

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 150526 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 5338/73

(51) Int.Cl.⁴: C 08 F 220/20

(22) Indleveringsdag: 01 okt 1973

C 08 F 2/02

(41) Alm. tilgængelig: 03 apr 1974

(44) Fremlagt: 16 mar 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 2 okt 1972 US 294019

(71) Ansøger: *SOLA U.S.A. INC.; Phoenix, US.

(72) Opfinder: William L. *Mancini; US, Donald R. *Korb; US, Miguel F. *Refojo; US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Copolymer, eventuelt i form af en hydrogel, og anvendelig til fremstilling af kontaktlinser, og fremgangsmåde til fremstilling heraf

DK 150526 B

Opfindelsen angår en copolymer, eventuelt i form af en hydrogel, og anvendelig til fremstilling af kontaktlinser, af den i indledningen til krav 1 angivne art, og en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

Det er kendt, at konventionelle kontaktlinser fremstilles ud fra methylnmethacrylat. Linser, der er fremstillet på basis af dette ma-

teriale, og hvilke er kendt under betegnelsen "hårde linser", har kun haft begrænset succes, fordi mange mennesker ikke kan vænne sig til tilstedeværelsen af linsen i øjet og/eller fordi linsen bringer de fysiologiske processer, som kræves til hornhindens metabolisme, i fare. Hos mange mennesker frembringes der mindre irritationer ved små partikler og støv, der bliver lokaliseret under linsen og gnider mod hornhinden. Det har desuden vist sig, at der hos mange mennesker efter at de har båret hårde kontaktlinser i udstrakte tidsrum - f.eks. fra 1 til 5 år - med varierende grader af godt resultat udvikles et ubehag, og at disse mennesker er tvunget til at holde op med at bære linserne.

I betragtning af, hvad der er anført i det foregående, har man udført et betydeligt forskningsarbejde med henblik på at udvikle nye kontaktlinsematerialer, der kan overvinde nogle af de problemer, der knytter sig til den ovenfor beskrevne linse af methylmethacrylat. En klasse af sådanne materialer er beskrevet i USA patent nr. 2.976.576 og 3.220.960. De materialer, der er beskrevet i disse patenter, er hydrogeler af i mindre omfang tværbundet hydrophil polymer og en væsentlig mængde af en vandig væske, f.eks. vand. Den hydrophile polymer er en copolymer af en større mængde af en polymeriserbar monoester af en alken udvalgt fra den gruppe, som består af acryl- og methacrylsyre med en enkelt alkenisk dobbeltbinding og en mindre mængde af en polymeriserbar diester af en af disse syrer, hvorved diesteren i det mindste har to alkeniske dobbeltbindinger. Den copolymer er fremstillet ved copolymerisation i et opløsningsmiddelmedium.

Indenfor den klasse af materialer, der er beskrevet i disse patenter, har en let tværbundet polymer, der omfatter en fremherskende mængde 2-hydroxyethyl-methacrylat, der på dette område er kendt som "Hema", hovedsageligt været anvendt til kontaktlinser. Hema har den betydningsfulde egenskab, at den kan danne hydrophile polymere, der er i stand til at hydratisere med vand, f.eks. i et typisk tilfælde ca. 40 vægt-% (imidlertid kan procentdelen variere fra ca. 35 vægt-% til 65 vægt-%). Dette store vandindhold gør den kontaktlinse, der er fremstillet ud fra materialet, ret flexibel og blød, med det resultat, at en sådan linse er i stand til lettere at tilpasse sig til øjets krumning. Dette står i modsætningsforhold til den konventionelle, hårde linse, der bibeholder en stiv, fremstillet konfiguration, og som ikke tilpasser sig til øjets krumning.

Den betydningsfulde fordel ved den bløde linse af Hema-hydrogel er, at den med en passende konstruktion kan bæres med næsten øjeblikkelig og fortsat komfort, idet hornhinden synes at være udsat for mindre ubehag end med den konventionelle, hårde linse, i det mindste i begyndelsen. En sekundær fordel ved den bløde linse af Hema-hydrogelen er, at det problem, som omfatter støv og fremmede legemer, som indlejrer sig under linsen og gnider mod hornhinden, er mindre end i forbindelse med den hårde linse. En yderligere fordel ved den bløde linse af Hema-hydrogel er, at den i sammenligning med den konventionelle, hårde linse har forbedret perifert synsfelt som resultat af anvendelsen af en større linsediameter.

På trods af fordelene ved de bløde linser af Hema-hydrogelen foreligger der stadig visse problemer, der - i det mindste hidtil - har forhindret den universelle udbredelse og anvendelse af en sådan linse. Et sådant problem omfatter, at det centrale syn ikke er klart. For mange mennesker tilvejebringer den bløde linse af Hema-hydrogelen ikke tilstrækkeligt og konstant syn, fordi naturen af materialet resulterer i en konstant varierende, optisk overflade under øjebevægelse og øjeblik, måske på grund af, at linsen er for blød eller ikke-stiv. Et andet problem omfatter korrektionen for astigmatisme. Konventionelle hårde kontaktlinser er sædvanligvis i stand til at korrigere hornhindeastigmatisme ved at tilvejebringe en ny overflade på hornhinden. På grund af den yderst store flexibilitet af den bløde kontaktlinse af Hema-hydrogelen vil linsen tilpasse sig øjets form, og den vil derfor i de fleste tilfælde ikke tilvejebringe den nye overflade, der er nødvendig til at korrigere astigmatisme. Det har vist sig, at der foreligger andre fysiologiske problemer i forbindelse med eksisterende bløde kontaktlinser af Hema-hydrogel. Disse omfatter hornhindeirritation og folder i øjets membran. De nøjagtige årsager eller betydningen af disse fænomener er ikke kendte, og der foreligger heller ikke nogen løsninger dertil. Man har imidlertid rapporteret, at tåreudveksling med Hema-linser er minimal i sammenligning med konventionelle linser, muligvis på grund af den måde, på hvilken linsen tilpasser sig til konturen af øjet, hvorved den forhindrer strømmingen af tårevæske under kanten af linsen. Reduktionen af frisk tårevæske er ikke ønskværdig, fordi man derved i væsentligt omfang reducerer øjets kontakt med oxygen og modstandsdygtighed mod akkumulering af kataboliske produkter. Slutteligt har det også været rapporteret, at Hema-hydrogelen har tendens til let at rives i stykker, hvilket kræver erstatning hver gang dette forekommer.

Copolymere, som er fremstillet ud fra glycerylmethacrylat og methylmethacrylat, er kendt på området og beskrevet af H. Yasada, C.E. Lamazo og L.D. Ikenberry, Makromol. Chem. 118, 1935 (1968) og H. Yasuada, C.E. Lamaza og A. Peterline, J. Polym Sc. Part A-2, 996, 1117 - 1131 (1971).

De copolymere, der er beskrevet i den første af de to ovenfor angivne publikationer, blev polymeriseret i et 70/30 opløsningsmiddel-system eddikesyre/vand. Opløsningerne blev fremstillet med 5 vægt-% total monomer og 95% opløsningsmiddel, og der initieredes med ca. 0,5% (beregnet på basis af vægten af de monomere) $K_2S_2O_8$ og 1% $Na_2S_2O_5$. Oxygen i opløsningerne blev rensat ud ved at boble nitrogen gennem opløsningen. Efter 8 til 10 dage ved stuetemperatur gennemførtes bundfældningen af den polymere i vand. Der blev fremstillet seks copolymere i denne serie med forhold mellem methyl-methacrylat og glyceryl-methacrylat på fra 95:5 til 70:3 (monomer-molforhold).

Den fremgangsmåde, som blev fulgt i den anden af de ovenfor angivne publikationer, var af lignende art som den første, med undtagelse af, at polymerisationsreaktionen blev gennemført i et ikke-vandigt opløsningsmiddel med 2,2'-azobis-(2-methyl-propionitril) som initia-tor. Af årsager, der skal diskuteres mere detaljeret i det følgende, afviger de copolymere i henhold til disse to referencer fra dem, der er beskrevet i denne beskrivelse, som resultat af den anvendte polymerisationsmetode og forholdet mellem bestanddelene, idet de copolymere i henhold til referencerne ikke har egenskaber, der er egnet til opfindelsens formål, især hvad angår fremstilling af kontakt-linser.

Det er således opfindelsens formål at angive en copolymer, eventuelt i form af en hydrogel, der er anvendelig til kontaktlinser, og som forener de gode egenskaber af de hårde linser med de gode egenskaber af de bløde linser, idet den især skal udvise en optimal stivhed, som på den ene side ikke generer øjet, men som på den anden side alligevel er af en sådan størrelse, at synet bliver perfekt, samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

Den copolymere og hydrogelen ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 1 angivne.

Det har overraskende vist sig, at den copolymere ifølge opfindelsen er velegnet til fremstilling af kontaktlinser i den forstand, at de således fremstillede kontaktlinser forener de gode egenskaber af de hårde linser med de gode egenskaber af de bløde linser. Det skal især anføres, at disse nye kontaktlinser udviser optimal stivhed, altså således, at de på den ene side ikke generer øjet, og således, at de på den anden side alligevel er så stive, at synet bliver perfekt. Alle disse forbedringer kan føres tilbage til den bestemte grad af tværbinding, som den copolymere ifølge opfindelsen udviser som resultat af den angivne massepolymerisation. Denne tværbindingsgrad svarer til, at den copolymere er uopløselig i et opløsningsmiddelsystem omfattende 60 volumen-% acetone og 40 volumen-% dioxan, og den medfører netop disse optimale egenskaber.

Det er særligt fordelagtigt at fremstille den copolymere under sådanne betingelser, at en af den copolymere tildannet rund knap med tykkelse 3 mm og diameter 12 mm udviser et let mælket udseende, når den betragtes gennem sit tværsnit.

Fremgangsmåden til fremstilling af den copolymere eller hydrogelen ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 7 angivne. Den copolymere eller hydrogelen ifølge opfindelsen har de enestående fysiske og fysiologiske egenskaber, der er særligt ønskværdige ved fremstilling af kontaktlinser, især kontaktlinser med et relativt tyndt tværsnit, skønt de også kan anvendes til andre formål, såsom midler til dispensering af lægemidler og pesticider, membraner til dialyse, ultrafiltrering og omvendt osmose, implantationsmidler ved kirurgi og tandlægevidenskab og lignende.

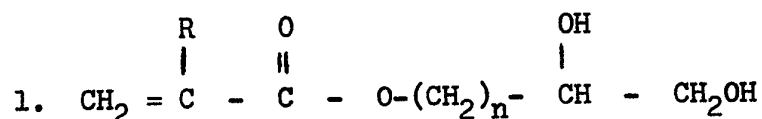
Som det vil blive diskuteret mere detaljeret i det følgende, tilvejebringes der ifølge opfindelsen et nyt hydrogel-materiale, der er velegnet til dannelse af kontaktlinser. De foretrukne reaktanter er glycerylmethacrylat og methylmethacrylat i visse, specifikke forholdstal. Copolymere, som er fremstillet ud fra de to foretrukne monomere, er kendt på området og beskrevet af H. Yasada, C.E. Lamazo og L.D. Ikenberry, Makromol. Chem. 118, 1935 (1968) og H. Yasuada, C. E. Lamaza og A. Peterline, J. Polym Sc.Part A-2, 996, 1117-1131 (1971).

Som anført i det foregående tilvejebringes der således ifølge opfindelsen en copolymer, der er fremstillet ud fra en hydrophil monomer udvalgt fra den gruppe, som omfatter dihydroxyalkylacrylater og -methacrylater, og en i det væsentlige vandopløselig monomer, der er udvalgt fra den gruppe, der omfatter alkylacrylater og -methacrylater (i det følgende betegnet henholdsvis "dihydroxyalkylacrylat" og "acrylat"). Den copolymere fremstilles ved massepolymerisation under anvendelse af frie radikaler og i det væsentlige i fravær af opløsningsmiddel eller fortyndingsmiddel, fordi denne fremgangsmåde tilvejebringer copolymere med egenskaber, der i det væsentlige er overlegne i sammenligning med polymere, der fremstilles under anvendelse af andre metoder, især til anvendelse til kontaktlinser. Dihydroxyalkylacrylatet anvendes fortrinsvis i en fremherskende mængde, og alkylacrylatet anvendes fortrinsvis i en mindre mængde.

De her fremstillede copolymere har egenskaber, der er af lignende art som egenskaberne af de Hema-materialer, der er beskrevet i det foregående, og som følge deraf er de også anvendelige til fremstilling af kontaktlinser samt andre genstande, der må assimileres af levende væv, såsom kirurgiske implantationer. Imidlertid har kontaktlinser, som er fremstillet ud fra de copolymere ifølge opfindelsen, ikke mange af de ulemper, der knytter sig til Hema-materialet. Skønt den copolymere ifølge opfindelsen er blød og smidig, i overensstemmelse med kravet i forbindelse med en blød kontaktlinse, er den også stærkere og i nogen grad stivere end Hema-materialerne. Som resultat deraf tilvejebringer den et passende og konstant syn, fordi der ikke foreligger nogen konstant varierende optisk overflade samtidig med øjebevægelsen og blinkningen, således at der forekommer interferens med synet. Da den copolymere ifølge opfindelsen er stivere end Hema-materiale, kan de linser, der er tildannet ud fra den copolymere ifølge opfindelsen, desuden konstrueres med perifer krumninger, der maximerer fluidumstrømning, hvorved der tilføres frisk tårevæske til de arealer, der er dækket af linsen, hvilken væske tilvejebringer oxygen og også transporterer kataboliske produkter og andre støv- eller snavspartikler, som eventuelt akkumulerer sig under linsen. Desuden, og hvad der måske er vigtigere, muliggør den tilførte stivhed fremstillingen af linser med tyndere tværsnit end linser, der er tildannet ud fra Hema-materialerne. Dette

tyndere tværsnit resulterer i en væsentlig permeabilitet, hvorved tårevæsken er i stand til både at strømme gennem linsen og rundt omkring kanterne deraf, og som følge deraf undgår man den øjeirritation, som i et typisk tilfælde forekommer i forbindelse med Hema-linserne. Andre fordele ved de kontaktlinser, som er fremstillet ud fra den copolymere ifølge opfindelsen, omfatter en forbedret evne til at blive rensset med vand, og en sejghed, der forhindrer itu-rivning.

Det hydrophile dihydroxyalkylacrylat, der er en bestanddel af den copolymere, som er beskrevet i denne beskrivelse, svarer til den følgende generelle formel:



hvor R er hydrogen eller en methylgruppe, og hvor n er 0 eller et helt tal fra 1-4.

Dihydroxyalkyl-acrylatet kan fremstilles ved hydrolyse under anvendelse af den fremgangsmåde, der er angivet i engelsk patent nr. 852.384. I dette patent hydrolyseres et særligt dioxolanoalkyl-acrylat eller -methacrylat med en fortyndet vandig opløsning af en stærk mineralsyre i et udstrakt tidsrum, omtrent ved stuetemperatur, som vist i det følgende.

50 g isopropylidenglyceryl-methacrylat, 150 ml vand, 0,3 g koncentreret svovlsyre og 0,02 g hydroquinon blev holdt under omrøring i 16 timer ved 25-30° C. Der fremkom herved en klar, farveløs opløsning. Svovlsyren blev neutraliseret ved tilsætning af en lille mængde fast bariumhydroxid. Bundfaldet af bariumhydroxid blev fjernet ved filtrering og vasket på filteret med lidt vand. Filtratet og vaskevæskerne blev kombineret til dannelsen af 212 ml af en klar, farveløs opløsning, der er beregnet til at bestå af en ca. 20% opløsning af 2,3-dihydroxypropyl-methacrylat i fortyndet, vandig acetone (12/1). Produktet isoleres ved mætning med natriumchlorid og ekstraheres med benzen eller ether. Efter bortkogning af opløsningsmidlet under reduceret tryk fremkommer der 2,3-dihydroxypropyl-methacrylat som en let viskos olie.

Den foretrukne comonomer til fremstilling af de hydrogel-comonomere ifølge opfindelsen er glyceryl-methacrylat (2,3-dihydroxypropyl-methacrylat). Dette materiale kan fremstilles under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i det ovenfor angivne engelske patent, men det fremstilles fortrinsvis i henhold til den fremgangsmåde, der er beskrevet af M.F. Refojo i Journal of Applied Polymer Science, bind 9, side 3161 til 3170 (1965). Denne proces involverer hydrolysen af glycidyl-methacrylat og opløsningsmiddel-extraktion fra reaktionsblandingen efter hydrolysereaktionen, som vist i det følgende.

100 g kommercielt glycidyl-methacrylat (American Aniline and Extract Company, Inc.-GMA), 150 ml destilleret vand og 0,25 ml koncentreret svovlsyre blev holdt under omrøring i seks dage. Under dette eksperiment blev reaktionsbeholderen holdt i et vandbad ved 24-29° C. Der blev ikke tilsat noget yderligere inhiberingsmiddel til reaktionsblandingen udover den mængde, der var tilstede i det kommercielle glycidyl-methacrylat.

Glycidyl-methacrylat er ublandbart med vand, men efterhånden som reaktionen skrider frem, forøges opløseligheden, indtil der fremkommer en

klar opløsning. Efterhånden som reaktionen skrider frem, dannes der glyceryl-methacrylat, der co-opløser det ikke reagerede glycidyl-methacrylat.

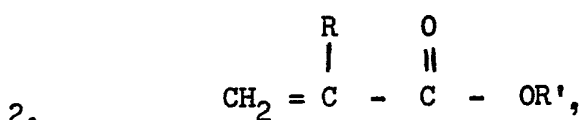
Reaktionsblandingen blev neutraliseret med 10% natriumhydroxid og derpå extraheret med fem 100 ml portioner af ether. Etherextrakten blev vasket med tre 20 ml portioner af destilleret vand, og derpå blev denne vandige opløsning vasket igen med 50 ml ether. De kombinerede etherextrakter blev tørret med vandfrit natriumsulfat. Etheren blev derpå fordampet i en roterende fordamper, hvor den roterende beholder blev holdt i et koldt vandbad. Remanensen fra etherextrakten, 18,8 g, var hovedsageligt glycidylmethacrylat, der kunne anvendes til at fremstille mere glycerylmethacrylat.

Den vandige ekstrakt fra etheropløsningen blev mættet med natriumchlorid. Glycerylmethacrylatet separerede ud som et olieagtigt lag over den mættede saltopløsning. Det olieagtige materiale blev opløst i methylenchlorid. Den organiske opløsning blev tørret med vandfrit natriumsulfat og fordampet, uden opvarmning, ved at anvende den samme metode som beskrevet i det foregående til koncentreret af ether-extrakten. Remanensen fra fordampningen (11,6 g) var en viskos, klar væske, der hovedsageligt var glyceryl-methacrylat.

Det vandige reaktionsmedium, der tidligere var extraheret med ether, separerede ved mætning med natriumchlorid i to lag. Det organiske lag blev optaget i methylenchlorid, og opløsningen blev efter at være tørret med vandfrit natriumsulfat fordampet i den roterende fordamper ved at anvende et koldt vandbad under den roterende beholder. Udbyttet var 71,6 g glyceryl-methacrylat. Dette reaktionsprodukt indeholder også mellem ca. 1,8 og 2,2 vægt-% ikke omsat glycidyl-methacrylat, der ikke var fjernet under ekstraktionstrinnet. Mindre mængder af andre urenheder, såsom methacrylsyre, glyceryl-methacrylat-diestere og/eller glyceryl-methacrylat-triester, kan også have været tilstede.

Det bør forstås, at andre dihydroxylalkyl-acrylater kan fremstilles ud fra de tilsvarende epoxy-alkylestere under anvendelse af den i før beskrevne fremgangsmåde, hvor man som udgangsmateriale anvendte 100 g glycidyl-methacrylat.

Den anden comonomer, der anvendes sammen med dihydroxyalkylacrylatet, er et i det væsentlige vandupløseligt alkylacrylat eller -methacrylat svarende til følgende almene formel:



hvor R er hydrogen eller methyl og hvor R' er alkyl med fra 1 til 6 carbonatomer. Materialer, der svarer til den ovenfor angivne, almene struktur, er kommercielt rekvirerbare og kræver ikke nogen yderligere beskrivelse. Det kan som en illustration anføres, at eksempler på materialer, der svarer til denne formel, omfatter methylacrylat, methylmethacrylat, ethylacrylat, ethylmethacrylat, propylmethacrylat, butylacrylat og butylmethacrylat. Methylmethacrylat er et foretrukket materiale.

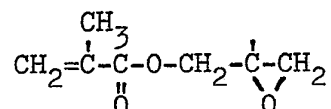
Forholdet mellem dihydroxyalkylacrylaterne og alkylacrylatet kan variere inden for ret brede grænser. Det molære forhold mellem dihydroxyalkyl-acrylatet og alkylacrylatet kan ligge mellem 1:3 og 20:1. Det foretrækkes dog, at dihydroxyalkyl-acrylatet i det mindste er lig med eller er større end alkylacrylatet, og det kan i denne forbindelse anføres, at et foretrukket molært forhold varierer mellem ca. 1:1 og 10:1, især mellem 1,2:1,0 og 2:1. Til anvendelse som kontaktlinse foretrækkes det især, at det før angivne molære forhold er ca. 1,5:1,0.

Polymerisationsmetoden og katalysatormaterialerne, der er anvendelige dertil, anvendes i henhold til kendt teknik i forbindelse med analoge monomere, skønt man anvender massepolymerisationsmetoder i det væsentlige i fravær af opløsningsmiddel, sammen med de her beskrevne monomere. De copolymere, der fremstilles ved en sådan massepolymerisation, har egenskaber, der afviger fra lignende, kendte copolymere, der er fremstillet under anvendelse af opløsningspolymerisation. I henhold til den foretrukne metode blander man således de monomere i fravær af opløsningsmiddel, og deres temperatur opretholdes på en højere værdi i et længere tidsrum, og den resulterende polymer udvindes. I et typisk tilfælde varierer temperaturen af polymerisationsreaktionen mellem 35 og 42°C, i særdeleshed ved ca. 40°C. Katalysatorens koncentration kan variere mellem ret brede grænser, i afhængighed af den særlige katalysator, som anvendes, men i almindelighed varierer den mellem 0,01 og 0,04 vægt-% af hydroxyalkyl-acrylatet. En foretrukken katalysator er isopropyl-percarbonat i en mængde på ca. 0,02 vægt-%.

Det viser sig, at i det mindste en større procentdel af den tværbinding, der finder sted i polymerkæden af dihydroxyalkylacrylat/alkylacrylat, foregår på grund af tilstedeværelsen af ikke omsat epoxyalkylester, der bliver tilbage i dihydroxyalkylacrylat-reaktionsproduktet. Normalt vil der forblive en betydelig mængde af ikke omsat epoxyalkylester i reaktionsblandingen, selv efter gentagne opløsningsmiddel-extraktionstrin. Dette skyldes tilsyneladende dihydroxyalkylacrylatet, der fungerer som med-opløsningsmiddel for esteren i den vandige fase. Hvis imidlertid mængden af ikke omsat ester, der er tilstede i dihydroxyalkylacrylat-produktet, afviger fra den mængde, der er nødvendig for at opnå den ønskede grad af tværbinding, kan den indstilles ved tilsætning af epoxyalkylester for at forøge tværbinding eller ved at reducere mængden af ester i produktet for at reducere tværbinding. Mængden af ester kan f.eks. reduceres ved yderligere opløsningsmiddel-extraktionstrin, sådan som det er kendt på området.

Den mængde epoxyalkylester, der skulle være tilstede i reaktionsproduktet, afhænger af den ønskede tværbindingsgrad i det sluttede hydrogelprodukt. Jo større mængden af epoxyalkylester er, desto højere er generelt den tværbindingsgrad, som vil opnås, og jo lavere mængden af ester er, desto lavere er generelt tværbindingsgraden. Det foretrækkes generelt at have mellem ca. 1 og 3 vægt-% epoxyalkylester i det dihydroxyalkylacrylat, som omsættes med alkylacrylatet. I det foretrukne system glyceryl-methacrylat/methyl-methacrylat vil f.eks. en reaktion, der gør brug af glyceryl-methacrylat, der indeholder ca. 1 vægt-% glycidyl-methacrylat, sædvanligvis give anledning til dannelsen af en copolymer, der vil blive hydratiseret i et omfang svarende til 53%, hvilket er ensbetydende med en relativt lav tværbindingsgrad, hvorimod anvendelsen af glyceryl-methacrylat, der indeholder ca. 3% glycidyl-methacrylat, sædvanligvis vil give anledning til dannelsen af en copolymer, der vil blive hydratiseret i et omfang af ca. 32% svarende til en relativt høj tværbindingsgrad. Et foretrukket interval for epoxyalkylesteren ligger fra ca. 1,8 til 2,2 vægt-%, hvilket i det foretrukne system giver anledning til dannelsen af copoly-

mert glyceryl-methacrylat/methyl-methacrylat med en hydratisering på ca. 39-43%. Selvom man ikke ønsker at binde sig til nogen hypotese, er det muligt, at tværbindingsreaktionen skrider frem ved dannelsen af et frit radikal på det carbonatom, der indeholder det tertiære hydrogenatom, der står i alfa-stilling i forhold til epoxid-oxygenatomerne. Det således fremkomne radikal for glycidyl-methacrylat har følgende formel:



Små mængder af andre urenheder, f.eks. methacrylsyre fra mulig syrehydrolyse af glycidyl-methacrylatet og/eller den dimere eller trimere af glyceryl-methacrylat, hvis disse forbindelser foreligger, vil reagere med den copolymere glyceryl-methacrylat/methyl-methacrylat og kan understøtte en lav tværbindingsgrad deraf. Det er dog tydeligt, at det essentielle tværbindingsmiddel er epoxyalkylesteren, og denne forbindelse anvendes effektivt til at kontrollere den opnåede tværbindingsgrad. Andre polymeriserbare, difunktionelle forbindelser med kun en alkenisk dobbeltbinding, hvorved den anden funktionelle gruppe er ikke-alkenisk, kan også anvendes som det tværbindende middel. Andre passende tværbindingsmidler er kendt for sagkyndige på området.

Eksempel 1

En blanding, der omfatter 56,8 g 2,3-dihydroxypropyl-methacrylat (fremstillet i henhold til den før beskrevne fremgangsmåde, hvor man som udgangsmateriale anvendte 100 g glycidyl-methacrylat) og 23,7 g methyl-methacrylat (Rohm and Haas Company, Inc., molforhold 1,5:1,0) blev holdt under grundig omrøring. Der tilsattes ca. 3 g natriumsulfat til blandingen under omrøringen. Dette virkede som et tørremiddel, der fjernede alle spor af vand. Blandingen blev derpå filtreret for at fjerne natriumsulfatet, og der blev tilsat 15,5 mg (0,02 vægt-% af 2,3-dihydroxypropyl-methacrylatet) isopropylpercarbonat. Den således fremkomne blanding blev holdt under grundig omrøring og indført i et stort rør.

Det rør, som indeholdt blandingen, blev indført i et bad med lav temperatur og bestående af tøris i methylenchlorid, således at tempe-

raturen af blandingen i røret blev holdt mellem -20°C og -30°C . Røret blev rensat med nitrogen tre gange, forseget under vakuum og indført i et bad med konstant temperatur, der blev holdt mellem 35 og 40°C for at få polymerisationsreaktionen til at forløbe. Temperaturen blev holdt i ca. 4 timer, skønt blandingen efter ca. 90 til 95 minutter var størknet, hvilket betød, at reaktionen havde fundet sted. Dette stadium af reaktionen vil i det følgende blive betegnet som "polymerisationstiden". Derpå blev røret indført i en ovn, hvis temperatur blev holdt ved 75°C , i ca. 16 timer (natten over). Ovnens temperatur blev hævet til 90°C , og denne temperatur blev bibeholdt i en time. Derpå lod man røret afkøle.

Den polymere, som blev dannet ved denne fremgangsmåde, kunne fjernes fra røret i form af en fast stav. Når man skar dette materiale i tynde skiver eller tildannede det til linser og indførte det i vand, ville det blive hydratiseret og udvikle en blød, gummiagtig konsistens.

Eks. 2 - 6:

Den i eks. 1 angivne fremgangsmåde blev gentaget adskillige gange under varierende forhold mellem 2,3-dihydroxypropyl-methacrylatet (GMA) og methyl-methacrylatet (MMA). Katalysatorkoncentrationen blev holdt på en værdi af 0,02 vægt-% af 2,3-dihydroxypropyl-methacrylatet, og polymerisationstemperaturen blev omhyggeligt holdt på 40°C . Efter reaktionen blev den polymere evalueret hvad angår den procentiske hydratisering, den procentiske lineære kvældning, duro-meter-hårdhed og udseende i den hydratiserede tilstand. De anvendte forhold og de opnåede resultater er sammenstillet i den følgende tabel:

Eks. nr.	GMA:MMA	Hydratiseringsprocent	Lineær kvældning (1)	D.R. (2)	Udseende (3)
2	1:1	27-29	12-14	--	VM
3	1,25:1	33-35	14-16	53-56	VM
4	1,5:1	39-42	17-19	46-49	SM
5	2:1	43-45	20-22	39-43	SC
6	3:1	50-52	25-27	--	C

- (1) Lineær kvældning (procent)
- (2) Durometer-aflæsning; Shore Durometer type A-2 (0-60) ASTM D 676
- (3) Udseende bestemt ved at betragte en rund knap, der er 3 mm tyk, og som har en diameter på 12 mm, fra kanten eller knappens tværsnit.

De anvendte symboler og betydningen deraf er følgende: VM: meget mælket, SM: let mælket, SC: næsten klar, C: klar.

I det ovenfor angivne eks. 4 foreligger det foretrukne materiale til fremstilling af kontaktlinserne, selv om udseendet er let mælket, når iagttagelsen foretages gennem knappens tværsnit, måske hidrørende fra en mangel af homogenitet, der kunne være årsag til den forbedrede stivhed af den hydratiserede copolymer. Årsagen til, at udførelsesformen i eks. 4 er foretrukket, er baseret på de fysiske egenskaber af den polymere (hårdhed og stivhed), der er optimale for fremstilling af linser. I forbindelse med fremstilling af kontaktlinser har det i almindelighed vist sig, at en rettesnor til opnåelse af optimale egenskaber ifølge opfindelsen er det let mælkede udseende af den polymere, når den betragtes gennem kanten eller tværsnittet af knappen med de før angivne dimensioner. Hvad angår optisk klarhed af en linse fremstillet ud fra de foretrukne polymere i de tynde tværsnit, som anvendes (0,05 til 0,15 mm), kan udseendet af linsen karakteriseres som absolut optisk klar.

Eks. 7 - 12:

Metoden i eks. 1 blev gentaget adskillige gange, men koncentrationen af katalysatoren blev forøget. Polymerisationstemperaturerne blev holdt konstant ved 40° C. Resultatet af forøget koncentration af katalysator var en forventet reduceret reaktionstid (det tidsrum, indenfor hvilket der danner sig et fast stof i det rør, der indeholder de monomere). Resultaterne er sammenstillet i den følgende tabel:

Eks. nr.	Katalysator-procent	P.T. (1)	Hydratiseringsprocent	Lineær kvældning (2)	D.R. (3)	Udseende (4)
7	0,02	93	39-42	17-19	46-49	SM
8	0,03	60	41	20	46	SM
9	0,04	45	41	18	47	SC
10	0,05	34	40	20	47	SC
11	0,06	28	41	20	47	C
12	0,08	18	42	20	46	C

- (1) Polymerisationstid, minutter
- (2) Lineær kvælde-%
- (3) Durometer-aflæsning
- (4) Udseende - se fodnote (3), som følger efter eks. 2 - 6.

Eks. 7 repræsenterer en polymer, som foretrækkes til fremstilling af kontaktlinser, og som igen udviser et let mælket udseende, når man betragter gennem tværsnittet af en knap af standardstørrelse.

Eks. 13 - 15:

Fremgangsmåden fra eks. 1 blev gentaget adskillige gange. Med undtagelse af, at temperaturen blev varieret, blev alle andre betingelser holdt konstant, med følgende resultater:

Eks. nr.	Temp. °C.	P.T. (1)	Hydratiseringsprocent	Lineær kvældning (2)	D.R. (3)	Udseende (4)
13	40	93	39-42	17-19	46-49	SM
14	43	42	41	20	47	SC
15	45	39	42	20	46	SC

- (1) Polymerisationstid, minutter
- (2) Lineær kvælde-%
- (3) Durometer-aflæsning
- (4) Udseende - se fodnote (3), som følger efter tabellen for eks. 2-6.

Den copolymer i eks. 13 foretrækkes til anvendelse som kontaktlinser. Ved en betragtning af de før angivne eksempler 2-15 fremgår det, at det med henblik på fremstilling af kontaktlinser foretrækkes, at der foreligger et forhold mellem 2,3-dihydroxypropyl-methacrylat og methyl-methacrylat på ca. 1,5:1, en koncentration af isopropyl-percarbonat på ca. 0,02 vægt-% i forhold til 2,3-dihydroxypropyl-methacrylatet, og en reaktionstemperatur på ca. 40° C, fortrinsvis efterfulgt af hærkning.

Eksempel 16:

Fremgangsmåden i eks. 1 gentages, idet man erstatter methylacrylat med ethyl-methacrylat, hvorved der som ventet fremkommer lignende resultater.

Eksempel 17:

Frengangsmåden i eks. 1 gentages, idet man erstatter methyl-metnacrylat med methyl-acrylat, hvorved der som ventet fremkommer lignende resultater.

Eksempel 18:

Man gentager frengangsmåden i eks. 1, idet man erstatter 2,3-di-hydroxypropyl-methacrylat med 2,3-dihydroxypropyl-acrylat, hvorved der som ventet fremkommer lignende resultater.

Eksempel 19:

200 g glycidyl-methacrylat (1,406 mol), 300 ml vand og 0,5 ml koncentreret svovlsyre blev holdt under omrøring i 5 dage ved 24-29° C. Den resulterende, klare opløsning havde et pH på 2,0 og blev gjort neutral til pH 7,0 med 10% natriumhydroxidopløsning. Opløsningen blev derpå extraheret med seks 100 ml portioner af ether. Det vandige lag blev holdt under omrøring og mættet med natriumchlorid, hvilket resulterede i en tofaset blanding, der blev separeret ved filtrering. Det tofasede filtrat blev derpå extraheret med seks 100 ml portioner af methylenchlorid. De kombinerede ekstrakter blev opbevaret i en skilletragt natten over i et køleskab for at frembringe klarhed. Det organiske lag blev separeret og koncentreret under reduceret tryk til dannelsen af 118,7 g af en klar, viskos væske, hovedsageligt glyceryl-methacrylat, men indeholdende 2,19 vægt-% ikke omsat glycidyl-methacrylat. En del af dette reaktionsprodukt (62,6 g) blev blandet med 26,1 g methylmethacrylat. Denne opløsning blev tørret ved behandling med natriumsulfat og filtrering af den resulterende blanding. Filtratet blev blandet grundigt med 18,2 mg isopropyl-percarbonat, og det blev indført i fire store, behandlede reagensglas. Der blev boblet nitrogen gennem hvert glas i to minutter, og glassene blev afkølet til -30° C, evakueret og fyldt med nitrogen (tre gange) og forseglet under vakuum. Efter at have overtrukket spidserne med voks blev glassene indført i et bad med konstant temperatur ved 40° C, hvor de forblev i 4 timer. Glassene blev derpå indført i en ovn ved 75° C, hvor de forblev natten over. Den næste morgen blev temperaturen hævet til 90° C en time. Derpå blev glassene afkølet. Prøveknapper, som blev fremstillet ud fra denne portion, udviste en hydratisering på 39,3% og en kvældning på 17,9%.

Ved at udsætte glyceryl-methacrylatet for yderligere opløsningsmiddel ekstraktion, indtil det kun indeholdt 1,06% ikke omsat epoxid, fremkom der en polymer, der havde en hydratisering på 52,8%.

Som allerede anført har hydrogelerne ifølge opfindelsen egenskaber, der gør dem til udmærkede materialer til anvendelse i forbindelse med bløde kontaktlinser. Når hydrogelerne har absorberet vand (fysiologisk saltvand eller vand, der indeholder et fysiologisk aktivt, opløst stof, såsom et bakteriostatisk middel), er de bløde og flexible, men samtidig er de sejge og modstår iturivning. De er i nogen grad stivere end kendte materialer, der anvendes til kontaktlinser af hydrogeler, og som følge deraf vil de bibeholde øjets kontur i større udstrækning end kendte materialer og kan fremstilles i tyndere tværsnit, i et typisk tilfælde fra 0,05 til 0,15 mm i tykkelse; med dette tynde tværsnit er de væsentligt mere permeable for tårevæske end kendte materialer. Desuden forhindrer den forøgede stivhed ukorrekt formning ved øjeblikning, og man forhindrer således en stadigt varierende optisk overflade, som resulterer i variationer og synsforvrængning. Mens de har passende flexibilitet til at tilpasse sig til hornhinden, hvis de er konstrueret på passende måde, er de også tilstrækkeligt stive til at bibeholde deres form, således at de muliggør en strøm af tårevæske under linsen. Dette er en fordel, fordi det tilvejebringer frisk tårevæske og næringsmidler til de arealer, der er dækket af linsen og desuden frigør kataboliske produkter, som måtte akkumulere under linsen. Desuden er materialerne tilstrækkeligt stive til at tillade konstruktionen og funktionen omfattende en perifer krumning af linsen for at maximere denne væskestrømning.

Udover den ovenfor angivne anvendelighed af den copolymere ifølge opfindelsen gør de fysiske-kemiske egenskaber den velegnet til forlænget kontakt med levende væv, blod og de slimede membraner, sådan som det vil kræves for kirurgiske implantationsorganer, bloddialyseorganer og lignende. I denne henseende er det kendt, at blod f.eks. hurtigt beskadiges, når det kommer i kontakt med de fleste kunstige overflader. Konstruktionen af en syntetisk overflade, der er antithrombogen og non-hæmolytisk overfor blod, er nødvendig for ethvert endeorgan, der anvendes ved indsætning af en protese, der skal anvendes sammen med blod. Det er kendt, at de non-ionogene hydrogeler, såsom de, der falder indenfor opfindelsens omfang, i det væsentlige reducerer blodets koagulationstendens.

Hydrogelerne er også selektivt permeable overfor vand, og de er således velegnet til forskellige anvendelser, herunder dialyse, ultrafiltrering og omvendt osmose. I denne henseende er det særligt fordelagtigt, at permeabiliteten af disse hydrogeler kan tilpasses til ethvert ønsket formål, og størrelsen og formen af et diafragma kan fremstilles in situ til dannelsen af en integrerende del af en hydrophil genstand eller et hydrophilt organ. Den gode kemiske stabilitet af hydrogelerne gør dem også velegnet til elektrolytiske formål.

Fremgangsmåden til tildannelse af hydrophile genstande på basis af den copolymere ifølge opfindelsen kan modificeres på en sådan måde, at den dialytiske effektivitet forøges i væsentligt omfang. Det er muligt at tildanne et system af parallelle, snævre kanaler eller ledninger i diafragmaet, hvilket er separeret af et forholdsvis tyndt lag af hydrogelen. Den dialyserede væske strømmer enten i modstrøm eller i samme retning gennem op til hinanden stødende kanaler. Kanalsystemet i et diafragma kan fremstilles ved at anordne fibre eller plader fremstillet af et materiale, der kan fjernes på et senere tidspunkt, i en form, og ved derpå at hælde polymerisationsblandingen i formen. Efter polymerisationen fjernes fibrene eller lagene ved opløsning i et passende middel.

Et meget velegnet materiale til dette formål er glasfibre, der kan fjernes fra genstanden af hydrogel ved hjælp af flussyre. Denne syre og det silicohydrogenfluorid, der dannes ved reaktionen, er let opløselig og udvaskes fra genstanden. Andre passende materialer er alifatiske polyestere, der smelter ved temperaturer under 100°C, og som kan udsmeltes, hvorved eventuelle remanenser derpå fjernes ved hjælp af ethylacetat.

Anordningen af kanal- eller ledningssystemet i diafragmaet kan modificeres med henblik på specielle formål: f.eks. til industrielle dialyseprocesser eller til konstruktion af en kunstig nyre.

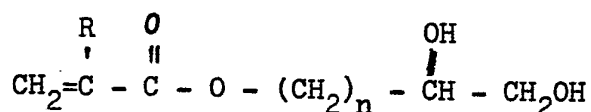
De copolymere ifølge opfindelsen kan også imprægneres med et lægemiddel. Når derpå den copolymere i form af en genstand, som er fremstillet på basis deraf, såsom et intrauterint organ, indgives i en patient, vil lægemidlet gradvist frigøres i patienten. Når lægemidlet bortskylles fra overfladen af den copolymere, vil det erstattes med en frisk forsyning af lægemiddel, som vandrer til overfladen af den copolymere fra den indre del deraf.

På lignende måde kan de copolymere anvendes til kontrolleret frigørelse af pesticider. Pesticider, som bliver frigjort gradvist ved diffusion fra den copolymere, især bionedbrydelige pesticider, vil dispenseret på denne måde reducere miljømæssige faremomenter, der er associeret med fortsat anvendelse af konventionelle pesticider.

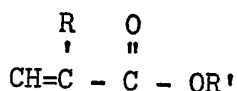
Hele den genstand, der er fremstillet på basis af den copolymere ifølge opfindelsen, danner et gitter af kvældede kæmpe-molekyler, når den nedsænkes i vand. Den er derfor ikke blot permeabel for vand og for visse vandige opløsninger, men også stærk, med stabil form og meget elastisk. Den kan koges i vand uden at blive beskadiget, hvorved man kan opnå en gennemgribende sterilitet. Disse egenskaber gør en genstand, der er fremstillet ud fra den copolymere ifølge opfindelsen, velegnet til opfindelsens formål i forbindelse med kirurgi, hvor man kan anvende et legeme, der er forligeligt med levende væv eller med en slimet membran, f.eks. til fremstilling af kontaktlinser som beskrevet i det foregående, til fyldning eller adskillelse af hulrum i væv, til pessarer osv.

P a t e n t k r a v :

1. Copolymer, evt. i form af en hydrogel, og anvendelig til fremstilling af kontaktlinser, fremstillet ved copolymerisation af to acryl-monomere, af hvilke den første monomer er hydrophil og har formlen:



hvor R er hydrogen eller methyl og n er 0 eller et helt tal fra 1-4 og hvor den anden monomer i det væsentlige er vandopløselig og har formlen:



hvor R har den ovenfor angivne betydning, og hvor R' er alkyl med 1 til 6 carbonatomer, og eventuel hydroliseret til dannelsen af en hydrogel, kendet ved, at molforholdet mellem det første acrylat og det andet acrylat varierer mellem 1:3 og 20:1, og at polymerisationen er udført som en massepolymerisation i nærværelse af mellem 0,001 og 0,2 vægt-%, baseret på den første monomer, af en friradikaldannende katalysator, og ved en temperatur mellem 20 og 60 °C, og i det væsentlige i fravær af vand eller andre fortyndingsmidler.

2. Copolymer ifølge krav 1, kendet ved, at molforholdet mellem det første acrylat og det andet acrylat varierer mellem 1,2:1 og 2:1.

3. Copolymer ifølge krav 1, kendet ved, at reaktionstemperaturen for polymerisationsreaktionen er ca. 40°C.

4. Copolymer ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R og R' er methyl, og at n er 1.
5. Copolymer ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den første monomer er 2,3-dihydroxypropyl-methacrylat og at den anden monomer er methyl-methacrylat, og at det molære forhold mellem 2,3-dihydroxypropyl-methacrylat og methyl-methacrylat ligger mellem ca. 1:1 og 10:1.
6. Copolymer ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at molforholdet mellem det første og andet acrylat er ca. 1,5:1 og at den er fremstillet under sådanne betingelser, at en hydratiseret, rund knap, som er tildannet ud fra den copolymere, og som har en tykkelse på 3 mm og en diameter på 12 mm, vil forekomme let mælket, når den betragtes gennem sit tværsnit.
7. Fremgangsmåde til fremstilling af den copolymere eller hydrogelen ifølge krav 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at man massepolymeriserer det første og andet acrylat under de i krav 1 angivne betingelser hvad angår molforhold, katalysator, temperatur og under fravær af fortyndingsmidler, hvorefter den copolymere eventuelt hydratiseres til dannelsen af en hydrogel.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at molforholdet mellem det første acrylat og det andet acrylat varierer mellem ca. 1,2:1 og 2:1.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at R og R' er methyl, og at n er 1.
10. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionstemperaturen er ca. 40 °C.
11. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at man anvender en katalysator i en mængde på ca. 0,02 vægt-%, i forhold til det første acrylat.
12. Fremgangsmåde ifølge krav 11, k e n d e t e g n e t ved, at katalysatoren er isopropylpercarbonat.

Fremdragne publikationer:

Yasuda et al: Die Makromolekulare Chemie 118 (1968)
side 19 og side 22-24

Yasuda et al: Journ. of Pol. Science, Part A-2, bind 9 (1971)
side 1117 og side 1122-1124.