

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 935754 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **935754**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C08F220/10
C08F220/02
G02B 1/04
C08F 220/34 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.12.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.12.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.06.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

23.12.1992 US 996201

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Robertson, James Richard, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Terry, Jr., Wilson Leonard, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kertymä hylkivät piilolinssit

Avsättningsresistenta kontaktlinser

KERTYMIÄ HYLKIVÄT PIILOLINSSIT -
AVSÄTTNINGSRESISTENTA KONTAKTLINSER

5 Tämä keksintö koskee hydrofiilisiä kopolymeereja, joilla on hyvä hapen läpäisevyys yhdistettynä antimikrobisiin ominaisuuksiin, ja joita voidaan edullisesti käyttää oftalmisesti hyväksyttävien laitteiden, kuten sellaisten piilolinssien tai silmänsisäisten linssien valmistukseen,
10 jotka hylkivät kertymiä.

Tekniikan tasosta tunnetaan runsaasti viittauksia hydrofiilisiin polymeereihin ja kopolymeereihin, jotka on sovitettu pehmeille piilolinssseille asetettuihin yhä
15 tiukkeneviin vaatimuksiin. Tällaisten vaatimusten mukaisesti piilolinssien on oltava sitkeitä, hyvin happea läpäiseviä, joustavia, kirkkaita, helppohoitoisia, kyy- nelnesteeseen kestäviä, pitkäikäisiä, ei-allergeenisia, proteiinisia kertymiä hylkiviä, jne.

20 US-patentissa 4,038,264 on kuvattu hapenläpäisevyydeltään parannettuja hydrofiilisiä polymeereja, jotka perustuvat 2-hydroksietyyli-
metakrylaattiin (HEMA), joka on kopolyme- roitu ω -alempialkoksi-(alempialkeenioksi)_{2,4}alempialkyyli-
25 metakrylaatilla, suositeltavasti ω -metoksi-di(eteenioksi)etyylimetakrylaatilla.

On julkaisuja, joissa osoitetaan, että hydrofiilisillä polymeereilla, joissa on pitkiä poly(eteenioksidi)ket-
30 juja, on hyvät antitromboogeeniset ominaisuudet. S. Nagao et al., Biomaterials, 11, 120(1990) esittävät, että tällaisilla aineilla päällystetyt polymeerit estävät merkittävästi plasmaproteiinien absorptiota ja verihiuta-
leitten adheesiota. Tämän johtopäätöksen vahvistavat myös
35 D.K. Han et al., J. Biomed. Mater. Res., 25, 561(1991).

US-patentissa 4,482,680 on kuvattu kvaternaarisia ammoniumryhmiä sisältäviä polymeereja, jotka ovat antimik-

robisesti aktiivisia. Nämä polymeerit on johdettu poly-
 (kloorimetyyliestyreenistä) reaktiolla tertiäärin amii-
 nin kanssa muodostamaan vastaava poly(kvaternaarin-
 ammoniummetyyliestyreeni). Näillä polymeereilla on hyvät
 5 antimikrobiset ominaisuudet, ja niitä suositellaan oftal-
 misten liuosten suoja-aineiksi.

Nyt käsillä oleva keksintö koskee piilolinssettä, joilla
 on pehmeitä piilolinssettä käsittelevän tekniikan parhaat
 10 piirteet, kuten hyvä sitkeys, hyvä hapen läpäisevyys,
 erinomainen kirkkaus, jne., mutta jotka myös hylkivät
 proteiinisia ja muita kertymiä. Proteiiniabsorptioltaan
 pienemmissä piilolinssissä esiintyy myös yleensä vähem-
 män värjäytymistä, ne ovat paremmin kostuvia ja mukavam-
 15 pia käyttää sekä yleensä pitkäikäisempiä.

Kertakäyttöisten, käyttöiältään pidennettyjen linssien
 proteiinikerääntymistä koskevaa ongelmaa ovat yleisellä
 tasolla käsitelleet S.T. Lin et al., CLAO (Contact Lens
 20 Assoc Ophthalmol) J., 17, 44(1991). Piilolinssien kertymät
 muodostuvat pääasiassa kyynelistä peräisin olevista
 proteiineista, limasta ja lipideistä, sekä vähäisemmässä
 määrin ulkoisista aineista. Vaikka monenlaiset kyyneleen
 komponentit voivat vaikuttaa piilolinssipäälylysteeseen,
 25 ovat proteiinit erityisen merkityksellisiä johtuen niiden
 oletetusta kyvystä tuottaa immunologinen reaktio kuten
 suuri papillaarikonjunktiviitti (GPC), limbinen kerato-
 konjunktiviitti (superior limbic keratoconjunctivitis) ja
 vaskulaarisia vasteita. Kyynelneesteestä ja piilolinssis-
 30 tä on löydetty kuusi kyynelproteiiniryhmää, ja niihin
 kuuluvat lysotsyymi, albumiini, PMFA, IgG, IgA, proteiini
 G ja laktoferriini.

Suuri osa piilolinssihin kertyvästä proteiinista voidaan
 35 poistaa surfaktantilla ja entsymaattisilla puhdistus-
 aineilla, mutta yritykset estää kaikkien linssikertymien
 muodostuminen eivät ole onnistuneet. Viime aikoina on

kertakäyttöisiä käyttöiältään pidennettyjä linssejä alettu pitää vaihtoehtoisena tapana proteiinien ja kertymien minimoimiseksi pitkäkäyttöisissä linsseissä. Oletettujen etujen, kuten parantuneen steriilisyyden ja
 5 käyttäjien minimaalisen linssien käsittelyn, lisäksi on esitetty, että kertakäyttöisillä käyttöiältään pidennetyillä linsseillä toteutettu säännöllinen linssien vaihto vähentää linssikertymien kerääntymistä tasolle, joka pienentää kliinisiä oireita ja mahdollisesti vähentää
 10 linssikertymien aiheuttamia immunologisia reaktioita.

Edellisestä yleisestä kuvauksesta käy ilmi, että kertymät, ja erityisesti proteiiniset kertymät, ovat edelleen vakava ongelma piilolinssitekniikassa.

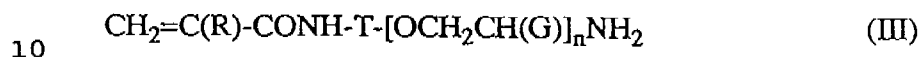
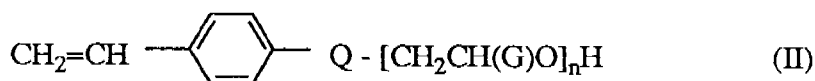
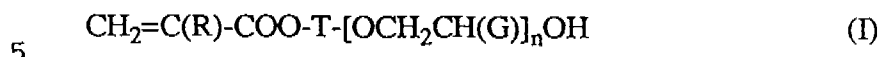
15

Nyt käsillä olevan keksinnön tuloksena on aikaansaatu kopolymeeri, jolla on hyvä hapen läpäisevyys, hyvät antimikrobiset ominaisuudet ja hyvä proteiinisten kertymien hylkivyyys, ja jolle on tunnusomaista se, että se muodostuu kopolymeraatiotuotteesta:

20

(a) 65 - 97,9 paino%:sta kokonaiskopolymeerista lasketuna hydrofiilista monomeeria, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat hydroksisubstituoidut alempialkyyliakrylaatit tai -metakrylaatit, akryyliamidi, metakryyliamidi,
 25 N-alempialkyyliakryyliamidi tai -metakryyliamidi, N,N-di-alempialkyyliakryyliamidi tai -metakryyliamidi, etoksyloidut akrylaatit tai metakrylaatit, hydroksisubstituoidut alempialkyyliakryyliamidit tai -metakryyliamidit,
 30 hydroksisubstituoidut alempialkyylivinyylieetterit, natriumeteenisulfonaatti, natriumstyreenisulfonaatti, 2-akryyliamido-2-metyylipropaanisulfonihappo, N-vinyyli-2-pyrrolidoni, N-vinyylisukkinimidi, N-vinyylipyrroli, 2- ja 4-vinyylipyridiini, akryylihappo, metakryylihappo,
 35 amino-, alempi alkyyliamino- tai alempi dialkyyliamino-substituoidut alempialkyyliakrylaatit tai metakrylaatit, allyylialkoholi ja näiden seokset,

(b) 20 - 1 paino%:sta kokonaiskopolymeerista laskettuna monomeeria, jonka kaava on I, II tai III



joissa

G on vety tai metyyli,

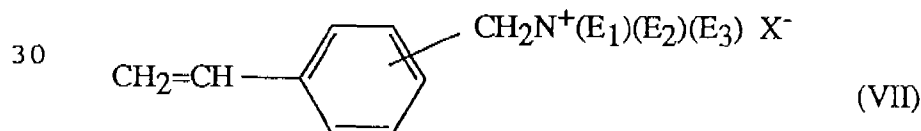
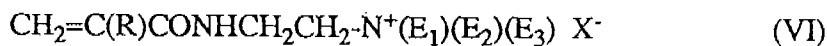
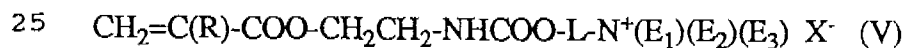
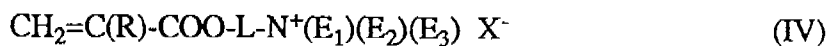
n on 2 - 20,

15 T on 2-4 hiiliatomin alkyleeni, ja

R on vety tai metyyli,

Q on suora sidos tai -O-,

(c) 20 - 1 paino%:sta kokonaiskopolymeerista laskettuna kvaternaarista ammoniummonomeeria, jonka kaava on IV, V, VI tai VII tai niiden seosta



joissa

R on vety tai metyyli,

35 L on 2-4 hiiliatomin alkyleeni,

E_1 , E_2 ja E_3 ovat toisistaan riippumatta 1-18 hiiliatomin alkyylit, tai yksi E_1 :stä, E_2 :sta ja E_3 :sta on 7-9 hiiliato-

min fenyylialkyyli ja loput kaksi E₁:stä, E₂:sta ja E₃:sta ovat toisistaan riippumatta 1-18 hiiliatomin alkyyli, ja X on halidi,

- 5 (d) 5 - 0,1 paino%:sta kokonaiskopolymeerista laskettuna verkkoutusainetta, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat allyylimetakrylaatti, diallyyliitakonaatti, monoallyyliitakonaatti, diallyylimaleaatti, diallyylifumaraatti, diallyylisukkinaatti, diallyyliftalaatti, triallyyli-
- 10 syanuraatti, tiallyylliisosyanuaatti, dieteeniglykolibisallyylikarbonaatti, triallyylifosfaatti, triallyylitrimellitaatti, diallyylieetteri, N,N-diallyylimelamiini, divinyylibentseeni, N,N'-metyleenibis-akryyliamidi, eteeniglykolidimetakrylaatti, neopentyyliglykolidimeta-
- 15 krylaatti, tetraeteeniglykolidimetakrylaatti, N,N'-heksameteeni-bis-maleimidi, divinyyliurea, bisfenoli A dimetakrylaatti, divinyyliadipaatti, glyseryyli-trimetakrylaatti, trimetylolipropaanitriakrylaatti, trivinyylimellitaatti, 1,3-bis(4-metakryylioksibutyryyli)tetrametyyli-
- 20 lidisiloksaani, divinyylieetteri ja divinyylisulfoni.

Radikaalit ja ryhmät, joille on annettu nimitys "alempi", kuten alempialkyyli, jne., tarkoittavat radikaaleja ja ryhmiä, joissa on korkeintaan 7 hiiliatomia, suositeltavasti korkeintaan 4 hiiliatomia. Esimerkkejä alempialkyylista ovat esim. heksyyli, pentyyli tai butyyli ja suositeltavasti metyyli etyyli tai propyyli.

25

Sellaiset radikaalit kuten alkyyli, alkyleeni tai vastaavat ovat vastaavia haaraantumattomia tai haaraantuneita radikaaleja. Esimerkkejä ovat mm. n-propyyli tai 2-propyyli; 1-butyryli, 2-butyryli tai t-butyryli; 1,2-propyleeni tai 1,3-propyleeni; 1,2-butyleeni, 1,3-butyleeni tai 1,4-butyleeni; jne.

30

35

Kun halutaan valmistaa kopolymeeri, jolla on suurempi kovuus ja/tai lujuus, jollainen on edullinen esim. käsi-

teltävyydeltään tai kestävyydeltään parannetussa piilo-
linssissä, läsnä tulisi olla myös viidettä, hydrofobises-
ta monomeerista johdettua komponenttia (e). Hydrofobinen
monomeeri valitaan ryhmästä, johon kuuluvat C_1 - C_{18} -alkyy-
5 liakrylaatit ja -metakrylaatit, C_3 - C_{18} -akryyliamidit ja
-metakryyliamidit, akrylonitriili, C_5 - C_{12} -sykloalkyyliakry-
laatit ja -metakrylaatit, metakrylonitriili, vinyyli C_1 -
 C_{18} -alkanoaatit, C_2 - C_{18} -alkeenit, C_2 - C_{18} -haloalkeenit, sty-
reeni, C_1 - C_6 -alkyylistyreenit, vinyylialkyylietterit,
10 joissa alkyyliassa on 1-6 hiiliatomia, C_3 - C_{12} -perfluorial-
kyylietyyliitiokarbonyyliaminoetyyliakrylaatit ja -metak-
rylaatit, C_3 - C_{12} -fluorialkyyliakrylaatit ja -metakrylaatit,
akryylioksi- ja metakryylioksisalkyyliisiloksaanit, N-vi-
nyylikarbatsoli, maleiini-, fumaari-, itakoni- ja mesako-
15 nihapon C_1 - C_{12} -alkyyliesterit.

Esimerkkejä tällaisista hydrofobisista monomeereista ovat
metyyliakrylaatti, etyyliakrylaatti, propyyliakrylaatti,
isopropyyliakrylaatti, sykloheksyyliakrylaatti, 2-etyyli-
20 heksyyliakrylaatti, metyylietakrylaatti, propyylietaka-
rylaatti, vinyliasettaatti, vinyylipropionaatti, vinyyl-
libutyraatti, vinyylivaleraatti, styreeni, vinyyliklori-
di, vinylideenikloridi, akrylonitriili, 1-buteeni, meta-
krylonitriili, vinyylitolueeni, vinyylietyylietteri,
25 perfluoriheksyylietyyliitiokarbonyyliaminoetyylietakry-
laatti, isobornyylietakrylaatti, heksafluoributyylimeta-
takrylaatti, 3-metakryylioksispropyyliipentametyylidisilok-
saani ja bis(metakryylioksispropyyli)tetrametyylidisilok-
saani.

30 Hydrofobinen monomeeri (e) on suositeltavasti metyylietaka-
takrylaatti, styreeni tai vinyliasettaatti.

Kun T tai L on 2-4 hiiliatomin alkyleeni, se on esim.
35 etyleeni, trimetyyleeni (1,3-propyleeni), propyleeni (1,2-
propyleeni) tai tetrametyyleeni.

Komponentin (a) muodostavat hydrofiiliset monomeerit ovat suositeltavasti 2-hydroksietyyliakrylaatti, 2-hydroksietyyli-
 5 metakrylaatti, akryyliamidi, metakryyliamidi, N,N-dimetyyliakryyliamidi, allyylialkoholi, 2- tai 4-vinyyli-
 pyridiini, N-vinyyli-2-pyrrolidoni, 2,3-dihydroksipropyyli-
 metakrylaatti tai N-(1,1-dimetyyli-3-oksobutyyli)-akryyliamidi.

Komponentin (a) muodostava hydrofiilinen monomeeri on
 10 suositeltavimmin 2-hydroksietyyli-
 metakrylaatti, N-vinyyli-2-pyrrolidoni, akryyliamidi tai N,N-dimetyyliakryyli-
 amidi.

Suosittelavasti komponentin (b) kaavan I monomeerissa
 15 G on vety tai metyyli,
 R on vety tai metyyli,
 n on 4-12, ja
 T on etyleeni

Suosittelavimmin komponentin (b) kaavan I monomeerissa
 20 G on vety,
 R on metyyli,
 n on 4-8, ja
 T on etyleeni.

25 Suositeltavasti komponentin (c) kaavojen IV, V, VI tai
 VII monomeerissa
 R on vety tai metyyli,
 L on etyleeni, trimetyleni tai propyleeni (1,3- tai 1,2-
 30 propyleeni),
 E₁, E₂ ja E₃ ovat toisistaan riippumatta 1-18 hiiliatomin
 alkyyli, ja
 X on Cl⁻ tai Br⁻.

Suosittelavimmin komponentin (c) kaavojen IV, V, VI tai VII monomeerissa

R on metyyli,

L on etyleeni,

- 5 E_1 on 1-18 hiiliatomin alkyyli,
 E_2 ja E_3 ovat kumpikin metyyli, ja
 X on Cl .

- 10 Komponentin (d) muodostava verkkoutusmonomeeri on suositeltavasti eteeniglykolidimetakrylaatti, neopentyyliglykolidimetakrylaatti, tetraeteeniglykolidimetakrylaatti, glyseryyli-trimetakrylaatti tai trimetylolipropaanitriakrylaatti.

- 15 Komponentin (d) muodostava verkkoutusmonomeeri on suositeltavimmin eteeniglykolidimetakrylaatti, neopentyyliglykolidimetakrylaatti tai tetraeteeniglykolidimetakrylaatti.

- 20 Komponentit (a), (c) ja (d) muodostavat monomeerit ovat suureksi osaksi kaupallisia tuotteita tai ne on helppo valmistaa tavanomaisilla menetelmillä.

- 25 Komponentin (b) muodostavat monomeerit on helppo valmistaa antamalla hydroksialkyylisubstituoitujen monomeerien kuten 2-hydroksietyyli-metakrylaatin reagoida eteenioksidin, propeenioksidin tai buteenioksidin kanssa tai US-patentissa 4,038,264 kuvatuilla menetelmillä.

- 30 Komponenttien (a), (b), (c) ja (d) neljän monomeerin kopolymerointi voidaan suorittaa käyttämällä initiaattoreita, jotka muodostavat vapaaradikaaleja aktiivitienergiaa (ts. lämpöä) niihin kohdistettaessa, ja joita käytetään tavanomaisesti etyleenisesti tyydyttymättömien
 35 monomeerien polymeroinnissa. Vapaaradikaali-initiaattoreihin kuuluvat mm. tavanomaiset lämpöaktivoituvat initiaattorit kuten orgaaniset peroksidit, orgaaniset hydro-

peroksidit ja atsoyhdisteet. Tyypillisiä esimerkkejä
tällaisista initiaattoreista ovat bentsoyyliperoksidi,
tert-butyyli-perbentsoaatti, tert-butyylihydroperoksidi,
diisopropyyli-peroksidikarbonaatti, kumeenihydroperoksidi,
5 2,2'-atsobis(isobutyronitriili) ja 2,2'-atsobis(2,4-di-
metyylivaleronitriili). Lämpöinitiaattoria käytetään
yleensä noin 0,01 - 5 paino%.

Piilolinssien valmistuksessa UV-initioitu polymeraatio
10 suoritetaan suositeltavasti käyttäen valoinitiaattoreita.
Tällaiset initiaattorit ovat hyvin tunnettuja. Suositel-
lut valoinitiaattorit ovat sellaisia, jotka edistävät
polymeroitumista, kun monomeerikoostumusta säteilytetään
piilolinssimuotissa. Tyypillisiä esimerkkejä tällaisista
15 valoinitiaattoreista ovat asyloiini ja sen johdannaiset
kuten bentsoiini, bentsoiinimetyylietteri, bentsoiini-
etyylietteri, bentosiini-isopropyylietteri, bentsoiini-
isobutylietteri ja α -metyyli-bentsoiini; diketonit kuten
bentsiili ja diasetyyli; ketonit kuten asetofenoni,
20 α,α,α -tribromiasetofenoni, α,α -dietoksiasetofenoni, 2-
hydroksi-2-metyylifenyyli-1-propanoni, o-nitro- α,α,α -
tribromiasetofenoni, bentsofenoni ja p,p'-tetrametyyli-di-
aminobentsofenoni; α -asyylioksiimiesterit kuten bentsii-
li(O-etoksikarbonyyli)- α -monoksiimi; ketoni/amiiniyhdis-
25 telmät kuten bentsofenoni/N-metyyldietanoliamiini,
bentsofenoni/tributyliamiini ja bentsofenoni/Michlerin
ketoni; ja bentsiiliketaalit kuten bentsiilidimetyylike-
taali, bentsiilidietyyliketaali ja 2,5-diklooribentsiili-
dimetyyli-ketaali. Normaalisti valoinitiaattoria käytetään
30 määrinä, jotka ovat 0,01 - 5 paino% kaikista monomeereis-
ta; suositeltavasti käytetään noin 0,1 - 1 % valoini-
tiaattoria.

Suurissa erissä polymerointi voidaan suorittaa tavanomai-
35 sella tavalla tai liuottimen läsnäollessa. Edullisia
liuottimia ovat ketonit kuten asetoni, metyylietyyli-keto-
ni, metyyli-propyyli-ketoni, metyyli-isobutyli-ketoni,

metyyliamyyliketoni ja sykloheksanoni; alkoholit kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai etyyliisellosoolvi; eetterit kuten eteeniglykoli tai dieteeniglykolidimetyylietteri; esterit kuten etyyliasetaatti tai isopropyyliasetatti; dimetyylisulfoksidi; N-metyyli-2-pyrrolidoni; N,N-dimetyyliformamidi; N,N-dimetyyliasetamidi; vesi ja suolaliuos.

Polymerointi suoritetaan muoteissa, jotka voivat olla muovia, lasia tai metallia ja muodoltaan vapaasti valittavissa. Kalvojen ja levyjen valmistuksessa muotit on suositeltavasti valmistettu lasilevyistä, jotka on vuorattu MYLAR[®]-illa (polyesterikalvo, DuPont) tai muilla polymeerikalvoilla, ja liitetty yhteen pinteillä sopivan paksuista välilevyä käyttämällä. Piilolinssit valmistetaan suositeltavasti UV-läpäisevissä muovimuoteissa.

Kun polymeraatio on loppuunsaatettu, polymeeri voidaan jälkikuumentaa ja poistaa muotista, jolloin mahdollisesti läsnäoleva liuotin poistetaan joko tyhjökuivauksella tai uuttamalla veteen ja vesiliukoisiin liuottimiin tai vesiliuotinseoksiin. Edullisia liuottimia ovat asetoni, etanoli, metanoli tai isopropanoli. Atseotrooppinen tislauksen myöskin edullinen menetelmä tiettyjen liuottimien poistamiseksi. Kun liuotin on poistettu, polymeeri vakioidaan tislatussa vedessä ja sen vesipitoisuus määritetään gravimetrisesti. Kaikki seuraavat mittaukset suoritetaan vesi-vakioiduilla polymeereilla.

Hapenläpäisevyys mitataan DK-1000 instrumentilla (ATD Design) käyttäen puskuroitua suolaliuosta (pH=7) elektrolyyttinä, ja se ilmoitetaan seuraavina yksikköinä:

$$O_2DK \text{ (barrer)} = \frac{\text{cm}^3(\text{STP}) \text{ mm } 10^{-10}}{\text{cm}^2 \text{ s mm Hg}}$$

annetussa paksuudessa ja lämpötilassa

Fysikaalis-mekaaniset mittaukset suoritetaan INSTRON®-testilaitteella, malli MT-100, käyttäen 0,05-0,1 mm:n paksuisia levyjä.

5 Vesipitoisuus ilmaistaan seuraavasti:

$$\% \text{ H}_2\text{O} = \frac{\text{turvonneen polymeerin paino} - \text{kuivan polymeerin paino}}{\text{turvonneen polymeerin paino}} \times 100$$

Esimerkit 1-7

Piilolinssit

- 15 Käyttämällä läpinäkyvää piilinssimuottia sen jälkeen kun se on puhdistettu typellä valmistetaan piilolinsskejä seuraavista komonomeereista seuraavassa taulossa ilmoitettuinä määrinä: 2-hydroksietyyliimetakrylaatti (HEMA); ω -hydroksi[tetra(eteenioksi)]etyyliimetakrylaatti (Sipomer HEM-5); 2-(metakryloyylioksi)etyyli-trimetyyliammoniumkloridi (MADQUAT Q6); eteeniglykolidimetakrylaatti (EGDMA) sekä 2-hydroksi-2-metyyli-1-fenyylipropan-1-oni (DAROCUR® 1173, EM Industries) valoinitiattoina, käyttäen intensiteetiltään matalaa tai korkeaa aktiivista valoa. Kunkin aineen määrät oheisessa taulukossa on ilmoitettu grammoina.

							Kovett.	
Sipomer				DAROCUR [*]			aika	
Esim.	<u>HEMA</u>	<u>HEM-5</u>	<u>MADQUAT</u>	<u>EGDMA</u>	<u>1173</u>	<u>H₂O</u>	<u>h</u>	
30	1	68,8	15,0	15,0	1,0	0,2	15,0	4
	2	78,8	10,0	10,0	1,0	0,2	10,0	*
	3	78,7	10,0	10,0	1,1	0,2	10,0	*
	4	79,2	10,0	10,0	0,5	0,4	10,0	1
	5	79,1	10,0	10,0	0,5	0,4	10,0	2
35	6	79,3	10,0	10,0	0,5	0,2	10,0	2
	7	79,3	10,0	10,0	0,5	0,2	10,0	4

* Esimerkeissä 2 ja 3 käytetään suuri-intensiteettistä

valoa muotin kulkiessa valon läpi nopeudella 36 cm/min 90 cm:n matkan.

Näissä esimerkeissä valmistettujen piilolinssien fysikaaliset ominaisuudet on esitetty seuraavassa taulukossa.

	<u>Esim.</u>	<u>CT*</u>	<u>Moduuli</u>	<u>Rasit.*</u>	<u>%venymä</u>	<u>Dk*</u>	<u>Vuo*</u>	<u>%vesi</u>
	2	0,064	68	18,2	20	14,9	0,17	57
	3	0,11	129	18,4	14	20,7	0,14	55
10	4	0,069	99	24	24	25,1	0,23	59
	5	0,082	107	27	25	23	0,22	-
	6	0,089	114	28	25	-	-	-
	7	0,092	99	21	22	-	-	-

*CT on piilolinssin keskikohdan paksuus millimetreinä

15 Moduuli ja rasitusarvot ovat yksikköinä (dyne/cm²) x 10⁵

Dk-arvo on hapenläpäisevyys x 10⁻¹⁰ =

cm³ mm(STP)/cm² mm Hg s

Vuo on µl happea/cm²/minuutissa

20 Kaikki esimerkkien 1-7 piilolinssit ovat kirkkaita. Esimerkkien 1, 4 ja 7 linssien kuivauutettavuus on 2,4%, 2,6% ja 2,5%.

25 Esimerkkien 2-3 piilolinssit on kliinisesti hyväksytty silmässä käytettäväksi.

Esimerkit 8-12

Piilolinssit

30 Valmistetaan esimerkkien 1-7 yleisen menettelyn mukaisesti piilolinssijä seuraavista monomeereista seuraavassa taulukossa esitettyinä määrinä: 2-hydroksietyyli-
 35 metakrylaatti (HEMA); ω-hydroksi[tetra(eteenioksi)]etyyli-
 metakrylaatti (Sipomer HEM-5); 2-(metakryloyylioksi)etyyli-
 trimetyyliammoniumkloridi (MADQUAT Q6); eteeniglykolidi-
 metakrylaatti (EGDMA) sekä bentsoiinimetyylietteri (BME)
 valoinitiaattorina. Komponenttien määrät oheisessa taulu-

kossa on ilmoitettu grammoina.

	Esim.	Sipomer					Linssin
		<u>HEMA</u>	<u>HEM-5</u>	<u>MADQUAT</u>	<u>EGDMA</u>	<u>BME</u>	<u>vesi%</u>
5	8	4,8	5,0	0,1	0,1	0,01	51
	9	7,3	2,5	0,1	0,1	0,01	48
	10	8,8	1,0	0,1	0,1	0,01	45
	11	9,3	0,5	0,1	0,1	0,01	47
	12	8,4	1,0	0,1	0,5	0,01	55

10

Esimerkkien 11 ja 12 piilolinssit ovat kirkkaita, esimerkiksi 10 piilolinssi on hyvin lievästi opaakki, esimerkin 9 lievästi opaakki ja esimerkin 8 opaakki. Tämä osoittaa, että HEM-5:n määrän voimakas lisääminen vaikuttaa haitallisesti linssien kirkkauteen.

15

Esimerkki 13

Proteiinin kertyminen piilolinssisiin

- 20 Sen todentamiseksi, ovatko keksinnön kopolyymeereista valmistetut piilolinssit olennaisesti proteiinikertymiä hylkiviä verrattuna tekniikan tason pehmeisiin piilolinssisiin, kuudella piilolinssillä, jotka on valmistettu
- esimerkin 3 kopolymeerista, ja kuudella piilolinssillä,
- 25 jotka on valmistettu tekniikan tason kopolymeerista, jolla on olennaisesti sama vesipitoisuus, mutta jolla ei ole keksinnön komponenteista (b) ja (c) johdettuja rakennyksikköjä, suoritetaan viisi simuloitua käyttöjaksoa *in vitro* vertailutestissä. Linsseihin viidennen jakson loppussa kertynyt proteiinimäärä mitataan standardin mukaisella ninhydriinivärimenetelmällä, joka on tarkoitettu aminohappojen tai proteiinien mittaukseen. Kaikki kuusi keksinnön piilolinssiä ja kuusi kontrollilinssiä kierätetään viisi kertaa seuraavan menettelyn läpi:
- 30 a. Linssi upotetaan 1% lysotsyymiliuokseen boraattipuskuroidussa suolaliuoksessa ainakin 30 minuutiksi 35°C:ssa;
- b. Sitten linssi desinfioidaan saattamalla se kosketuk-
- 35

seen laimean vetyperoksidiliuoksen kanssa ainakin kuuden tunnin ajaksi;

c. Desinfioitu linssi poistetaan desinfiointiliuoksesta ja kierros aloitetaan alusta;

- 5 d. Viidennen jakson jälkeen linssin taputellaan varovasti kuivaksi, pannaan pulloon, joka sisältää 200 ml tislattua vettä, ja linssiin testimenettelyn viiden ~~jakson~~ aikana kertynyt kokonaisproteiinimäärä mitataan ninhydriini-analyysimenetelmällä.
- 10 Kahta keksinnön nollalinssiä ja kahta tekniikan tason nollalinssiä sekä kahta keksinnön nollalinssiä, joihin kumpaankin on pantu 25 μg lysotsyymiä ja kahta tekniikan tason nollalinssiä, joihin kumpaankin on pantu 250 μg lysotsyymiä, käytetään kontrolleina proteiinin talteen-
- 15 oton linsseistä varmistamiseksi ja tämän testimenettelyn luotettavuuden osoittamiseksi.

Tämän testin tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

20	<u>Linssi</u>	<u>Kertynyt proteiini μg</u>
	Keksinnön kopolymeeri	
	esimerkistä 3	
	Nolla 1	2
	Nolla 2	3
25	Lisätty*3	21
	Lisätty*4	20
	Linssi 1	13
30	Linssi 2	13
	Linssi 3	3
	Linssi 4	12
	Linssi 5	29
	Linssi 6	15

Tekniikan tason linssi

	Nolla 7	8
	Nolla 8	11
5		
	Lisätty**9	219
	Lisätty**10	231
	Linssi 11	518
10	Linssi 12	575
	Linssi 13	589
	Linssi 14	584
	Linssi 15	417
	Linssi 16	527

15

- * Lisätty 25 μg lysotsyymiä
- ** Lisätty 250 μg lysotsyymiä

Näiden tulosten analyysi osoittaa, että keksinnön linsseihin on kertynyt keskimäärin 13 μg proteiinia, kun taas tekniikan tason linsseihin on kertynyt keskimäärin 551 μg proteiinia. Tekniikan tason linsseihin on kertynyt olennaisesti 40 kertaa niin paljon proteiinia kuin keksinnön piilolinssisiin. Vaikka yksittäisten linssityyppien välillä esiintyy jonkin verran vaihtelua, nämä tulokset osoittavat kuitenkin erittäin merkittävää eroa keksinnön piilolinssien ja tekniikan tason piilolinssien välillä. Keksinnön piilolinssit hylkivät olennaisesti paremmin proteiinikertymiä kuin tekniikan tason piilolinssit.

30

Esimerkki 14

Piilolinssien proteiinikertymät

Neljä käyttäjää pitää klinikalla kuuden tunnin ajan kahta piilolinssiä, jotka on valmistettu esimerkin 3 kopolymeerista ja kahta tekniikan tason piilolinssiä, jotka on valmistettu 2-hydroksietyylimetakrylaatin (HEMA) ja N-

35

vinyylipyrrolidoinin (NVP) kopolymeerista, ja jotka eivät sisällä keksinnön komponentteja (b) ja (c). Kumpikin koelinssi sisältää suurinpiirtein saman vesimäärän.

- 5 Käyttöajan jälkeen kertynyt lysotsyymimäärä mitataan käyttämällä natriumdodekyylisulfaattipolyakryyliamidigeelelektroforeesimenetelmää (SDS-PAGE), kts. D. Hager, Analytical Biochemistry, 109, 76(1980).
- 10 Linssit viipaloidaan kuuteen osaa ja pannaan sitten 1,5 ml:n kartiomaiseen Eppendorf-pulloon, joka sisältää uuttoliuoksen, jossa on 0,5 tris(hydroksimetyyli)aminome-
taania, 2 paino% natriumdodekyylisulfaattia, 10 paino% glyserolia ja 5 paino% ditiotreito (DTT), ja jonka pH on
15 9,52. Liuos kuumennetaan 95°C:seen tunniksi ja jäähdytetään sitten 35°C:seen 23 tunniksi.

- Linssiviipaleet poistetaan pullosta ja siihen lisätään 1 ml kylmää asetonia. Pullo pannaan -20°C:seen 20 minuutiksi ja sentrifugoidaan sitten nopeudella 12000 rpm 10
20 minuutin ajan. Pinnalla oleva asetoni kaadetaan pois ja saostunut proteiini kerätään talteen.

- Uutettu, eristetty proteiini liuotetaan sitten natriumdodekyylisulfaattipuskurinäytteeseen ja analysoidaan SDS-PAGE menetelmällä.
25

- Geeliproteiini luonnehditaan ja identifioidaan käyttämällä Coomassie Brilliant Blue G-250 ja R-250 analyyttistä menetelmää, kts. V. Neuhoff, Elektrophoresis, 9,
30 255(1988). Densitometrianalyysin tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	<u>Piilolinssit</u>	<u>Kertynyt lysotsyymiproteiininimäärä</u>
35	Tekniikan taso	1,51
	Esimerkki 3	0,13

Keksinnön mukaisiin esimerkin 3 piilolinsseihin kertynyt lysotsyymiproteiininimäärä on vain noin 10% siitä proteiininimäärästä, joka kertyi tekniikan tason piilolinsseihin, jotka eivät sisältäneet koostumuksessaan kumpaakaan komponenttia (b) ja (c).

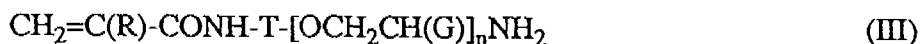
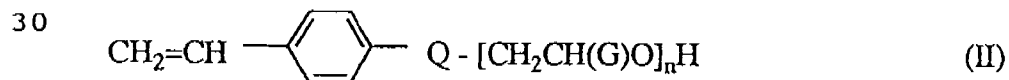
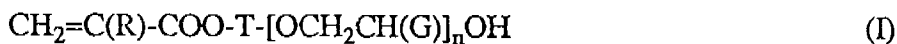
Keksinnön piilolinssien proteiinikertymistaipumuksessa tämä osoittaa kliinisesti merkitsevää pienentymistä tekniikan tason piilolinsseihin verrattuna.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kopolymeeri, jolla on hyvä hapen läpäisevyys, hyvät
antimikrobiset ominaisuudet ja hyvä proteiinisten ker-
5 tymien hylkivyyys, **tunnettu** siitä, että se muodostuu
kopolymeraatiotuotteesta

(a) 65 - 97,9 paino%:sta kokonaiskopolymeerista lasket-
tuna hydrofiilista monomeeria, joka on valittu ryhmästä,
10 johon kuuluvat hydroksisubstituoidut C₁-C₄alkyyliakrylaa-
tit tai -metakrylaatit, akryyliamidi, metakryyliamidi, N-
C₁-C₂alkyyliakryyliamidi tai -metakryyliamidi, N,N-di-C₁-
C₂alkyyliakryyliamidi tai -metakryyliamidi, etoksyloidut
akrylaatit tai -metakrylaatit, hydroksisubstituoidut C₁-
15 C₄-alkyyliakryyliamidit tai -metakryyliamidit, hydroksi-
substituoidut C₁-C₄alkyylivinyylieetterit, natriumeteeni-
sulfonaatti, natriumstyreenisulfonaatti, 2-akryyliamido-
2-metyylipropaanisulfonihappo, N-vinyyli-2-pyrrolidoni,
N-vinyylisukkinimidi, N-vinyylipyrroli, 2- ja 4-vinyyli-
20 pyridiini, akryylihappo, metakryylihappo, amino-, C₁-
C₄alkyyliamino- tai C₁-C₄dialkyyliamino-substituoidut C₁-
C₄alkyyliakrylaatit tai -metakrylaatit, allyylialkoholi ja
näiden seokset,

25 (b) 20 - 1 paino%:sta kokonaiskopolymeerista laskettuna
monomeeria, jonka kaava on I, II tai III



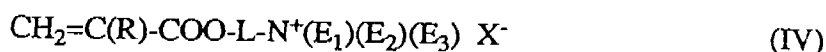
35 joissa
G on vety tai metyyli,
n on 2 - 20,

T on 2-4 hiiliatomin alkyleeni, ja

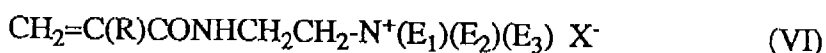
R on vety tai metyyli,

Q on suora sidos tai -O-,

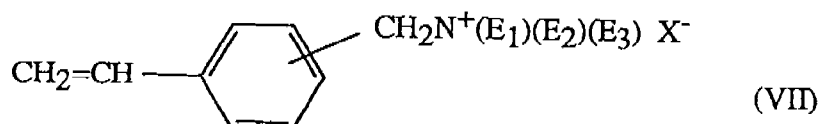
- 5 (c) 20 - 1 paino%:sta kokonaiskopolymeerista laskettuna kvaternaarista ammoniummonomeeria, jonka kaava on IV, V, VI tai VII tai niiden seosta



10



15



joissa

20 R on vety tai metyyli,

L on 2-4 hiiliatomin alkyleeni,

E_1 , E_2 ja E_3 ovat toisistaan riippumatta 1-18 hiiliatomin alkyyli, tai yksi E_1 :stä, E_2 :sta ja E_3 :sta on 7-9 hiiliatomin fenyylialkyyli ja loput kaksi E_1 :stä, E_2 :sta ja E_3 :sta

25 ovat toisistaan riippumatta 1-18 hiiliatomin alkyyli, ja X on halidi,

- (d) 5 - 0,1 paino%:sta kokonaiskopolymeerista laskettuna verkkoutusainetta, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat allyylimetakrylaatti, diallyyli-itakonaatti, monoallyyli-itakonaatti, diallyylimaleaatti, diallyylifumaraatti, diallyylisukkinaatti, diallyyliftalaatti, triallyylisyanuraatti, tiallyylli-isosyanuraatti, dieteeniglykolibisallyylikarbonaatti, triallyylifosfaatti, triallyyli-trimellitatti, diallyylieetteri, N,N-diallyylimelamiini, divinyylibentseeni, N,N'-metyleeni-bis-akryyliamidi, eteeniglykolidimetakrylaatti, neopentyyliglykolidimeta-
- 30
- 35

krylaatti, tetraeteeniglykolidimetakrylaatti, N,N'-heksameteeni-bis-maleimidi, divinyyliurea, bisfenoli A dimetakrylaatti, divinyyliadipaatti, glyseryyli-trimetakrylaatti, trimetylolipropaanitriakrylaatti, trivinyylimellitaatti, 1,3-bis(4-metakryylioksibutylyli)tetrametyylidisiloksaani, divinyylieetteri ja divinyylisulfoni.

2. Vaatimuksen 1 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että komponentin (a) muodostavat hydrofiiliset monomeerit ovat 2-hydroksietyyliakrylaatti, 2-hydroksietyyli-metakrylaatti, akryyliamidi, metakryyliamidi, N,N-dimetyyliakryyliamidi, allyylialkoholi, 2- tai 4-vinyylipyridiini, N-vinyyli-2-pyrrolidoni, 2,3-dihydroksipropyyli-metakrylaatti tai N-(1,1-dimetyyli-3-oksobutylyli)-akryyliamidi.

3. Vaatimuksen 2 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että komponentin (a) muodostava hydrofiilinen monomeeri on 2-hydroksietyyli-metakrylaatti, N-vinyyli-2-pyrrolidoni, akryyliamidi tai N,N-dimetyyliakryyliamidi.

4. Vaatimuksen 1 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että komponentin (b) kaavan I monomeerissa G on vety tai metyyli, R on vety tai metyyli, n on 4-12, ja T on etyleeni.

5. Vaatimuksen 4 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että komponentin (b) kaavan I monomeerissa G on vety, R on metyyli, n on 4-8, ja T on etyleeni.

6. Vaatimuksen 1 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että komponentin (c) kaavojen IV, V, VI tai VII monomeerissa

R on vety tai metyyli,

L on etyleeni, trimetyleeni tai propyleeni (1,3- tai 1,2-propyleeni),

E₁, E₂ ja E₃ ovat toisistaan riippumatta 1-18 hiiliatomin alkyyli, ja

X on Cl⁻ tai Br⁻.

7. Vaatimuksen 1 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että komponentin (d) muodostava verkkoutusmonomeeri on eteeniglykolidimetakrylaatti, neopentyyliglykolidimetakrylaatti, tetraeteeniglykolidimetakrylaatti, glyseryylitrimetakrylaatti tai trimetylolipropaanitriakrylaatti.

8. Vaatimuksen 1 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että se lisäksi sisältää komponenttina (e) 0 - 20 paino% kokonaiskopolymeerista laskettuna kopolymeraatiotuotetta, joka on muodostettu hydrofobisesta monomeerista, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat C₁-C₁₈alkyyliakrylaatit ja -metakrylaatit, C₃-C₁₈akryyliamidit ja -metakryyliamidit, akrylonitriili, C₅-C₁₂sykloalkyyliakrylaatit ja -metakrylaatit, metakrylonitriili, vinyyli C₁-C₁₈alkanoaatit, C₂-C₁₈alkeenit, C₂-C₁₈haloalkeenit, styreeni, C₁-C₆alkyylistyreenit, vinyylialkyylietterit, joissa alkyylissa on 1-6 hiiliatomia, C₃-C₁₂perfluorialkyylietyylitiokarbonyyliami-noetyyliakrylaatit ja -metakrylaatit, C₃-C₁₂fluorialkyyliakrylaatit ja -metakrylaatit, akryylioksi- ja metakryylioksialkyyilisiloksaanit, N-vinyylikarbatsoli, ja maleiini-, fumaari-, itakoni- ja mesakoniapon C₁-C₁₂alkyyliesterit.

30

9. Vaatimuksen 8 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että komponentti (e) on metyyliimetakrylaatti, styreeni tai vinyyliaasettaatti.

10. Vaatimuksen 1 mukainen kopolymeeri, **tunnettu** siitä, että se on oftalmisesti hyväksyttävä laite, piilolinssi tai silmänsisäinen linssi.

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
935754	C 08F 220/10, 220/02, G 02B 1/04

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO,DK), tutkitut luokat C 08F 220/10, 220/34
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria^{*)}	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys 12.2.2001	Tutkija 