylentriamin, Triethylentetramin, 1,12-Diamino-4,9-diazadodecan, 1,5,10-Triazadodecan, Hexylamin und Dodecylamin, Polymere und Biopolymere, wie z.B. Stärke, Cellulose, Chitosan, Alginat, Hydroxyethylcellulose, Hydroxyethylstärke, Hyaluronat, Gelatine, Casein, Polyvinylalkohol, Polyethylencarbonat, Poly-1,2-propylencarbonat, Polycaprolactondiol, aber auch Zwei- und Drei-Block-Copolymere wie PEG-Caprolacton, PEG-Glykole, PEG-Lactide, PEG-Ethylencarbonate und PEG-Propylencarbonate, sowie verschiedene Verbindungen mit biologischer Aktivität, wie z.B. Salicylsäureethylester, Ascorbinsäure, Ubichinon, Gallussäure, Citronensäure, Curcumin, Retinol, Calciferol, Thiamin, Diaminopyrimidin, um nur einige zu nennen.

Die optionalen Comonomere als Komponenten b) können bei Bedarf zu verschiedensten Zwecken miteinbezogen werden, etwa wiederum zur Oberflächenmodifizierung zur Förderung der Zellanlagerung, zur festen Anbindung bestimmter Komponenten der Zusammensetzung, wie z.B. von Initiatoren oder optionalen Additiven, beispielsweise zur Fixierung an bestimmten Stellen im Molekül, aber auch zur Modifizierung der mechanischen Eigenschaften des polymerisierten Produkts. Bevorzugt werden natürlich auch hierfür bioverträgliche, nichttoxische Verbindungen, in geringen Anteilen können jedoch auch andere, wie z.B. Acryl- und Methacrylsäurederivate, eingesetzt werden. Dies hängt auch von den übrigen Komponenten der Zusammensetzung ab sowie davon, wie und an welchen Positionen diese Comonomere in die Polymerkette eingebaut werden sollen. Vorzugsweise werden die Comonomere als Komponente b) aus (Meth)acrylsäureanhydrid, (Meth)acrylsäureglycidylester, (Meth)acryloyloxybernsteinsäureanhydrid, (Meth)acryloyloxymethylbernsteinsäureanhydrid, (Meth)acrylsäure-2-oxo-1,3-dioxolanylester, Vinylbernsteinsäureanhydrid, Vinylencarbonat und Maleinsäureanhydrid ausgewählt, da diese Derivate verhältnismäßig gut verträglich sind und/oder leicht Verbindungen mit gewünschten Partnern, wie z.B. Funktionalitäten auf Zelloberflächen, Additiven oder Initiatoren, eingehen können. Ebenfalls geeignet sind unter Ringöffnung radikalisch polymeri-

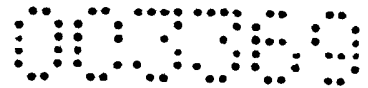


sierbare Comonomere, wie z.B. zyklische Carbonate, die das Polyvinylalkohol-Rückgrat unterbrechen und im Körper gespalten werden können, um so kürzere Polyvinylalkohol-Ketten bereitzustellen, deren Clearance leichter und rascher vonstatten geht.

In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung weist zumindest eines der Monomere oder Comonomere Funktionalitäten auf, die in der Lage sind, über Haupt- oder Nebervalenzen, wie z.B. Van-der-Waals-Kräfte oder Wasserstoffbrücken, eine Bindung mit Zelloberflächen bzw. Rezeptoren darauf einzugehen. Dies sorgt einerseits für gute Zellanhaftung am gehärteten Polymer, andererseits können aber auch in bekannter Weise lebende Zellen als "Additive" in die Zusammensetzung einbezogen und über diese Funktionalitäten immobilisiert werden.

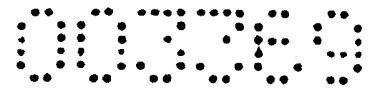
Polymerisationsinitiatoren können in der Zusammensetzung enthalten sein, z.B. wenn es sich um eine UV/VIS-härtbare Zusammensetzung handelt. Die Polymerisation kann jedoch auch thermisch oder durch Elektronen- oder Gammastrahlung ohne Initiator ausgelöst werden, was jedoch nicht bevorzugt ist. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind vielmehr 0,1 bis 10, vorzugsweise 0,2 bis 5, noch bevorzugter 0,5 bis 3, Gew.-% zumindest eines Polymerisationsinitiators als Komponente c) enthalten, da die Härtung dadurch kostengünstiger und vollständiger durchgeführt werden kann. Noch bevorzugter ist der zumindest eine Initiator ein Photoinitiator, insbesondere ein UV/VIS-Initiator, was die erfindungsgemäße Zusammensetzung besonders geeignet für Rapid-Prototyping- oder Rapid-Manufacturing-Verfahren macht.

Wie bereits oben erwähnt, kann die Zusammensetzung für manche Anwendungen des fertigen Polymers ein Lösungsmittel enthalten, etwa wenn das gewünschte Produkt ein Hydrogel ist. In vielen Fällen ist jedoch eine lösungsmittelfreie Zusammensetzung bevorzugt, beispielsweise zur Verwendung der Zusammensetzung in Rapid-Prototyping- oder Rapid-Manufacturing-Verfahren. Wenn ein Lösungsmittel zum Einsatz kommt, so ist dieses vorzugsweise Wasser oder ein anderes gut verträgliches, z.B. ein Alkohol, (Poly-)Glykol oder (Pflanzen-)Öl.



Die optionalen Additive als Komponente e), mit denen der Zusammensetzung gewünschte Eigenschaften verliehen werden können, und deren Menge sind nicht speziell eingeschränkt, solange die Wirkung der Erfindung nicht beeinträchtigt wird. Vorzugsweise sind die Additive aus Polymerisations-Sensibilisatoren und -Inhibitoren, Stabilisatoren, Modifikatoren, Weichmachern, Färbemitteln, bioaktiven Wirkstoffen, Zellen, wie z.B. Osteoblasten und glatten Muskelzellen, und Füllstoffen ausgewählt, wodurch einerseits fachübliche Kunststoffzusätze eingearbeitet werden können, andererseits aber auch auf das Verhalten des späteren, gehärteten Produkts Einfluss genommen werden kann. So können etwa in besonders bevorzugten Ausführungsformen die bioaktiven Wirkstoffe aus Arzneimitteln, Proteinen und Liganden von Zelloberflächenrezeptoren ausgewählt werden. Beispielsweise können Thrombozytenaggregationshemmer/Blutgerinnungsinhibitoren oder Immunsuppressiva, aber auch Peptide zur Beeinflussung der Zellvermehrung bzw. Zelldifferenzierung in die Zusammensetzung miteinbezogen und/oder an die Oberfläche des gehärteten Polymers gebunden werden. Weiters fallen zellselektive Proteine wie etwa Antikörper, z.B. Anti-CD34 oder Anti-CD133, die sich über Antigen/Antikörper-Reaktionen an Stamm- bzw. Vorläuferzellen binden können, oder Komplementinhibitoren zur Verhinderung von Entzündungen an der Oberfläche der Polymere, in diese Gruppe. Auch bekannte Zellanhaftungsverbesserer können eingearbeitet und/oder oberflächlich gebunden sein, wie beispielsweise Carboxymethyldextrane, Proteoglykane, Kollagen, Gelatine, Glucosaminoglykane, Fibronectin, Lectine, Polykationen sowie natürliche und synthetische biologische Zellhaftmittel, wie z.B. RGD-Peptide. So kann einerseits erneut für gute Zellanhaftung gesorgt werden, andererseits kann durch den kombinierten Einsatz von Arzneimitteln das aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung erhaltene Polymer auch als Arzneimittelträger dienen - zusätzlich oder auch anstelle seiner Funktion als Ersatz oder Stützmaterial für bestimmte Körpergewebe.

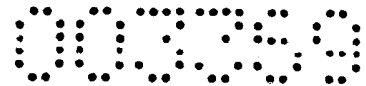
Weitere mögliche Füllstoffe umfassen Tricalciumphosphat, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, und Hydroxyapatit, die einerseits als Calciumquelle für den Knochenaufbau dienen, andererseits aber auch die Zellanhaftung verbessern, sowie verschiedenste organische Füller, worunter beispielsweise auch autologes Serum oder Plasma des Transplantatempfängers fällt.



Ein oder mehrere Additive können auch kovalent an Monomere oder Comonomere gebunden sein, z.B. an eines oder mehrere der obigen leicht derivatisierbaren Comonomere, wie zuvor besprochen. Dies kann nicht nur eine einheitlichere Verteilung des Additivs gewährleisten, als sie möglicherweise bei bloßer physikalischer Vermengung mit den übrigen Komponenten der Zusammensetzung erzielbar wäre, sondern beispielsweise auch eine Anbindung einer bestimmten Komponente ausschließlich an die Oberfläche des Polymers, wenn das entsprechende Additiv erst zugesetzt wird, nachdem bereits eine Vorhärtung der übrigen Komponenten stattgefunden hat. Besonders bevorzugt ist daher zumindest ein solches, kovalent an Monomere oder Comonomere gebundenes Additiv ein bioaktiver Wirkstoff, wie z.B. ein Arzneimittel oder ein Mittel zur Förderung der Zellanhaftung, da ein solcher Wirkstoff seine Funktion überwiegend an der Oberfläche des fertigen Kunststoffes zu erfüllen hat.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein biologisch abbaubares, bioverträgliches, vernetztes Polymer auf Basis von Polyvinylalkohol, das aus einer oben beschriebenen Zusammensetzung hergestellt wurde, vorzugsweise ein solches Polymer, das an seiner Oberfläche Funktionalitäten aufweist, die in der Lage sind, über Haupt- oder Nebervalenzen, wie z.B. Van-der-Waals-Kräfte oder Wasserstoffbrücken, eine Bindung mit Zelloberflächen bzw. Rezeptoren darauf einzugehen, um die Zellanhaftung zu fördern. So kann beispielsweise zumindest einer der zuvor genannten, bekannten Zellanhaftungsverbesserer vorzugsweise an die Oberfläche des erfindungsgemäßen Polymers gebunden sein. Die Form des Polymers ist nicht speziell eingeschränkt. So kann es beispielsweise als Strukturkörper, als Beschichtung auf einem Substrat oder auch als Folie vorliegen.

In einem dritten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines solchen biologisch abbaubaren, bioverträglichen, vernetzten Polymers auf Basis von Polyvinylalkohol durch Polymerisieren einer obigen Zusammensetzung. In manchen Ausführungsformen des Verfahrens kann ein Teil der Zusammensetzung vorgehärtet werden, wonach erst der Rest der Zusammensetzung zugesetzt und das Gemisch ausgehärtet wird. Dies ermöglicht die gezielte Bindung mancher Bestandteile der Zusammensetzung an der Oberfläche. Gegebenenfalls kann das so erhalte-



ne Polymer zur Entfernung oder Deaktivierung von überschüssigen Additiven oder Rest(co)monomeren oder zur Modifizierung der Oberfläche oder der mechanischen Eigenschaften nachbehandelt werden, z.B. mittels Wärmebehandlung, Extraktion, Umfällung oder Oberflächenbehandlung.

In erfindungsgemäßen Verfahren kann die Polymerisation, wie oben erwähnt, thermisch oder photochemisch initiiert werden. Photochemisch initiierte Polymerisation wird dabei vorzugsweise in einem generativen Fertigungsverfahren, wie z.B. durch Rapid-Prototyping oder Rapid-Manufacturing, durchgeführt. Dadurch können auch komplizierte Strukturen, wie z.B. jene von Knochen oder Knochenstücken, rasch, relativ kostengünstig sowie äußerst maßgetreu nachgebildet werden. Allerdings eignen sich die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen aufgrund ihrer geringen Toxizität auch zur Härtung in vivo nach direktem Auftrag derselben auf geschädigtes Gewebe. Sie können jedoch beispielsweise auch in einem gegebenenfalls abbaubaren Beutel oder dergleichen in den Körper eingebracht, in die gewünschte Form gebracht und danach in vivo oder ex vivo gehärtet werden.

In einem vierten und einem fünften Aspekt betrifft die Erfindung eine Reihe neuer Verbindungen, die für eine Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder in einem erfindungsgemäßen Verfahren, aber auch für verschiedene andere Anwendungen als polymerisierbare Monomere bzw. Vernetzer geeignet sind, sowie ebendiese Verwendung in erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Verfahren.

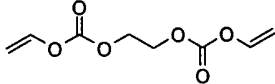
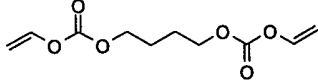
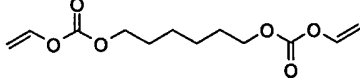
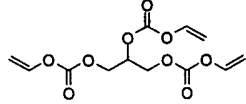
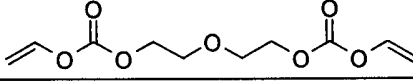
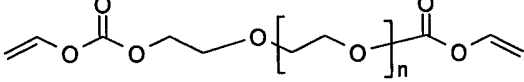
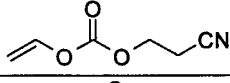
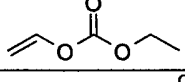
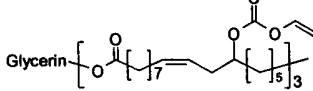
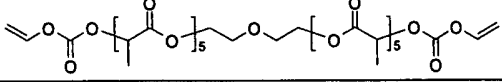
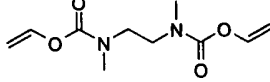
Die Erfindung wird anhand der nachstehenden, der Veranschaulichung dienenden und nicht als Einschränkung zu verstehenden Beispiele detaillierter beschrieben.

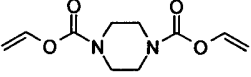
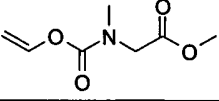
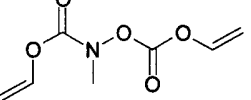
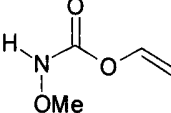
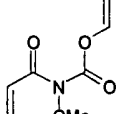
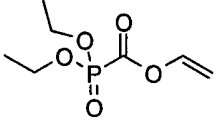
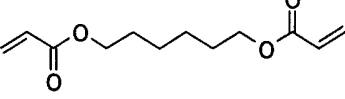
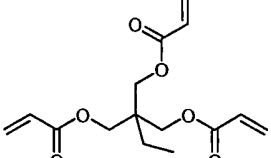
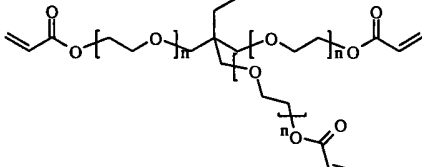
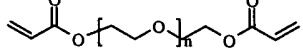
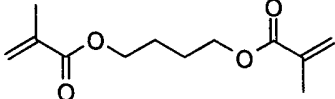
BEISPIELE

Nachstehend sind die in den nachfolgenden Beispielen eingesetzten chemischen Verbindungen zusammen mit den dafür verwendeten Abkürzungen dargestellt.

Die hochgestellten Buchstaben a) bis c) geben die kommerziellen Bezugsquellen der Vergleichsverbindungen an und stehen für folgende Lieferanten:

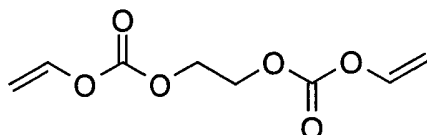
- a): Cognis (Photomer4006 F)
- b): Sartomer (Sartomer 415)
- c): Sigma Aldrich

Bezeichnung	Struktur
EGDVC (Ethylenglykol-bis(vinylcarbonat))	
BDDVC (1,4-Butandiol-bis(vinylcarbonat))	
HDDVC (1,6-Hexandiol-bis(vinylcarbonat))	
GTVC (Glycerin-tris(vinylcarbonat))	
DEGDVC (Diethylenglykol-bis(vinylcarbonat))	
PEGDVC (Polyethylenglykol(400)-bis(vinylcarbonat))	
CEVC (2-Cyanoethylvinylcarbonat)	
EVC (Ethylvinylcarbonat)	
RiTVC (Ricinusöl-tris(vinylcarbonat))	
DEG(PLAVC) ₂ (Diethylenglykol-bis[O-(O'-vinyloxycarbonyl)polylactat])	
DMEDDVCA (N,N'-Dimethylethylen-diamin-bis(vinylcarbamat))	

PDVCA (Piperazin-bis(vinylcarbamate))	
SMEVCA (Sarkosinmethylester-vinylcarbamate)	
MHADVC (N,O-Bis(vinyloxycarbonyl)-N-methylhydroxylamin)	
MVCA (N-Methoxyvinylcarbamate)	
AMVCA (N-Acryloyl-N-methoxyvinylcarbamate)	
VCPDE (Vinyloxycarbonyl-phosphonsäurediethylester)	
Referenzen: Acrylate	
HDDA ^{c)} (1,6-Hexandioldiacrylat)	
TTA ^{a)} (Trimethylolpropantriacrylat)	
ETA ^{b)} (ethoxyliertes (20) TTA, MG 1200)	
PEGDA ^{c)} (Polyethylenglykoldiacrylat, MG 800)	
Referenzen: Methacrylate	
BDMA ^{c)} (1,4-Butandioldimethacrylat)	

Synthesebeispiel 1: Synthese von 1,2-Ethylenglykol-bis(vinylcarbonat) (EGDVC)

1,2-Ethandiyl-bis(vinylcarbonat), Kohlensäure-vinyl-2-(vinyloxycarbonyloxy)ethyl-
ester



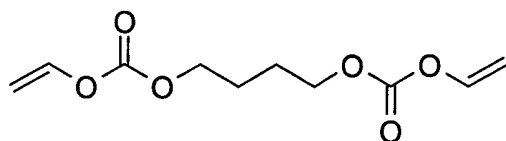
In einem 100-ml-Einhalskolben wurden 1,5 g (24,2 mmol) Ethylenglykol und 13,3 g (167 mmol) Pyridin in 50 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt, und binnen 5 min wurden unter Rühren 5,56 g (52,2 mmol) Chlorameisensäurevinylester mittels einer Spritze unter Argonatmosphäre zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde weitere 5 min lang bei 0 °C gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und mit 150 ml 1 n Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde danach mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in Gegenwart einer Spatelspitze Hydrochinon abdestilliert. Nach Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (PE:EE = 5:1) wurden 4,1 g (84 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0,44$ (PE:EE = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,06 (2H, dd, $J=6,18/13,75$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$); 4,92 (2H, dd, $J=2,37/13,75$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$); 4,63 (2H, dd, $J=2,37/6,18$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, trans); 4,43 (4H, s, $-\text{CH}_2-$).

Synthesebeispiel 2: Synthese von 1,4-Butandiol-bis(vinylcarbonat) (BDDVC)

Butan-1,4-diyl-bis(vinylcarbonat), Kohlensäure-vinyl-4-(vinylloxycarbonyloxy)butyl-
ester



Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus 1,4-Butandiol und Chlorameisensäure-
vinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 3:1)
wurden 3,6 g (94 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

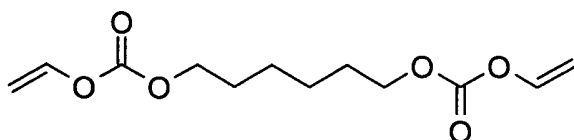
$R_f = 0,77$ (PE:EE = 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,07 (2H, dd, $J=6,16/13,78$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$); 4,91 (2H, dd, $J=2,06/13,78$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, cis); 4,57 (2H, dd, $J=2,05/6,17$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, trans); 4,23 (4H, t, $\text{OC}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1,81 (4H, m, $\text{OC}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

Elementaranalyse ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$): ber. C: 52,17, H: 6,13;
gef. C: 51,78, H: 6,26.

Synthesebeispiel 3: Synthese von 1,6-Hexandiol-bis(vinylcarbonat) (HDDVC)

Hexan-1,6-diyl-bis(vinylcarbonat), Kohlensäure-vinyl-6-(vinylloxycarbonyloxy)hexyl-
ester



Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus 1,6-Hexandiol und Chlorameisensäure-
vinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 5:1)
wurden 5,5 g (84 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

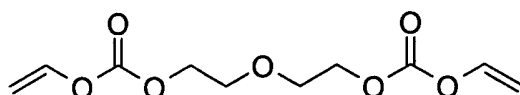
$R_f = 0,53$ (PE:EE = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,07 (2H, dd, $J=6,16/13,78$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$); 4,91 (2H, dd, $J=2,06/13,78$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, cis); 4,57 (2H, dd, $J=2,05/6,17$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-$

CO, trans); 4,18 (4H, t, OC-O-CH₂-CH₂-); 1,70 (4H, m, OC-O-CH₂-CH₂-); 1,41 (4H, m, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

Synthesebeispiel 4: Synthese von Diethylenglykol-bis(vinylcarbonat) (DEGDVC)

3-Oxapentan-1,5-diyl-bis(vinylcarbonat), Kohlensäure-vinyl-2-[2-(vinylloxycarbonyloxy)ethoxy]ethyl-ester



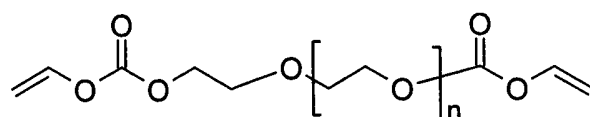
Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus Diethylenglykol und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 5:1) wurden 3,3 g (95 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0,42 (PE:EE = 3:1)

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,03 (2H, dd, J=6,26/13,88 Hz, H₂C=CH-O-CO); 4,87 (2H, dd, J=2,06/13,78 Hz, H₂C=CH-O-CO, cis); 4,54 (2H, dd, J=1,96/6,26 Hz, H₂C=CH-O-CO, trans); 4,31 (4H, t, (OC-O-CH₂-CH₂)₂-O); 3,71 (4H, t, (OC-O-CH₂-CH₂)₂-O).

Synthesebeispiel 5: Synthese von Polyethylenglykol(400)-bisvinylcarbonat (PEGDVC)

Kohlensäure-vinyl-2-[ω-(vinylloxycarbonyloxy)polyoxyethylen(400)oxy]ethyl-ester

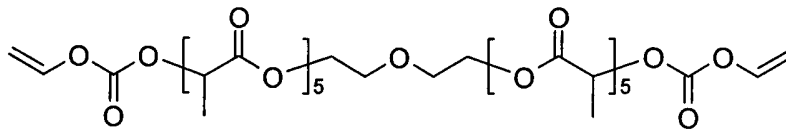


Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus Polyethylenglykol 400 und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 1:2) wurden 2,0 g (93 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,07 (2H, dd, J=6,26/13,79 Hz, H₂C=CH-O-CO); 4,91 (2H, dd, J=1,96/13,79 Hz, H₂C=CH-O-CO, cis); 4,57 (2H, dd, J=1,96/6,26 Hz, H₂C=CH-O-CO, trans); 4,34 (4H, t, CO-O-CH₂-); 3,79-3,56 (26H, m, -CH₂-O-).

IR (ATR, Dünnschicht): 1758 (C=O), 1650 (C=C), 1241, 1152 cm⁻¹.

Synthesebeispiel 6: Synthese von Diethylenglykol-bis[O-(O'-vinyloxycarbonyl)poly-lactat] (DEG(PLAVC)₂)



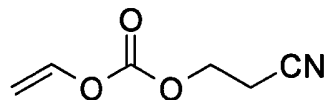
Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus Diethylenglykol-bispolylactat und Chlorameisensäurevinylester. Die Reinigung erfolgte durch Aufnahmen in CHCl₃ und Ausölen mit kaltem PE. Es wurden 4,1 g (94 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,04 (2H, dd, J=6,06/13,68 Hz, =CH-O-CO); 5,16 (10H, m, O-CH(CH₃)-COO); 4,96 (2H, dd, J=1,94/13,88 Hz, H₂C=CH-O-CO, cis); 4,61 (2H, dd, J=1,94/6,06 Hz, H₂C=CH-O-CO, trans); 4,40-4,18 (4H, m, OC-O-CH₂-CH₂-O); 3,72-3,60 (4H, m, OC-O-CH₂-CH₂-O); 1,70-1,35 (30H, m, O-CH(CH₃)-COO).

IR (ATR, Dünnschicht): 1750 (C=O), 1652 (C=C), 1263, 1188, 1085 cm⁻¹.

Synthesebeispiel 7: Synthese von 2-Cyanoethylvinylcarbonat (CEVC)

Kohlensäure-2-cyanoethyl-vinyl-ester



Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus 2-Cyanoethanol und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 3:1) wurden 2,8 g (92 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

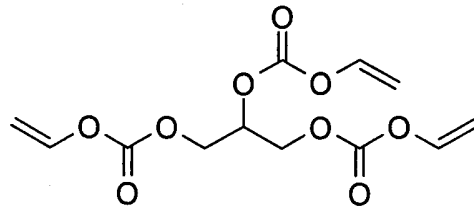
R_f = 0,54 (PE:EE = 3:1)

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,04 (1H, dd, J=6,16/13,78 Hz, H₂C=CH-O-CO); 4,96 (1H, dd, J=2,24/13,78 Hz, H₂C=CH-O-CO, cis); 4,64 (1H, dd, J=2,14/6,06 Hz, H₂C=CH-O-CO, trans); 4,39 (2H, t, OC-O-CH₂); 2,78 (2H, t, CH₂-CN).

Elementaranalyse (C₆H₇NO₃): ber. C: 51,07, H: 5,00, N: 9,92;
gef. C: 51,21, H: 4,98, N: 9,73.

Synthesebeispiel 8: Synthese von Glycerin-tris(vinylcarbonat) (GTVC)

Propan-1,2,3-triyl-tris(vinylcarbonat), Kohlensäure-2,3-bis(vinyloxycarbonyloxy)-propyl-vinyl-ester



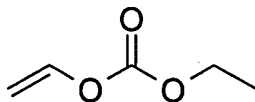
Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus Glycerin und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 5:1) wurden 0,8 g (75 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0,64$ (PE:EE = 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7,04 (3H, dd, $J=6,16/13,78$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$); 5,21 (1H, m, $(\text{OC-O-H}_2\text{C})_2\text{CH-O-CO}$); 4,94 (3H, dd, $J=2,67/11,73$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, cis); 4,62 (3H, dd, $J=2,34/6,24$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, trans); 4,45 (4H, m, $(\text{OC-O-H}_2\text{C})_2\text{-CH-O-CO}$).

Synthesebeispiel 9: Synthese von Ethylvinylcarbonat (EVC)

Kohlensäure-ethyl-vinyl-ester



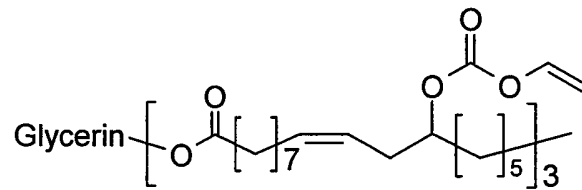
Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus Ethanol und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 5:1) wurden 1,3 g (83 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0,58$ (PE:EE = 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,06 (1H, dd, $J=6,26/13,88$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$); 4,88 (1H, dd, $J=1,96/13,88$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, cis); 4,54 (1H, dd, $J=1,96/6,06$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, trans); 4,24 (2H, q, $\text{OC-O-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,31 (3H, t, $\text{OC-O-CH}_2\text{-CH}_3$).

Synthesebeispiel 10: Synthese von Ricinusöl-tris(vinylcarbonat) (RiTVC)

Hauptsächlich (zu etwa 80 %): Propan-1,2,3-triyl-tris[(R)-(Z)-12-vinyloxycarbonyloxy-9-octadecenoat]



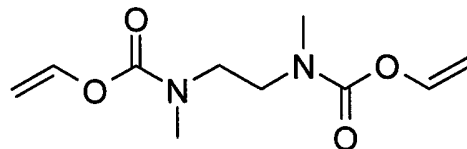
Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus Ricinusöl und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 5:1) wurden 1,5 g (53 % d. Th.) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,08 (3H, dd, $J=6,26/13,88$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$); 5,55-5,22 (8H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ und $\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$); 4,88 (3H, dd, $J=1,76/13,88$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, cis); 4,75 (3H, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2$, Quintett); 4,55 (3H, dd, $J=1,76/6,06$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, trans); 4,23 (2H, dd, $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2$); 4,19 (2H, dd, $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2$); 2,45-2,22 (12H, m, $\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ und $\text{HC}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COH}$); 2,12-1,95 (6H, m); 1,72-1,10 (60H, m); 1,02-0,80 (9H, m).

IR (ATR, Dünnschicht): 1751 ($\text{C}=\text{O}$), 1650 ($\text{C}=\text{C}$), 1252, 1158 cm^{-1} .

Synthesebeispiel 11: Synthese von N,N'-Dimethyl-1,2-ethylendiamin-bis(vinylcarbammat) (DMEDDVCA)

N,N'-Dimethyl-N,N'-ethan-1,2-diyl-bis(carbaminsäure), N-Methyl-N-2-[N'-methyl-N'-(vinyloxycarbonyl)amino]ethyl-carbaminsäurevinylester



Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus N,N'-Dimethyl-1,2-ethylendiamin und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 1:1) wurden 3,1 g (96 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

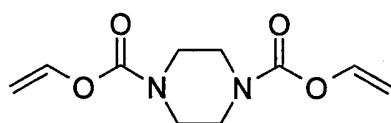
$R_f = 0,47$ (PE:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm): 7,17 (2H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$); 4,75 (2H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, cis); 4,42 (2H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, trans); 3,47 (4H, s, N- CH_2); 2,98 (6H, s, N- CH_3).

Elementaranalyse ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$): ber. C: 52,62, H: 7,07, N: 12,27;
gef. C: 52,34, H: 6,99, N: 12,10.

Synthesebeispiel 12: Synthese von Piperazin-bis(vinylcarbammat) (PDVCA)

Diethylendiamin-bis(vinylcarbammat), N,N'-Bis(vinylloxycarbonyl)hexahydro-1,4-diazin



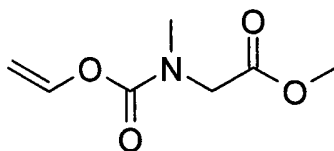
Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus Piperidin und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 1:1) wurden 1,2 g (91 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0,70$ (PE:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 7,21 (2H, dd, $J=6,36/13,98$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$); 4,81 (2H, dd, $J=1,66/11,73$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, cis); 4,50 (2H, dd, $J=1,76/6,26$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, trans); 3,56 (8H, s, CH_2-CH_2).

Synthesebeispiel 13: Synthese von Sarkosinmethylestervinylcarbammat (SMEVCA)

N-Methyl-N-(vinylloxycarbonyl)glycin-methylester, N-(Methoxycarbonylmethyl)-N-methyl-carbaminsäurevinylester



Herstellung analog Synthesebeispiel 1 aus Sarkosin und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 1:1) wurden 1,9 g (96 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

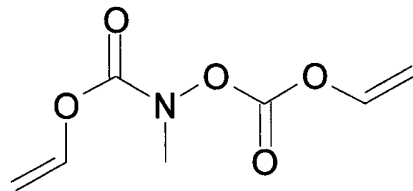
$R_f = 0,57$ (PE:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,12 (1H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$); 4,76 (1H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, cis); 4,44 (1H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$, trans); 4,03 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}$); 4,03 (3H, s, $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$); 2,99 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$).

Elementaranalyse ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$): ber. C: 48,55, H: 6,40, N: 8,09;
gef. C: 48,51, H: 6,56, N: 8,02.

Synthesebeispiel 14: Synthese von N,O-Bis(vinyloxycarbonyl)-N-methylhydroxylamin (MHADVC)

N-Methyl-N-(vinyloxycarbonyloxy)-carbaminsäurevinylester



Durchführung analog Synthesebeispiel 1 aus N-Methylhydroxylamin und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 6:1) wurden 1,4 g (86 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

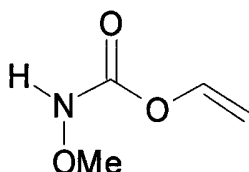
$R_f = 0,36$ (PE:EE = 6:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,17-7,00 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$); 5,09-5,1 (1H, dd, $J=2,4/13,7$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}$, cis); 4,94-4,86 (1H, dd, $J=2,0/13,9$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}$, cis); 4,75-4,71 (1H, dd, $J=2,6/6,07$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}$, trans); 4,62-4,58 (1H, dd, $J=2,1/6,2$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}$, trans); 3,75 (3H, s, $-\text{NCH}_3$).

Elementaranalyse ($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_5$): ber. C: 44,92, H: 4,85, N: 7,48;
gef. C: 44,54, H: 5,06, N: 7,24.

Synthesebeispiel 15: Synthese von N-Methoxyvinylcarbammat (MVCA)

N-Methoxy-carbaminsäurevinylester



Durchführung analog Synthesebeispiel 1 aus O-Methylhydroxylamin und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 8:1) wurden 0,9 g (79 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

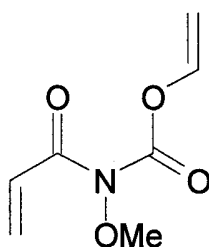
$R_f = 0,18$ (PE:EE = 8:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,22-7,112 (1H, dd, $J=6,1/13,7$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H-O-CO}$); 4,88-4,80 (1H, dd, $J=2,0/13,7$ Hz, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, cis); 4,57-4,53 (1H, dd, $J=1,9/6,3$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, trans); 3,76 (3H, s, O- CH_3).

Elementaranalyse ($\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_3$): ber. C: 41,03, H: 6,03, N: 11,96;
gef. C: 41,25, H: 6,16, N: 11,74.

Synthesebeispiel 16: Synthese von N-Acryloyl-N-methoxyvinylcarbammat (AMVCA)

N-Methoxy-N-propenoyl-carbaminsäurevinylester



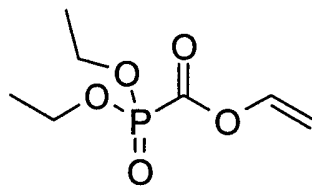
Durchführung analog Synthesebeispiel 1 aus N-Methoxyacrylamid und Chlorameisensäurevinylester. Bei säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE:EE = 9:1) wurden 1,6 g (91 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0,34$ (PE:EE = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,12-7,02 (1H, dd, $J=6,3/13,8$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-O-CO}$); 6,29-6,21 (1H, dd, $J=11,0/17,5$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-CO-N}$); 5,80-5,71 (1H, dd, $J=0,5/17,5$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-CO-N}$, cis); 5,58-5,25 (1H, dd, $J=0,5/11,3$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-CO-N}$, trans); 5,07-4,99 (1H, dd, $J=2,3/13,7$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-O-CO}$, cis); 4,71-4,67 (1H, dd, $J=2,3/6,1$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-O-CO}$, trans); 3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$).

Elementaranalyse ($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$): ber. C: 49,12, H: 5,30, N: 8,18;
gef. C: 49,08, H: 5,38, N: 8,22.

Synthesebeispiel 17: Synthese von Vinyloxycarbonylphosphonsäurediethylester (VCPDE)



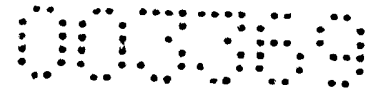
2,0 g (19 mmol) Chlorameisensäurevinylester wurde in einem 50-ml-Zweihalskolben vorgelegt, und bei 0°C wurden unter Rühren 3,13 g (19 mmol) Triethylphosphit langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 2 h lang bei Raumtemperatur weitergerührt. Zur vollständigen Entfernung des bei der Reaktion entstehenden Ethylchlorids wurde die Lösung 30 min lang auf 40°C erwärmt. Bei Reinigung mittels Vakuumdestillation wurden 2,5 g (64 % d. Th.) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

Kp.: $125-128^\circ\text{C}/8$ mbar

$R_f = 0,35$ (PE:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,01-6,99 (1H, dd, $J=0,7/6,3$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$), 4,88-4,79 (1H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, cis), 4,55-4,48 (1H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-O-CO}$, trans), 4,12-3,97 (4H, m, O- CH_2), 1,17 -1,09 (6H, m, $-\text{CH}_3$).

Elementaranalyse ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_5\text{P}$): ber. C: 40,39, H: 6,30, P: 14,88;
gef. C: 40,60, H: 6,24, P: 14,71.



Beispiele 1 bis 21: Herstellung von Zusammensetzungen der Erfindung

Die folgenden mono- und difunktionellen Vinylester wurden als Monomere der Formel (I), zu erfindungsgemäßen Zusammensetzungen formuliert:

Beispiel 1: Ethylenglykol-bis(vinylcarbonat), EGDVC, $n = 2$,

Beispiel 2: Butandiol-bis(vinylcarbonat), BDDVC, $n = 2$,

Beispiel 3: Hexandiol-bis(vinylcarbonat), HDDVC, $n = 2$,

Beispiel 4: Glycerin-tris(vinylcarbonat), GTVC, $n = 3$,

Beispiel 5: Diethylenglykol-bis(vinylcarbonat), DEGDVC, $n = 2$,

Beispiel 6: Polyethylenglykol-bis(vinylcarbonat), PEGDVC, $n = 2$,

Beispiel 7: 2-Cyanoethylvinylcarbonat, CEVC, $n = 1$,

Beispiel 8: Ethylvinylcarbonat, EVC, $n = 1$,

Beispiel 9: Ricinusöl-tris(vinylcarbonat), RiTVC, $n = 3$,

Beispiel 10: Diethylenglykol-bis[O-(O'-vinyloxycarbonyl)polylactat],

DEG(PLAVC)₂, $n = 2$,

Beispiel 11: N,N'-Dimethylethylendiamin-bis(vinylcarbamat), DMEDDVCA, $n = 2$,

Beispiel 12: Piperazin-bis(vinylcarbamat), PDVCA, $n = 2$,

Beispiel 13: Sarkosinmethylestervinylcarbamat, SMEVCA, $n = 1$,

Beispiel 14: N,O-Bis(vinyloxycarbonyl)-N-methylhydroxylamin, MHADVCA, $n = 2$,

Beispiel 15: N-Methoxyvinylcarbamat, MVCA, $n = 1$,

Beispiel 16: N-Acryloyl-N-methoxyvinylcarbamat, AMVCA, $n = 1$,

Beispiel 17: Vinyloxycarbonylphosphonsäurediethylester, VCPDE, $n = 1$,

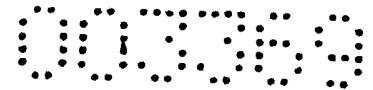
Beispiel 18: EGDVC:CEVC = 5:1,

Beispiel 19: EGDVC:EVC = 5:1,

Beispiel 20: DMEDDVCA:PDVCA = 5:1,

Beispiel 21: DMEDDVCA:SMEVCA = 5:1.

Dazu wurden die jeweiligen Vinylester oder Gemische davon mit Photoinitiator vermischt, um die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen B1 bis B21 zu ergeben. Als Initiator wurden jeweils 0,5 Gew.-% des UV-Photoinitiators Irgacure 819 (Ciba) für die Beispiele 1 bis 13 und 18 bis 21 bzw. 2 Gew.-% des UV-Photoinitiators Darocur 1173 (Ciba) für die Beispiele 14 bis 17 eingesetzt.



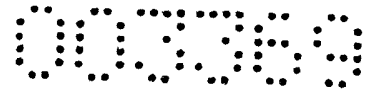
Vergleichsbeispiele 1 bis 5: Herstellung von Referenzzusammensetzungen

Analog zu den obigen Beispielen wurden anstelle der Vinylester die folgenden Monomere mit 0,5 Gew.-% des UV-Photoinitiators Irgacure 819 (Ciba) vermischt, um die Referenzzusammensetzungen V1 bis V5 zu erhalten: 1,6-Hexandioldiacrylat (HDDA, Vergleichsbeispiel 1), Trimethylolpropantriacyrylat (TTA, Vergleichsbeispiel 2), ethoxyliertes TTA (ETA, MG 1200, Vergleichsbeispiel 3), Polyethylenglykoldiacrylat (PEG-DA, MG 800, Vergleichsbeispiel 4), 1,4-Butandioldimethacrylat (BDMA, Vergleichsbeispiel 5).

Härtungstests

Es wurden die obigen Zusammensetzungen B1 bis B17 und V1 bis V5 mit jeweils 0,5 Gew.-% Irgacure 819 (Ciba) verwendet. Für Photo-DSC-Messungen wurden jeweils ca. 5 mg davon in ein DSC-Schälchen aus Aluminium genau eingewogen und das Schälchen auf den rechten Sensor der Messzelle gesetzt, die 5 min lang mit Stickstoff gespült wurde. Ein Schälchen mit einer bereits auspolymerisierten Probe der jeweiligen Zusammensetzung am linken Sensor diente als Bezug. Die Aufzeichnung des DSC-Geräts wurde 2,0 min nach dem Aufsetzen des Schälchens gestartet, und nach Ablauf von 1,0 min wurde mit der Bestrahlung begonnen. Als Strahlungsquelle diente ein Lichtleiter (EXFO Omnicure Series 2000) mit einem UV-Filter im Wellenlängenbereich $\lambda = 320-500$ nm. Nach Konstanz der DSC-Linie wurde die Messung abgebrochen. Alle Messungen wurden unter Stickstoff durchgeführt.

Als Ergebnis der DSC-Messung wurde der Zeitpunkt des Wärmeflussmaximums t_{\max} (entspricht der Zeit bis zum Erreichen der höchsten Polymerisationsrate in [s]), die Fläche des Peaks ΔH (entspricht der frei gewordenen Polymerisationswärmemenge in [J/g]) und die Höhe des Peaks h (in [mW/mg]) bestimmt. Aus der Fläche des Peaks ΔH , dem Molekulargewicht MG der Monomere und der theoretischen Polymerisationswärme (ΔH_0) der jeweiligen Monomere wurde der Doppelbindungsumsatz (DBC) der einzelnen Messungen nach folgender Gleichung (A) berechnet:



$$DBC \text{ [\%]} = \frac{\Delta H}{\Delta H_0} \cdot 100 \quad (\text{A})$$

ΔH Polymerisationswärme [J/mol] (Fläche des Peaks)

ΔH_0 Theoretische Polymerisationswärme der Einzelkomponente [J/mol]

Weiters kann aus der Peakhöhe, der theoretischen Polymerisationswärme und der Dichte des Harzes ρ die Polymerisationsrate R_p wie folgt berechnet werden (Formel B):

$$R_p = \frac{h \times \rho}{\Delta H_{0P}} \quad (\text{B})$$

R_p Polymerisationsrate [$\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$]

h Höhe des Peaks [mW/mg]

ρ Dichte des Harzes [g/dm^3]

Die Ergebnisse der Messungen sind in nachstehender Tabelle 1 angegeben.

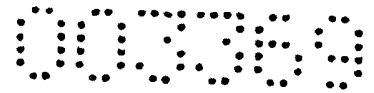


Tabelle 1 - Ergebnisse für t_{\max} , R_p und DBC der einzelnen Monomere

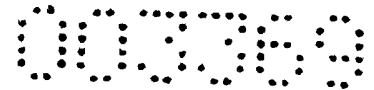
Beispiel - Monomer	Funktio- nalitäten	t_{\max} [s]	R_p $\times 10^3$ [mol/l.s]	DBC [%]
B1 - EGDVC	2	12	213	79
B2 - BDDVC	2	14	173	80
B3 - HDDVC	2	17	150	83
B4 - GTVC	3	9	75	45
B5 - DEGDVC	2	17	127	68
B6 - PEGDVC	2	28	43	62
B7 - CEVC	1	21	59	75
B8 - EVC	1	23	47	68
B9 - RiTVC	3	16	67	51
B10 - DEG(PLAVC) ₂	2	14	65	52
B11 - DMEDDVCA	2	16	117	74
B13 - SMEVCA	1	21	75	76
B14 - MHADVC	2	10	91	70
B15 - MVCA	1	14	73	81
B16 - AMVCA	1(2)	6	165	82
B17 - VCPDE	1	11	155	95
V1 - HDDA	2	7	247	87
V2 - TTA	3	5	98	47
V3 - ETA	3	6	46	78
V4 - PEG-DA	2	5	98	94
V5 - BDMA	2	22	91	51

Man erkennt, dass die Zusammensetzungen der Beispiele, in denen difunktionelle Monomere der Formel (I) zum Einsatz kamen, im Allgemeinen mit guten bis sehr guten Polymerisationsraten R_p härten. Die meisten monofunktionellen Monomere härteten erwartungsgemäß langsamer, liegen allerdings dennoch im Bereich der di- und trifunktionellen Vergleichsbeispiele. Etwas überraschend ist die sehr gute Leistungsfähigkeit der "monofunktionellen" Monomere der Beispiele 16 und 17, was einerseits

der Gegenwart einer zusätzlichen Acryloylgruppe in Beispiel 16 (weshalb das Monomer in diesem Versuch eigentlich difunktionell ist) und andererseits der Phosphonsäure-Gruppierung bzw. dem geringen Molekulargewicht in Beispiel 17 zugeschrieben wird. Andererseits härten die trifunktionellen Monomere der Beispiele 4 und 9 sowie die difunktionellen Monomere der Beispiele 6 und 10 mit geringeren Polymerisationsraten. Dies kann auf das niedrige Molekulargewicht bei gleichzeitig hoher Anzahl an funktionellen Gruppen und damit sehr hoher Vernetzungsdichte (Beispiel 4) bzw. hohes Molekulargewicht (z.B. in den Beispielen 6, 9 und 10) zurückführbar sein. Vergleicht man Monomere mit gleicher Größe und Anzahl an funktionellen Gruppen wie etwa B1 und V5 bzw. B2 und V1, so ist leicht ersichtlich, dass die Reaktivität der neuen Monomere zwischen jener der hochreaktiven Acrylate und jener der bisher für Implantate üblicherweise eingesetzten Methacrylate liegt. Sämtliche Zusammensetzungen der Erfindung erreichen jedoch die Polymerisationsraten der Vergleichsbeispiele und übertreffen diese in vielen Fällen sogar.

Die Werte für t_{max} sind bei den Beispielen der Erfindung zwar fast durchwegs höher als jene der meisten Vergleichsbeispiele (mit Ausnahme von V5, einem Methacrylat wobei diese funktionelle Gruppe in der Praxis immer den Acrylaten vorgezogen wird), liegen aber in einem für die Praxis durchaus annehmbaren Bereich, zumal in bevorzugten Zusammensetzungen der Erfindung ohnehin zumindest 35 %, noch bevorzugter zumindest 50 %, di- oder polyfunktionelle und damit rasch härtende Verbindungen als Vernetzer eingesetzt werden. Auch hier zeigt Beispiel 16 die beste Leistungsfähigkeit aller erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und liegt mit den schnellsten Gemischen der Vergleichsbeispiele praktisch gleichauf. Auch das trifunktionelle Glycerin-Derivat aus Beispiel 4 schneidet bezüglich t_{max} sehr gut ab.

Die Doppelbindungsumsätze DBC aller getesteten Zusammensetzungen liegen im Bereich jener der Vergleichsbeispiele, wobei das Phosphonsäure-Derivat aus Beispiel 17 den besten Wert liefert. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen B1 bis B17 sind somit zur Herstellung kommerzieller Produkte auf wirtschaftliche Weise durchaus geeignet. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass als vergleichsweise wenig reaktiv bekannte Vinylester - auch als Carbonate und Carbamate - bei Masse-Photo-



polymerisation überraschend hohe Reaktivität, ähnlich jener der als Messlatte dienenden und kommerziell weit verbreiteten (Meth)acrylate besitzen.

Toxizitätstests

Für die Prüfung auf Toxizität wurden osteoblastenähnliche Zellen MC3T3-E1 (Quelle ATCC CRL-2596) verwendet. Die adhärenen Zellen wurden zunächst mit Pronase voneinander und vom Boden der Petrischalen gelöst und anschließend mit frisch vorbereitetem Nährmedium, bestehend aus im Handel erhältlichem Minimal Essential Medium Eagle's alpha Modification (α MEM), das mit zusätzlicher Glucose von ursprünglich 1 g/l auf eine Glucose-Konzentration von 4,5 g/l sowie mit 10 % FKS (fötales Kälberserum), 30 μ g/ml Gentamycin (Breitbandantibiotikum), L-Glutamin (400 mg/l) und Ascorbinsäure (50 mg/l) ergänzt worden war, auf eine Zellkonzentration von 40.000 Zellen/ml vermischt. Jeweils 1 ml dieser Zellsuspension wurde in den Wells (DM 1,9 cm) von Multiwell-Platten vorgelegt.

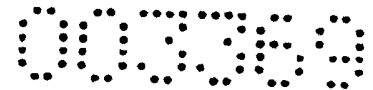
Das Multiwell mit den Zellen wurde 5 d lang bei 37 °C in feuchter Atmosphäre mit 5 % CO₂ mit zunehmenden Mengen der in den Beispielen und Vergleichsbeispielen eingesetzten Monomere inkubiert. Anschließend wurden die Zellen mit phosphatgepufferter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und vor der Messung zum Aufbrechen der Zellen eingefroren. Nach dem Auftauen wurde die Menge an Desoxyribonukleinsäure, die proportional zur Zellanzahl ist, durch Färbung mit einem Fluoreszenzfarbstoff, Messen der Fluoreszenz bei 460 nm (nach Anregung bei 360 nm) und Vergleich mit einer zuvor erstellten Eichkurve bestimmt. Die interpolierte Konzentration, bei der im Vergleich zur Kontrolle die Hälfte der Zellen überlebt hatten, wurde als „In-vitro-LD50“ bezeichnet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 2 - Ergebnisse der Toxizitätstests mit Osteoblasten

Monomer	In-vitro-LC ₅₀ x 10 ⁴ [mol/l]
B1 - EGDVC	>100
B2 - BDDVC	>100
B3 - HDDVC	>100
B4 - GTVC	>100
B5 - DEGDVC	>100
B6 - PEGDVC	>100
B7 - CEVC	>100
B8 - EVC	>100
B9 - RiTVC	n.b.
B10 - DEG(PLAVC) ₂	n.b.
B11 - DMEDDVCA	>100
B12 - PDVCA	n.b.
B13 - SMEVCA	>100
B14 - MHADVCA	>100
B15 - MVCA	>100
B16 - AMVCA	<0,1
B17 - VCPDE	>100
V1 - HDDA	< 0,1
V2 - TTA	< 0,1
V3 - ETA	0,7
V4 - PEG-DA	1,1
V5 - BDMA	< 0,1

n.b. - nicht bestimmt, da im Medium unlöslich

Die Tabelle zeigt, dass die in erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eingesetzten Vinylester-Monomere um zumindest zwei Größenordnungen weniger toxisch für Osteoblasten sind als die Acrylate der Vergleichsbeispiele. Die einzige Ausnahme stellt das erfindungsgemäße Monomer von Beispiel 16, N-Acryloyl-N-methoxyvinyl-



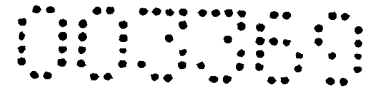
carbamat, das aufgrund der darin enthaltenen Acryloylgruppe für die Osteoblasten ähnlich toxisch ist wie die Mehrzahl der Vergleichsbeispiele. Dies unterstreicht und bestätigt die Zielsetzung der Erfindung, toxische Acrylate als Monomere für in vivo zu verwendende Polymere zu vermeiden. Die erfindungsgemäße neue Verbindung N-Acryloyl-N-methoxyvinylcarbamate, die aufgrund ihrer Polymerisationseigenschaften ein wertvolles Monomer für vielerlei Anwendungen ist, ist daher in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 insofern nur bedingt einsetzbar, als dafür Sorge getragen werden muss, dass keinerlei Restmonomere im fertigen Polymerprodukt enthalten sind. Dies kann beispielsweise mittels einer Nachbehandlung, z.B. Extraktion, Umfällung oder dergleichen, des Polymers erfolgen.

Mechanische Eigenschaften

Aus den Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 6 und 9 bis 11 und 14 bis 21 gemäß vorliegender Erfindung sowie jenen der Vergleichsbeispiele V1 bis V5 wurden kreisrunde Probekörper mit 5 mm Durchmesser und 1 mm Höhe geformt, deren mechanische Eigenschaften mittels Nanoindentation auf folgende Weise gemessen wurden.

Die Indentationshärte H_{IT} und der Indentationsmodul E_{IT} wurden mit dem Nanoindenter XP, MTS Systems Inc. bestimmt. Die Probekörper wurden dafür mit einem 2-Komponentenkleber auf einen Aluminiumblock aufgeklebt und mit Schleifpapieren verschiedener Körnung geschliffen und poliert. Mit einer Diamant-Pyramide nach Berkovich erfolgte der Eindringversuch mit einer Eindringtiefe von 2 μm und einer Eindringgeschwindigkeit von 0,1 $\mu\text{m/s}$. Nach einer Haltezeit von 30 s bei Maximallast wurden die Probekörper wieder entlastet.

Aus der Steigung der Tangente der Entlastungskurve bei Maximallast kann nun der Indentationsmodul E_{IT} berechnet werden:



$$E_{IT} = \frac{1 - (\nu_s)^2}{\frac{1}{E_r} - \frac{1 - (\nu_i)^2}{E_i}} \quad (3)$$

- $\nu_{s,i}$ Poissonverhältnis der Probe und des Indenters (für alle Proben $\nu_s = 0,35$)
 E_i Modul des Indenters [MPa]
 E_r reduzierter Modul des Indentationskontakts [MPa]

wobei gilt:

$$E_r = \frac{\sqrt{\pi} \cdot S}{2\sqrt{A_p}} \quad (4)$$

- S Kontaktfestigkeit [N/m]
 A_p projizierte Kontaktfläche [m²]

Die Indentationshärte H_{IT} wurde anhand der Maximalkraft F_{max} berechnet (W.C. Oliver, G.M. Pharr, J. Mater. Res. 7, 1564 (1992), und ISO 14577):

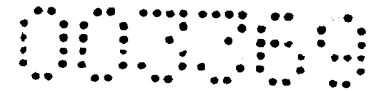
$$H_{IT} = \frac{F_{max}}{24.5 \cdot h_c^2} \quad (5)$$

- F_{max} Maximalkraft [N]

wobei gilt:

$$h_c = h_{max} - \varepsilon(h_{max} - h_r) \quad (6)$$

- h_{max} Eindringtiefe bei F_{max} [m]
 h_r Schnittpunkt der Tangente der Entlastungskurve bei Maximallast mit der x-Achse [m]
 ε Indenterkonstante

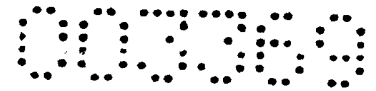


Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 3 als Mittelwerte von Mehrfachbestimmungen angeführt.

Tabelle 3 - Mechanische Eigenschaften

Beispiel - Monomere der Probekörper	Härte [MPa]	E-Modul [MPa]
B1 - EGDVC	298	3910
B2 - BDDVC	214	2553
B3 - HDDVC	175	2017
B4 - GTVC	396	4688
B5 - DEGDVC	107	1605
B6 - PEGDVC	9	187
B9 - RiTVC	98	512
B10 - DEG(PLAVC) ₂	270	2992
B11 - DMEDDVCA	297	4344
B14 - MHADVC	319	4115
B15 - MVCA	108	1315
B16 - AMVCA	301	3875
B17 - VCPDE	125	1424
B18 - EGDVC:EVC 5:1	152	2310
B19 - EGDVC:CEVC 5:1	142	2108
B20 - DMEDDVCA:SMEVCA (5:1)	161	2468
B21 - DMEDDVCA:PDVCA (5:1)	189	2576
V1 - HDDA	131	1791
V2 - TTA	296	3386
V3 - ETA	17	349
V4 - PEG-DA	11	212

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass aus den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Polymerkörper mit einer großen Bandbreite unterschiedlicher Härte und Elastizität erzeugt werden können. Durch Zusatz von Comonomeren oder optionalen

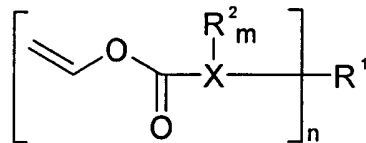


Additiven, wie z.B. von Weichmachern, Füllstoffen usw., und/oder durch geeignete Nachbehandlung, wie z.B. Wärmebehandlungs- und/oder Extraktionsschritte nach der Polymerisation der Zusammensetzungen, kann diese Vielfalt noch deutlich vergrößert werden. Es ist somit problemlos möglich, die mit den Vergleichsbeispielen erzielbaren Eigenschaften in allen Belangen zu übertreffen, so dass Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung für diverse Einsatzgebiete im oder am menschlichen oder tierischen Körper oder als Beschichtungsmaterialien, z.B. für Medizinprodukte, oder im Lebens- oder Arzneimittelmittelkontakt infrage kommen. Die gewerbliche Anwendbarkeit der erfindungsgemäßen Monomere und Zusammensetzungen, z.B. zur Herstellung von Gewebestütz- oder -ersatzmaterial, steht daher außer Zweifel.

PATENTANSPRÜCHE

1. Durch Polymerisation härtbare Zusammensetzung zur Herstellung biologisch abbaubarer, bioverträglicher, vernetzter Polymere auf Basis von Polyvinylalkohol, die Folgendes umfasst:

a) 5 bis 100 Gew.-% eines oder mehrerer Vinylester-Monomere der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin X ein aus Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor ausgewähltes Heteroatom ist;

die n jeweils unabhängig voneinander 1 bis 1000, vorzugsweise 1 bis 50, noch bevorzugter 1 bis 20, noch bevorzugter 1 bis 10, insbesondere 1 bis 3, sind, wobei zumindest 20 % der $n \geq 2$ sind;

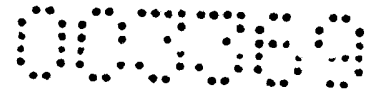
die R^1 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

i) Wasserstoff, unverzweigten, verzweigten oder zyklischen, gesättigten oder ungesättigten, n-wertigen Kohlenwasserstoffresten mit 1 bis 30, vorzugsweise 3 bis 25, noch bevorzugter 4 bis 20, insbesondere 5 bis 15, Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrere, aus Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor ausgewählte Heteroatome innerhalb der Kette und/oder am Kettenende aufweisen und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus -OH, -COOH, -CN, -CHO und =O substituiert sind, und

ii) n-wertigen Resten biologisch abbaubarer, bioverträglicher Oligo- und Polymere, ausgewählt aus Polysacchariden, Polypeptiden, Polyamiden, Polyestern, Polycarbonaten und Polyethern;

m eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist; und

die Reste R^2 aus Wasserstoff, -OH, =O und den Optionen für R^1 ausgewählt sind;



b) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer ethylenisch ungesättigter Comonomere, ausgewählt aus (Meth)acrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Vinylpyrrolidon, α -Olefinen sowie Derivaten davon;

c) 0 bis 10 Gew.-% eines oder mehrerer Polymerisationsinitiatoren, ausgewählt aus thermischen Initiatoren und Photoinitiatoren;

d) gegebenenfalls ein oder mehrere Lösungsmittel, ausgewählt aus Wasser, niederen Alkoholen, Ether-, Keton-, Ester-, Amid- und Kohlenwasserstoff-Lösungsmitteln; und

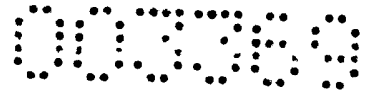
e) gegebenenfalls ein oder mehrere Additive.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest 35, vorzugsweise zumindest 50, Mol-%, der Vinylester-Monomere di- oder höherfunktionelle, als Vernetzer wirkende Monomere mit $n \geq 2$ sind.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Vinylester-Monomer aus 1,4-Butandiol-bis(vinylcarbonat), 2-Cyanoethylvinylcarbonat, N,N'-Dimethyl-1,2-ethylendiamin-bis(vinylcarbamat), Sarkosinmethylestervinylcarbamat, N,O-Bis(vinylloxycarbonyl)-N-methylhydroxylamin, N-Methoxyvinylcarbamat, N-Acryloyl-N-methoxyvinylcarbamat und Vinylloxycarbonylphosphorsäurediethylester ausgewählt ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Comonomere als Komponente b) ausgewählt sind aus: (Meth)acrylsäureanhydrid, (Meth)acrylsäureglycidylester, (Meth)acryloyloxybernsteinsäureanhydrid, (Meth)acryloyloxymethylbernsteinsäureanhydrid, (Meth)acrylsäure-2-oxo-1,3-dioxolanymethylester, Vinylbernsteinsäureanhydrid, Vinylencarbonat und Maleinsäureanhydrid.

5. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eines der Monomere oder Comonomere Funktionalitäten aufweist, die in der Lage sind, über Haupt- oder Nebervalenzen, wie z.B. Van-



der-Waals-Kräfte oder Wasserstoffbrücken, eine Bindung mit Zelloberflächen bzw. Rezeptoren darauf einzugehen.

6. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass 0,1 bis 10, vorzugsweise 0,2 bis 5, noch bevorzugter 0,5 bis 3, Gew.-% zumindest eines Polymerisationsinitiators als Komponente c) enthalten sind.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, dass der zumindest eine Initiator ein Photoinitiator ist.

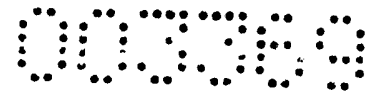
8. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Additive als Komponente e) aus Polymerisations-Sensibilisatoren und -Inhibitoren, Stabilisatoren, Modifikatoren, Weichmachern, Färbemitteln, bioaktiven Wirkstoffen, Zellen, wie z.B. Osteoblasten, und Füllstoffen ausgewählt sind.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die bioaktiven Wirkstoffe aus Arzneimitteln, Proteinen, Antikörpern und Liganden von Zelloberflächenrezeptoren ausgewählt sind.

10. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere Additive kovalent an Monomere oder Comonomere gebunden sind.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein kovalent an Monomere oder Comonomere gebundenes Additiv ein bioaktiver Wirkstoff ist.

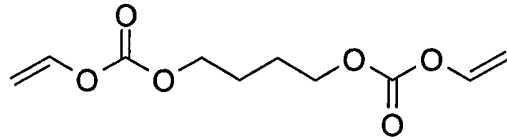
12. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine lösungsmittelfreie Zusammensetzung handelt.



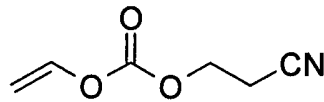
13. Biologisch abbaubares, bioverträgliches, vernetztes Polymer auf Basis von Polyvinylalkohol, hergestellt aus einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12.
14. Polymer nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer an seiner Oberfläche Funktionalitäten aufweist, die in der Lage sind, über Haupt- oder Nebenvalenzen, wie z.B. Van-der-Waals-Kräfte oder Wasserstoffbrücken, eine Bindung mit Zelloberflächen bzw. Rezeptoren darauf einzugehen.
15. Verfahren zur Herstellung eines biologisch abbaubaren, bioverträglichen, vernetzten Polymers auf Basis von Polyvinylalkohol nach Anspruch 13 oder 14 durch Polymerisieren einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass ein Teil der Zusammensetzung vorgehärtet wird, wonach erst der Rest der Zusammensetzung zugesetzt und das Gemisch ausgehärtet wird.
17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerisation thermisch initiiert wird.
18. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerisation photochemisch initiiert wird.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerisation in einem generativen Fertigungsverfahren, z.B. Rapid-Prototyping- oder Rapid-Manufacturing-Verfahren, durchgeführt wird.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer nach der Härtung einem oder mehreren Nachbehandlungsschritten unterzogen wird.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Nachbehandlungsschritte aus Wärmebehandlungs-, Extraktions-, Umfällungs- und Oberflächenbehandlungsschritten ausgewählt werden.

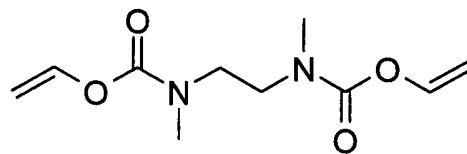
22. 1,4-Butandiol-bis(vinylcarbonat)



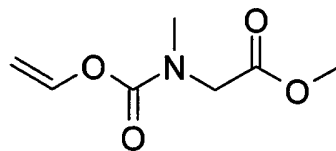
23. 2-Cyanoethylvinylcarbonat



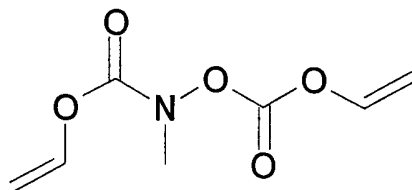
24. N,N'-Dimethyl-1,2-ethyldiamin-bis(vinylcarbamat)



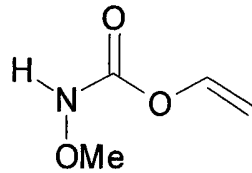
25. Sarkosinmethylestervinylcarbamat



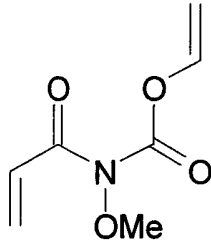
26. N,O-Bis(vinylloxycarbonyl)-N-methylhydroxylamin



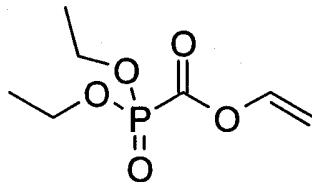
27. N-Methoxyvinylcarbamat



28. N-Acryloyl-N-methoxyvinylcarbamate



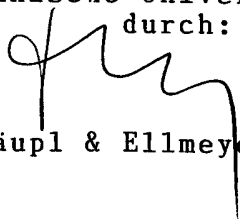
29. Vinyloxycarbonylphosphonsäurediethylester



30. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 22 bis 29 als Vinyl-ester-Monomer in einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bzw. in einem Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 21 zur Herstellung eines biologisch abbaubaren, bioverträglichen, vernetzten Polymers auf Basis von Polyvinylalkohol.

Wien, am 25. März 2008

Technische Universität Wien
durch:



Häupl & Ellmeyer KEG

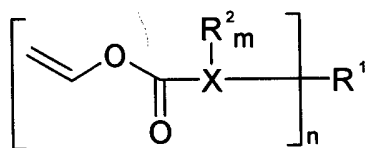
111571 – TECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN

A 461/2008
IPC: C08F

NEUE PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung einer durch Polymerisation härtbaren Zusammensetzung zur Herstellung biologisch abbaubarer, bioverträglicher, vernetzter Polymere auf Basis von Polyvinylalkohol für Körperimplantate sowie als Gewebestütz- und -regenerations-Material, wobei die Zusammensetzung Folgendes umfasst:

a) 50 bis 100 Gew.-% eines oder mehrerer Vinylester-Monomere der allgemeinen Formel (I)



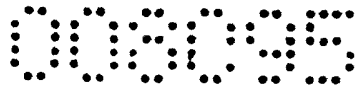
(I)

worin X ein aus Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor ausgewähltes Heteroatom ist;

die n jeweils unabhängig voneinander 1 bis 1000, vorzugsweise 1 bis 50, noch bevorzugter 1 bis 20, noch bevorzugter 1 bis 10, insbesondere 1 bis 3, sind, wobei zumindest 20 % der $n \geq 2$ sind;

die R¹ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

i) Wasserstoff, unverzweigten, verzweigten oder zyklischen, gesättigten oder ungesättigten, n-wertigen Kohlenwasserstoffresten mit 1 bis 30, vorzugsweise 3 bis 25, noch bevorzugter 4 bis 20, insbesondere 5 bis 15, Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrere, aus Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor ausgewählte Heteroatome innerhalb der Kette und/oder am Kettenende aufweisen



und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus -OH, -COOH, -CN, -CHO und =O substituiert sind, und

ii) n-wertigen Resten biologisch abbaubarer, bioverträglicher Oligo- und Polymere, ausgewählt aus Polysacchariden, Polypeptiden, Polyamiden, Polyestern, Polycarbonaten und Polyethern;

m eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist; und

die Reste R² aus Wasserstoff, -OH, =O und den Optionen für R¹ ausgewählt sind;

b) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer ethylenisch ungesättigter Comonomere auf Basis von (Meth)acrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Vinylpyrrolidon und α -Olefinen.

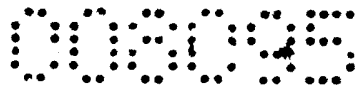
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung zusätzlich

c) bis zu 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten a) und b), eines oder mehrerer Polymerisationsinitiatoren, ausgewählt aus thermischen Initiatoren und Photoinitiatoren, enthält.

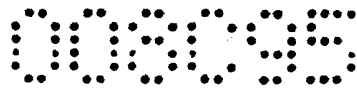
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung als Komponente d) ein oder mehrere Lösungsmittel, ausgewählt aus Wasser, niederen Alkoholen, Ether-, Keton-, Ester-, Amid- und Kohlenwasserstoff-Lösungsmitteln enthält.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung als Komponente e) ein oder mehrere Additive enthält.

5. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest 35, vorzugsweise zumindest 50, Mol-%, der Vinylester-Monomere di- oder höherfunktionelle, als Vernetzer wirkende Monomere mit $n \geq 2$ sind.

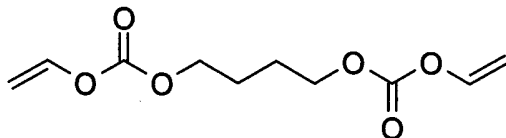


6. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Vinylester-Monomer aus 1,4-Butandiol-bis(vinylcarbonat), 2-Cyanoethylvinylcarbonat, N,N'-Dimethyl-1,2-ethylendiamin-bis(vinylcarbammat), Sarkosinmethylestervinylcarbammat, N,O-Bis(vinyloxycarbonyl)-N-methylhydroxylamin, N-Methoxyvinylcarbammat, N-Acryloyl-N-methoxyvinylcarbammat und Vinyloxycarbonylphosphorsäurediethylester ausgewählt ist.
7. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Comonomere als Komponente b) ausgewählt sind aus: (Meth)acrylsäureanhydrid, (Meth)acrylsäureglycidylester, (Meth)acryloyloxybernsteinsäureanhydrid, (Meth)acryloyloxymethylbernsteinsäureanhydrid, (Meth)acrylsäure-2-oxo-1,3-dioxolanymethylester, Vinylbernsteinsäureanhydrid, Vinylencarbonat und Maleinsäureanhydrid.
8. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass 0,1 bis 10, vorzugsweise 0,2 bis 5, noch bevorzugter 0,5 bis 3, Gew.-% zumindest eines Polymerisationsinitiators als Komponente c) enthalten sind.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der zumindest eine Initiator ein Photoinitiator ist.
10. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Additive als Komponente e) aus Polymerisations-Sensibilisatoren und -Inhibitoren, Stabilisatoren, Modifikatoren, Weichmachern, Färbemitteln, bioaktiven Wirkstoffen, Zellen, wie z.B. Osteoblasten, und Füllstoffen ausgewählt sind.
11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die bioaktiven Wirkstoffe aus Arzneimitteln, Proteinen, Antikörpern und Liganden von Zelloberflächenrezeptoren ausgewählt sind.

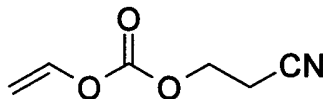


12. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere Additive kovalent an Monomere oder Comonomere gebunden sind.
13. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein kovalent an Monomere oder Comonomere gebundenes Additiv ein bioaktiver Wirkstoff ist.
14. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine lösungsmittelfreie Zusammensetzung handelt.
15. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung polymerisiert wird, indem ein Teil der Zusammensetzung vorgehärtet wird, wonach erst der Rest der Zusammensetzung zugesetzt und das Gemisch ausgehärtet wird.
16. Verwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in einem generativen Fertigungsverfahren, wie z.B. Rapid-Prototyping- oder Rapid-Manufacturing-Verfahren, polymerisiert wird.

17. 1,4-Butandiol-bis(vinylcarbonat)

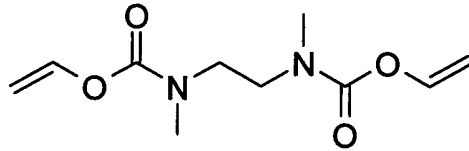


18. 2-Cyanoethylvinylcarbonat

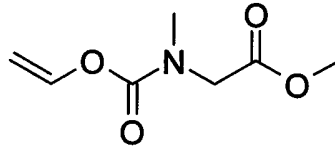


19. N,N'-Dimethyl-1,2-ethyldiamin-bis(vinylcarbammat)

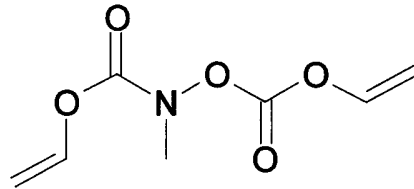
003095



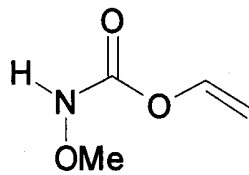
20. Sarkosinmethylestervinylcarbammat



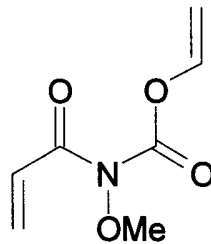
21. N,O-Bis(vinylloxycarbonyl)-N-methylhydroxylamin



22. N-Methoxyvinylcarbammat

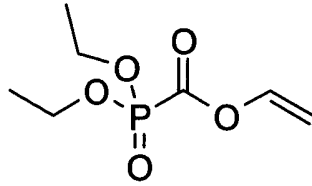


23. N-Acryloyl-N-methoxyvinylcarbammat



24. Vinylloxycarbonylphosphonsäurediethylester

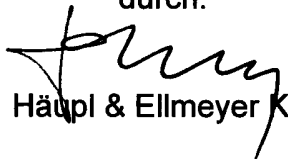
008095



25. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 17 bis 24 als Vinyl-ester-Monomer zur Herstellung eines biologisch abbaubaren, bioverträglichen, vernetzten Polymers auf Basis von Polyvinylalkohol für Körperimplantate.

Wien, am 12. August 2009

TECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN
durch:



Häupl & Ellmeyer KEG



Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC ⁹ : C08F 291/00 (2006.1); C08F 18/24 (2006.1); C07C 69/96 (2006.01)
Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß ECLA: C 08 F 291/00, C 08 F 18/24, C 07 C 69/96
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): C 07 C, C 08 F
Konsultierte Online-Datenbank: EPODOC, WPI
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 25. März 2008 eingereichten Ansprüchen 1 bis 22 erstellt.

Kategorie ⁷⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 2384143 A (STRAIN F. et al.) 4. September 1945 (04.09.1945) <i>Das gesamte Dokument, insbesondere Beispiel 5.</i>	1-22
	--	
X	FR 2603886 A1 (SOCIETE NATIONALE DES POUDES ET EXPLSIFS) 12. September 1986 (12.09.1986) <i>Ansprüche 1-14; Beispiele 14, 15, 24 & 26-29; Seite 9, Zeilen 20-30.</i>	1-22
	--	
X	EP 79814 B1 (SOCIETE NATIONALE DES PRODRES ET EXPLOSIFS) 30. Dezember 1986 (30.12.1986) <i>Ansprüche 1-8.</i>	1-22
	--	
X	EP 396364 A2 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 7. November 1990 (07.11.1990) <i>Ansprüche 1, 3, 6, 23-26 & 29; Seite 3, Zeile 45 - Seite 4, Zeile 3; Seite 23, Zeile 40 - Seite 27, Zeile 15; Seite 31, Zeile 35 - Seite 32, Zeile 25.</i>	1-22
	--	
X	EP 757033 B1 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 5. Februar 1997 (05.02.1997) <i>Ansprüche 1 & 3-5; Seite 15, Zeile 54 - Seite 17, Zeile 55.</i>	1-22

Datum der Beendigung der Recherche: 12. November 2008	<input type="checkbox"/> Fortsetzung siehe Folgeblatt	Prüfer(in): Dr. PUSTERER
--	---	-----------------------------

⁷⁾ Kategorien der angeführten Dokumente:	
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.	A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert.
Y Veröffentlichung von Bedeutung: der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.	P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde.
	E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
	& Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.