PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

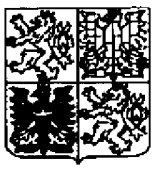
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3780-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 05. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/96810330**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/02477**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/44687**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:
G 02 B 1/04
C 08 F 8/00

(71) Přihlášovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:
Müller Achim, Aschaffenburg, DE;
Müller Beat, Marly, CH;
Seiferling Bernhard, Goldbach, DE;
Leder Iris, Niedernberg, DE;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Hydrogely stabilní při skladování

(57) Anotace:
Způsob přípravy hydrogelových výlisků stabilních při skladování, jejichž stabilita při skladování může být dosažena řízenou hydrolýzou. Současně se získáním stability při skladování se hydrogel sterilizuje ve svém konečném obalu a koncentrace soli vodné fáze se upraví s výhodou, do fyziologického rozmezí.

CZ 3780-98 A3

PV 0480-98

20.1.98

176 507/KB

Hydrogely stabilní při skladování

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy hydrogelů, které obsahují hydrolyzovatelné postranní skupiny a jejichž stabilita při skladování může být dosažena řízenou hydrolýzou. Současně, jak je získána stabilita při skladování, se hydrogel sterilizuje ve svém konečném obalu, přičemž se koncentrace vodné fáze upraví s výhodou na fyziologické rozmezí.

Dosavadní stav techniky

Při komerční přípravě hydrogelů, například zesítěním polymerů v roztoku, je zapotřebí, aby proces byl ekonomický, určitých fyzikálně chemických vlastností výchozích polymerů pokud se týká například viskozity, tendence ke krystalizaci, rozpustnosti a chemické reaktivity. Tyto vlastnosti mohou být pozitivně ovlivněny použitím speciálních postranních skupin v polymeru. Pro ekonomický proces je výhodné použít postranní skupiny, které se používají ve velkém komerčním měřítku a které mají výhodnou cenu. Jejich nevýhodou však je, že takové postranní skupiny nejsou vždy dostatečně stabilní pro účel, pro který je hydrogel určen.

Je například známo, že viskozita Mowiolova roztoku (vodný roztok parciálně hydrolyzovaného polyvinylalkoholu, Hoechst AG) je závislá jednak na stupni polymerizace a na stupni hydrolýzy polymeru a jednak na koncentraci a teplotě (viz například brožura Hoechst AG "Profil eines Polymeren, Polyvinylalkohol Mowiol", (Profil polymeru, Mowiolův polyvinylalkohol) 1991). Jestliže se stupeň polymerizace udržuje konstantní, pak bude mít roztok plně hydrolyzovaného polyvinylalkoholu (PVA) vyšší viskozitu než roztok parciálně hydro-

20.1.98

lyzovaného polyvinylalkoholu. Dále polarita PVA tvořícího bloky způsobuje tak zvaný asociační fenomén, který vzniká zejména ve vyšším koncentračním rozmezí plně hydrolyzovaných Mowiolových typů o vysoké a nízké molekulové hmotnosti. Výsledkem jsou tak zvané želatinující účinky, které ztěžují efektivní zpracování a také znemožňují komerční procesy, pro které je vysoká viskozita nemožná.

Podstata vynálezu

Vynález se týká hydrogelů, zejména hydrogelů na bázi zesíťovatelných polyvinylalkoholů modifikovaných hydrolyzovatelnými postranními skupinami, jejichž stabilita při skladování může být dosažena jednoduchým způsobem. Vynález se také týká postupu, kterým současně, jak se dosáhne stability hydrogelu při skladování, může být hydrogel sterilizován ve svém konečném obalu a koncentrace soli vodné fáze může být upravena do fyziologického rozmezí.

V předcházejícím a následujícím textu znamená stabilita při skladování také rozměrovou stálost nebo/a mechanickou stálost například výlisku nebo zejména kontaktní čočky.

Jako výsledek vynálezu je při přípravě hydrogelů stabilních při skladování možné používat zejména předpolymerů polyvinylalkoholu (PVA), které poskytují výhody s hlediska technologie výroby, jako je nízká viskozita a dobrá stálost roztoku předpolymeru při zpracování (viz v této souvislosti shora uvedené sdružené jevy u PVA), ale jejichž použití nebylo dosud možné pro jejich nedostatečnou stabilitu vzhledem k hydrolýze a pro jejich výsledný nedostatek stability při skladování. Dále mechanické vlastnosti zesítěného předpolymeru a tedy hydrogelu mohou být regulovány nejen cestou hustoty mřížky, nýbrž také prostřednictvím postranních skupin použitého předpolymeru.

20.1.98

Hydrogelový výlisek podle vynálezu se tedy vyrábí s výhodou z předpolymeru PVA, jehož fyzikálně chemické vlastnosti byly pozitivně modifikovány hydrolyticky odstranitelnými postranními skupinami. Ve stupni procesu, následujícím po zesítění, se postranní skupiny hydrolyticky odstraní bez významné změny mechanických vlastností hydrogelu. Výlisek dostává konečnou geometrii v tomto stupni procesu. Tento stupeň procesu může s výhodou být proveden tak, že je výlisek současně hydrolyzován a sterilizován ve svém konečném obalu, čímž se získá výlisek, který je zabalen skladovatelným a sterilním způsobem ve fyziologickém roztoku.

V kontextu vynálezu výraz "výlisek" znamená výlisek, který sestává v podstatě a s výhodou z hydrogelu. Hydrogel je výhodněji takový, který je zvláště vhodný pro použití jako materiál pro kontaktní čočky. Velmi výhodný hydrogelový materiál je odvozen od polyvinylalkoholu (PVA).

Vynález se tedy týká způsobu výroby skladovatelných hydrogelových výlisků, zejména kontaktních čoček, který sestává z následujících stupňů:

a) přenesení hydrogelového výlisku, který obsahuje hydrolyticky odstranitelné postranní skupiny, do kontejneru,

b) naplnění kontejneru obsahujícího hydrogelový výlisek roztokem bazického pufru,

c) uzavření kontejneru a

e) autoklávování kontejneru obsahujícího hydrogelový výlisek a roztok bazických pufru při teplotě nejméně 100 °C, přičemž se během autoklávování hydrolyticky odstranitelné postranní skupiny v podstatě úplně odstraní, obsah kontejneru se sterilizuje a roztok bazického pufru se přemění na fyziologicky přijatelný vodný roztok, který je v podstatě izotonický a pH kompatibilní se slznou kapalinou lidského oka.

Jak shora uvedeno, hydrogelový výlisek je s výhodou z materiálu, který je odvozen zejména od polyvinylalkoholu

20.1.98

(PVA). Výhodné je hlavně použití hydrogelů, které jsou odvozeny od zesíťovatelného a ve vodě rozpustného (ještě nezesítěného) předpolymeru PVA.

PVA se obvykle získává hydrolýzou odpovídajícího homopolymerního polyvinylacetátu, polyvinylpropionátu nebo polyvinylbutyrátu, všeobecně polyvinylalkanoátu, s výhodou polyvinyl nižšího alkanoátu nebo jeho směsi nebo směsi obsahující kopolymer polyvinylalkanoátu s vhodným komonomerem. Výhodné polyvinylalkanoáty jsou polyvinylacetát, polyvinylpropionát a jejich směsi. Zejména výhodný polyvinylalkanoát je polyvinylacetát. Hydrolýza takových polyvinylalkanoátů typicky vede k typům PVA, které mají zbytkový obsah polyvinylalkanoátu asi od 0,8 do 15 mol %, s výhodou od 2 do 10 mol % a zejména od 5 do 10 mol %. Zbytkový obsah alkanoátu je obvykle tvořen shora uvedenou odstranitelnou postranní skupinou, která může jednak pozitivně modifikovat fyzikálně chemické vlastnosti, například nezesítěného předpolymeru, a jednak může být hydrolyticky odstraněna.

Vhodné shora zmíněné komonomery jsou například ethylen, propylen, akrylamid, methakrylamid, dimethylakrylamid, hydroxyethylmethakrylamid, methylmethakrylát, methylakrylát, ethylakrylát, N-vinylpyrrolidon, hydroxyethylakrylát, allylalkohol a styren. Vhodný komonomer může být typicky přítomen v množství až asi do 20 % hmotnostních a s výhodou až asi do 5 % hmotnostních.

Procesní stupeň hydrolýzy, při kterém je odstraněna postranní skupina, se vyznačuje zejména skutečností, že mechanické vlastnosti hydrogelu nejsou podstatně změněny. Avšak výlisek získává obvykle svou konečnou geometrii v tomto stupni procesu. Tento stupeň procesu může být s výhodou proveden tak, že výlisek je současně hydrolyzován a sterilizován ve svém konečném obalu, což má za následek výlisek, který je typicky uložen skladovatelným a sterilním způsobem ve fyziolo-

20.11.98

gickém roztoku. Podle výhodného provedení je výliskem kontaktní čočka.

Procesní stupeň typicky zahrnuje po přípravě hydrogelu, například fotochemickým zesítěním, uložením hydrogelu pro autoklávování do vodného bazického roztoku o koncentraci a objemu odpovídajících množství hydrogelu. Typicky pak následuje autoklávování, které se provádí například s výhodou při 121 °C po dobu vhodnou pro stupeň hydrolýzy. Během autoklávování se hydrogel obvykle sterilizuje a postranní skupiny se obykle zcela zhydrolyzují. Kyselina uvolněná během hydrolýzy, která se typicky vytvoří odstraněním postranní skupiny, tvoří s hydrolyzním roztokem, s výhodou bazickým, pufrovou směs, jejíž hodnota pH, osmolarita a složení jsou s výhodou ve fyziologicky přijatelném rozmezí.

S výhodou používané předpolymery PVA mohou být typicky zesítěné cíleným a extrémně účinným způsobem, zejména zesítěním zářením.

Účelně se do procesu zesítění zářením přidává fotoiniciátor, který je schopen iniciovat radikálové zesítění. Příklady fotoiniciátorů jsou známé odborníkům v oboru, ale vhodné fotoiniciátory, které je možno zejména jmenovat, jsou benzoinmethylether, 1-hydroxycyklohexylfenylketon nebo typy Irgacuru, například Irgacure® 1173. Zesítění pak může být vyvoláno zářením o vysoké energii, například ultrafialovým zářením o vhodné vlnové délce nebo ionizačním zářením, například gama zářením nebo rentgenovým zářením.

Zesítění zářením se provádí účelně v rozpouštědle. Vhodná rozpouštědla jsou v zásadě libovolná rozpouštědla, která rozpouštějí polyvinylalkohol nebo použitý předpolymer, například voda, alkoholy, jako nižší alkanoly, například methanol, polyoly, například glycerol, glykol nebo polyethylenglykol, aminy, například ethanolamin nebo diethylentriamin,

20.11.98

také amidy karboxylových kyselin, jako dimethylformamid (DMF), dipolární aprotická rozupouštědla, například dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon (NMP), a také směsi vhodných rozpouštědel, například směsi vody s amidem karboxylové kyseliny nebo s alkoholem, například směs vody s methanolem.

Zesítění zářením, zejména předpolymerů PVA, se provádí s výhodou přímo z vodného roztoku uvedeného předpolymeru, který se může získat například, jak již popsáno v EP 641 806, jako výsledek výhodného čistícího stupně, totiž například ultrafiltrací. Například je možno, aby přibližně 15 až 40 % vodného roztoku bylo zesítěno zářením.

Pod pojmem "zesítění" je v kontextu současného vynálezu třeba fenomenologicky rozumět jakýkoliv druh reakce, při které je materiál přeměněn, typicky polymerizací ve vodě rozpustného předpolymeru, na ve vodě nerozpustný stav, ve kterém si zachovává svůj tvar definovaný dutinou lisovací formy (například jako výlisek).

Také doba zesíťovací reakce, zejména reakce zesítění zářením předpolymeru PVA, jehož použití se dává přednost, je typicky v rozmezí asi od 1 sekundy do 2 minut, s výhodou v rozmezí asi od 1 do 60 sekund a zejména v rozmezí asi od 1 do 30 sekund. Po této době nabývá výlisek nebo kontaktní čočka definitivní a stabilní tvar, jak shora vysvětleno. Toto kritérium tedy určuje typicky dobu zdržení výlisku ve formě. Po této době však se může zesítění spontánně zvýšit nebo zesílit, až se dosáhne konečného stupně zesítění, ale to obvykle nemá žádnou další souvislost s dobou zdržení výlisku v lisovací formě.

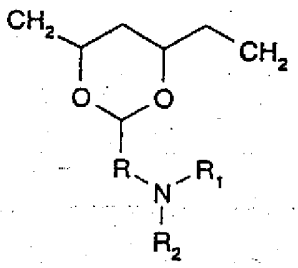
Přednost se dává zejména předpolymerům rozpustným ve vodě vyznačujícím se postrannými skupinami, které netvoří během hydrolýzy toxické produkty a které mají polymerní řetězce o přiměřené hydrolytické stabilitě, přičemž předpolyme-

20.1.98

rem je zejména předpolymer PVA nebo předpolymer PVA od něj odvozený.

Netoxické postranní skupiny v tom smyslu, že jsou vynikajícím způsobem kompatibilní s lidským okem a lidským organismem, jsou například acetátové a propionátové skupiny. Je však také možno použít směsi zástupců postranních skupin. Postranní skupiny mohou být dále modifikovány transesterifikací, takže mohou být použity další estery kyselin, zejména fyziologicky přijatelných kyselin. Takové kyseliny jsou s výhodou jednosytné kyseliny. Je možno jmenovat několik typických příkladů, a to: salicylovou kyselinu, benzoovou kyselinu, nikotinovou kyselinu a mléčnou kyselinu.

Přednost se dává použití například předpolymeru modifikovaného polyvinylalkoholu o střední molekulové hmotnosti nejméně asi 2000, který na základě počtu hydroxylových skupin poiyvinylalkoholu obsahuje asi 0,5 až asi 80 % jednotek obecného vzorce I



(I)

ve kterém

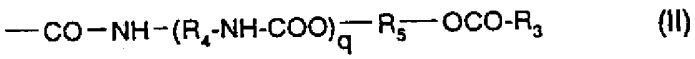
R je nižší alkylenová skupina, která obsahuje až do 8 atomů uhlíku,

R_1 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina a

20.1.98

R_2 je olefinicky nenasycený, elektrony přitahující, kopolymerizovatelný zbytek, který obsahuje s výhodou až do 25 atomů uhlíku.

R_2 je typicky olefinicky nenasycený acylový zbytek obecného vzoprce R_3-CO, ve kterém R_3 je olefinicky nenasycený kopolymerizovatelný zbytek, který obsahuje 2 až 24 atomů uhlíku, s výhodou 2 až 8 atomů uhlíku nebo zejména 2 až 4 atomy uhlíku. Podle jiného provedení zbytek R_2 je zbytek obecného vzorce II



$$—CO—NH-(R_4\text{-}NH\text{-}COO)_q—R_5—OCO\text{-}R_3 \qquad (II)$$

ve kterém

q je nula nebo jedna a

R_4 a R_5 jsou každý nezávisle na sobě nižší alkylenová skupina, která obsahuje 2 až 8 atomů uhlíku, arylenová skupina, která obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku, nasycená dvojmocná cykloalifatická skupina, která obsahuje 6 až 10 atomů uhlíku, arylenalkylenová skupina nebo alkylenarylenová skupina, která obsahuje 7 až 14 atomů uhlíku nebo arylenalkylenarylenová skupina, která obsahuje 13 až 16 atomů uhlíku a

R_3 má shora definovaný význam.

Předpolymery obecného vzorce I, zesítěné předpolymery nebo hydrogely a také způsoby jejich přípravy a jejich použití jsou známé a jsou popsáné detailně v EP 641 806 (Ciba-Geigy).

Základní polyvinylalkoholová struktura použitého předpolymeru ještě obsahuje mnoho postranních skupin, které jsou odvozeny s výhodou od 0,8 až 15 mol% a zejména od 2 až 10

20.1.98

mol% polyvinylacetátu, polyvinylpropionátu nebo/a jejich směsí. Velmi výhodná jsou množství v rozmezí od 5 do 10 mol% polyvinylacetátu.

Hlavní složku bazického a s výhodou vodného hydrolyzačního roztoku tvoří baze. Vhodnými bazemi jsou v zásadě všechny anorganické nebo organické baze kyselin, s výhodou slabých kyselin, které po hydrolytickém štěpení poskytují pufrovou směs o hodnotě pH, která je v rozmezí fyziologicky přijatelném pro oko. Typické příklady anorganických bazí jsou fosforečnan (například fosforečnan sodný), monohydrogenfosfofečnan, boritan a uhličitan. Typickým příkladem organické baze je tris(hydroxymethyl)methylamin (TRIS). Velmi výhodný jako hlavní složka je monohydrogenfosforečnan nebo/a fosforečnan.

Pro celé provedení vynálezu je bazický hydrolyzační roztok s výhodou vodný a může typicky obsahovat kromě baze prostředek zvyšující tonicitu. Prostředek zvyšující tonicitu se obvykle používá k přibližné úpravě osmolarity bazického pufrového roztoku před autoklávováním. Prostředkem zvyšujícím tonicitu je například iontová sloučenina, jako halogenid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například $CaCl_2$, KBr, KCl, LiCl, NaJ, NaBr, NaCl nebo kyselina boritá. Neiontový prostředek zvyšující tonicitu je například močovina, glycerol, sorbitol, mannitol, propylenglykol nebo dextrosa. Velmi výhodný iontový prostředek zvyšující tonicitu je NaCl.

Ve velmi výhodném provedení se používá polyvinylalkoholový hydrogelový výlisek z předpolymeru obecného vzorce I, který obsahuje acetátové skupiny jako postranní skupiny, který se může nechat reagovat v autoklávovacím stupni s roztokem Na_2HPO_4 a NaCl, čímž se vytvoří výlisky, zejména kontaktní čočky, stálé vůči hydrolýze a ve skladování. Uvolněná octová kyselina a Na_2HPO_4 vytvářejí pufrovou směs, která má pH o hodnotě přibližně 7,3. Jako výsledek tvorby pufru systém není citlivý na změny v souvislosti s dioptriemi ve hmotě

20.11.98

kontaktních čoček.

Vynález se také týká způsobu, při kterém je možno za autoklávovacích podmínek (počáteční hodnota pH, doba a teplota) uvolnit z výlisku (hydrogelu) obvykle úplně hydrolyzovatelné postranní skupiny a tak získat produkt stabilní při skladování.

Počáteční hodnota pH bazického pufrového roztoku je s výhodou v rozmezí od pH 8 do 12, výhodněji v rozmezí od pH 8,5 do 11 a zejména v rozmezí od pH 9 do 10.

Dosud a nadále v textu používaný výraz "autoklávování" se vždy používá k označení tepelného zpracování v uzavřené nádobě pod tlakem a typicky s přívodem páry při teplotě nejméně 100 °C. "Autoklávování" se používá speciálně k označení sterilizace.

Teplotní rozmezí, ve kterém se provádí autoklávování, je s výhodou od 101 do 150 °C, přičemž zejména výhodné je rozmezí od 110 do 130 °C a rozmezí od 115 do 125 °C je ještě výhodnější.

Doba potřebná pro autoklávovací stupeň je obvykle v rozmezí přibližně od 5 minut přibližně do 18 hodin, s výhodou v rozmezí přibližně od 15 minut přibližně do 8 hodin a zejména v rozmezí přibližně od 20 minut přibližně do 120 minut.

Po autoklávovacím stupni je osmolarita vodného roztoku v obalu přibližně od 220 přibližně do 450 mosmol, s výhodou přibližně od 250 přibližně do 400 mosmol a zejména přibližně od 280 přibližně do 400 mosmol.

Také hodnota pH po autoklávovacím stupni je přibližně od pH 6 do pH 8 a zejména od pH 6,8 do 7,6.

20.11.98

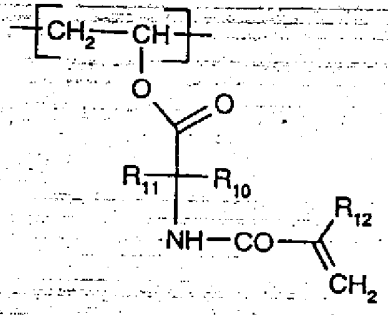
Vynález se také týká způsobu, při kterém může být hydrolýza provedena v primárním obalu produktu, který umožňuje současnou sterilizaci produktu a poskytuje fyziologicky přijatelnou koncentraci soli.

Vynález se také týká způsobu, u kterého může být hydrolýza provedena v primárním obalu produktu, který umožňuje současnou sterilizaci produktu a poskytuje fyziologicky přijatelnou koncentraci soli a fyziologicky přijatelné pH.

Vynález se také týká způsobu, u kterého zůstávají mechanické vlastnosti výlisku (hydrogelu) (založené na chemické struktuře a hustotě mřížky hydrogelu) po shora popsané hydrolýze v podstatě nezměněné.

Vynález se také týká polypropylenového obalu s hliníkovou těsnicí fólií, který obsahuje sterilizovaný výlisek, zejména kontaktní čočku, ve vodném roztoku pro přímé použití, který je isotonický a pH kompatibilní se slznou kapalinou lidského oka.

Materiál, jehož použití se dává přednost, je předpolymer polyvinylalkoholu o střední molekulové hmotnosti nejméně přibližně 2000, který na základě počtu hydroxylových skupin polyvinylalkoholu obsahuje přibližně 0,5 % až přibližně 80 % jednotek obecného vzorce III



(III)

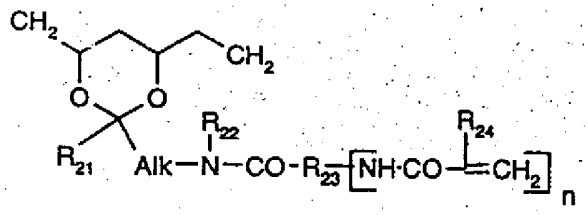
20.11.98

ve kterém znamenají

R_{10} a R_{11} každý nezávisle na sobě aminoskupinu, atom vodíku, nesubstituovaou nebo substituovanou nižší alkylovou skupinu, která obsahuje až do 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu a

R_{12} atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, která obsahuje až do 4 atomů uhlíku a zejména methylovou skupinu.

Výhodný je také předpolymer modifikovaného polyvinylalkoholu o molekulové hmotnosti nejméně přibližně 2000, který na základě počtu hydroxylových skupin polyvinylalkoholu obsahuje přibližně od 0,5 přibližně do 80 % jednotek obecných vzorců IV a V, V a VI nebo IV, V a VI



(IV)

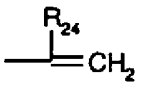
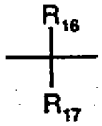
kde znamená

Alk alkylenovou skupinu, která obsahuje až do 12 atomů uhlíku,

R_{21} atom vodíku, alkylovou skupinu nebo cykloalkylovo skupinu a

R_{22} atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

20.11.98

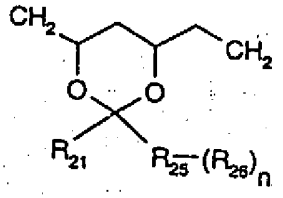
R_{23} skupinu  , když n=0, nebo je skupinu  ,

když n=1,

R_{24} atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

n nulu nebo číslo jedna a s výhodou nulu,

R_{16} a R_{17} každý nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu,



(V)

kde

R_{21} má shora uvedený význam,

R_{25} je nižší alkylová skupina nebo nižší alkenylová skupina, když n=0, nižší alkylenová skupina nebo nižší alkenylenová skupina, když n=1, n=0 nebo 1,

R_{26} je skupina obecného vzorce

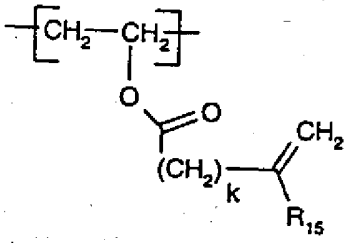
R_7 je nižší alkylová skupina (když p=0) nebo nižší alkylenová skupina (když p=1),

20.11.98

R_8 je heterocyklická skupina,

R_9 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina a

o a p znamenají nezávisle na sobě každý nulu nebo číslo jedna,



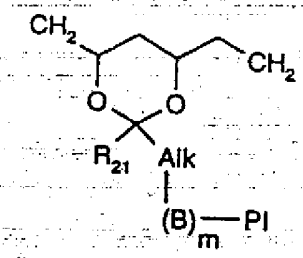
(VI)

kde znamená

R_{15} atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, která obsahuje až do 4 atomů uhlíku a zejména methylovou skupinu a

k hodnotu od nuly do šesti a s výhodou nulu.

Přednost se dává také předpolymeru modifikovaného polyvinylalkoholu o molekulové hmotnosti nejméně přibližně 2000, který na základě počtu hydroxylových skupin polyvinylalkoholu obsahuje přibližně od 0,5 přibližně do 80 % jednotek obecných vzorců I, IIIa, IV, V, VI nebo/a VII v libovolné kombinaci



(VII)

20.1.98

ve kterém znamená

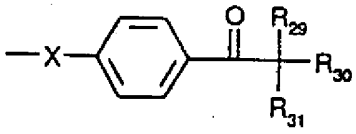
R_{21} atom vodíku, alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu,

Alk alkylenovou skupinu, která obsahuje až do 12 atomů uhlíku,

B dvojmocnou skupinu, která obsahuje dusík,

m nulu nebo číslo jedna a

Pl obecně fotoiniciátorová skupina, zejména fotoiniciátorová skupina obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém

X znamená -O-, -S- nebo $-N(R_{32})-$,

R_{32} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, která obsahuje až do 4 atomů uhlíku,

R_{29} je nižší alkylová skupina, nižší alkoxyskupina, cykloalkylová skupina, heterocyklický kruh nebo alkenylová skupina,

R_{30} představuje hydroxylovou skupinu, nižší alkoxyskupinu, arylovou skupinu nebo $-NR_{33}R_{34}$, kde

20.1.98

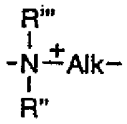
R_{33} a R_{34} znamenají každý nezávisle na sobě nižší alkylovou skupinu nebo kde

R_{33} a R_{34} tvoří dohromady 5-ti nebo 6-ti členný heterocyklický kruh,

R_{31} má nezávisle na R_{29} stejný význam jako R_{29} nebo

R_{29} a R_{31} tvoří dohromady 5-ti nebo 6-ti člennou cykloalkylovou skupinu.

Dvojmocná skupina B, která obsahuje dusík, je například $-NH-CO-(CH_2)_x-$, kde x je číslo od 1 do 6, $-N(R_a)-(CH_2)_y$, kde R_a je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje až do 12 atomů uhlíku a y je číslo od 2 do 6, nebo B může být kvarterní amoniová sůl obecného vzorce VIIa



(VIIa)

ve kterém

R" je atom vodíku, alkylová skupina, -Alk-Pl, -CO-R"", kde

R"" je nižší alkylová skupina, která může být substituovaná skupinou -COOH nebo akrylamidem, nebo znamená nižší alkenylovou skupinu,

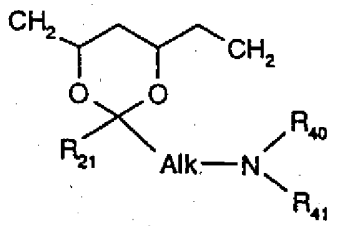
R''' je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, s výhradou, že R" není -COR"", a

zbývající substituenty, jako Alk a Pl, mají shora definovaný význam.

20.1.98

Typická fotoiniciátorová skupina PI obecného vzorce VIII byla již popsána v EP 632 329 (Ciba-Geigy). V tomto spisu uvedená výhodná provedení jsou také provedení, která jsou jako výhodná používaná zde.

Za výhodný je také považován předpolymer modifikovaného polyvinylalkoholu o střední molekulové hmotnosti nejméně přibližně 2000, který na základě počtu hydroxylových skupin obsahuje přibližně 0,5 až přibližně 80 % jednotek obecných vzorců IX, X a XII, IX a X nebo IX a XII



(IX)

kde

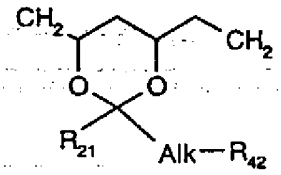
Alk je alkylenová skupina, která obsahuje až do 12 atomů uhlíku,

R_{40} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R_{41} je olefinicky nenasycený, elektrony přitahující, zesíťovatelný zbytek, který obsahuje až do 25 atomů uhlíku, a s výhodou každý má nezávisle na sobě význam definovaný pro zbytek R_2 v obecném vzorci I a

R_{21} je atom vodíku, alkylová skupina nebo cykloalkylová skupina,

20.11.98

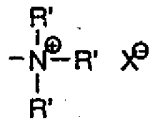


(X)

ve kterém

Alk a R_{21} mají shora definovaný význam,

R_{42} je primární, sekundární nebo terciární aminoskupina nebo kvarterní zbytek obecného vzorce XI

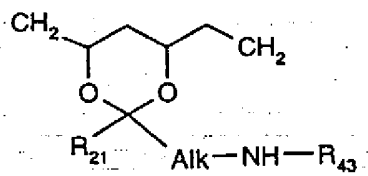


(XI)

kde

každý R´ je nezávisle na ostatních atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, která obsahuje až do 4 atomů uhlíku, a

X^- je anion, zejména halogenid, například fluorid, chlorid, bromid nebo jodid,



(XII)

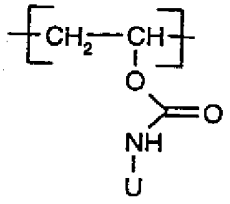
20.11.98

kde

R_{21} a Alk mají shora definovaný význam a

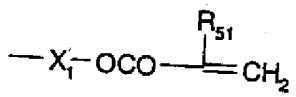
R_{43} je zbytek jednosytné, dvojsytné nebo trojsytné, nasycené nebo nenasycené, alifatické nebo aromatické organické kyseliny nebo sulfokyseliny.

Za výhodný je také považován předpolymer modifikov polyvinylalkoholu o střední molekulové hmotnosti ne přibližně 2000, který na základě počtu hydroxylových sk obsahuje přibližně 0,5 až přibližně 80 % jednotek obecn vzorců XIII a XIV, XIII a XV nebo XIII, XIV a XV



(XIII)

kde

U je zbytek obecného vzorce  nebo

$-Y-NHCOO-Z-O-CH=CH_2$, kde

X_1 je alkylenová skupina, která obsahuje 2 až 12 atomů uhlíku a zejména 2 až 6 atomů uhlíku,

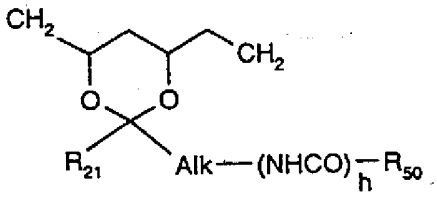
R_{51} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, která obsahuje až do 4 atomů uhlíku,

Y je dvojmocný zbytek, který obsahuje 7 až 12 atomů

20.1.98

uhlíku a je zejména cykloalifatický nebo aromatický zbytek a

Z je alkylenová skupina, která obsahuje 2 až 12 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku,



(XIV)

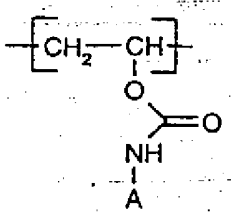
kde

Alk je alkylenová skupina,

h je nula nebo číslo 1,

R_{21} je atom vodíku, alkylová skupina nebo cykloalkylová skupina a

R_{50} je jednomocná organická skupina, která obsahuje 1 až 18 atomů uhlíku, a zvláště alkylová, cykloalkylová, arylová nebo heterocyklická skupina,



(XV)

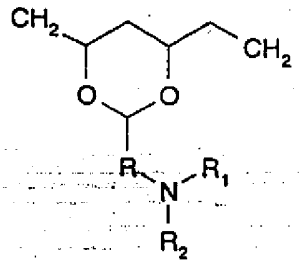
20.11.98

kde

A je jednomocný organický zbytek, který obsahuje 1 až 18 atomů uhlíku, a zvláště arylová skupina, alkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo heterocyklická skupina.

Jak již bylo uvedeno na začátku, polyvinylalkoholy, použité dosud a nadále, mohou obsahovat také malá množství, typicky až do 20 % hmotnostních, s výhodou až do 5 % hmotnostních, kopolymerních jednotek ethylenu, propylenu, akrylamidu, methakrylamidu, dimethylakrylamidu, hydroxyethylmethakrylamidu, methylmethakrylátu, methylakrylátu, ethylakrylátu, vinylpyrrolidonu, hydroxyethylakrylátu, allylalkoholu, styrenu nebo podobných běžně používaných komonomerů.

Materiál, kterému se dává silně přednost, je například předpolymer, který je derivátem polyvinyklalkoholu o střední molekulové hmotnosti nejméně přibližně 2000, který na základě počtu hydroxylových skupin PVA obsahuje přibližně 0,5 až přibližně 80 %, zejména přibližně od 1 přibližně do 15 % jednotek obecného vzorce I



(I)

kde

R je nižší alkylenová skupina, která obsahuje až do 8 atomů uhlíku,

20.1.98

R_1 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina a

R_2 je olefinicky nenasycený acylový zbytek obecného vzorce R_3--CO-, ve kterém

R_3 je olefinicky nenasycený kopolymerizovatelný zbytek, který obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku.

Olefinicky nenasycený kopolymerizovatelný zbytek R_2, který obsahuje 2 až 24 atomy uhlíku, je alkenyl a s výhodou nižší alkenyl, přičemž skupina -CO-R_3 je zejména acylový zbytek akrylové nebo methakrylové kyseliny.

V souvislosti s vynálezem, pokud není definováno jinak, "nižší" týkající se zbytků a sloučenin znamená zejména zbytky nebo sloučeniny, které obsahují až do 8 atomů uhlíku, s výhodou až do 6 a zejména až do 4 atomů uhlíku.

Alkylová skupina obsahuje až do 20 atomů uhlíku a může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Vhodné příklady zahrnují decylovou skupinu, oktylovou skupinu, hexylovou skupinu, pentylovou skupinu, neopentylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, propylovou skupinu, ethylovou skupinu a methylovou skupinu.

Nižší alkylová skupina obsahuje zejména až do 8 atomů uhlíku, s výhodou až do 6 a zejména až do 4 atomů uhlíku a je to například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, terc.butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, isohexylová skupina nebo oktylová skupina.

Alkanoát obsahuje až do 20 atomů uhlíku a je to zbytek alkankarboxylové kyseliny s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

20.1.98

Alkanoát je například dodekanoát, butyrát nebo acetát.

Nižší alkanoát obsahuje zejména až do 8 atomů uhlíku, s výhodou až do 6 a zvláště až do 4 atomů uhlíku a je to například butyrát, propionát nebo acetát.

Alkylenová skupina obsahuje až do 20 atomů uhlíku a může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Jako vhodné příklady je možno jmenovat decylenovou skupinu, oktylenovou skupinu, hexylenovou skupinu, pentylenovou skupinu, butylenovou skupinu, propylenovou skupinu, ethylenovou skupinu, methylenovou skupinu, 2-propylenovou skupinu, 2-butylenovou skupinu a 3-pentylenovou skupinu.

Nižší alkylenová skupina je alkylenová skupina, která obsahuje až do 8 a s výhodou až do 6 a zejména až do 4 atomů uhlíku. Jako příklady nižších alkylenových skupin je možno jmenovat zejména propylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo methylenovou skupinu.

Alkenylová skupina je alkenylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a je to například undecylová skupina nebo dodecylová skupina.

Niší alkenylová skupina je alkenylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 2 až 8 atomů uhlíku, s výhodou 2 až 6 atomů uhlíku a zejména 2 až 4 atomy uhlíku. Jako příklady alkenylových skupin je možno jmenovat vinylovou skupinu, allylovou skupinu, 1-propen-2-ylovou skupinu, 1-buten-2- nebo -3- nebo -4-ylovou skupinu, 2-buten-3-ylovou skupinu a izomery pentenylové skupiny, hexenylové skupiny a oktenylové skupiny.

Alkoxyskupina obsahuje až do 20 atomů uhlíku a je to například nonyloxyskupina nebo oktyloxyskupina.

Nižší alkoxyskupina obsahuje až do 8 atomů uhlíku, s výhodou až do 6 a zejména až do 4 atomů uhlíku a je to například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, butoxyskupina nebo terc.butoxyskupina.

Nasycená dvojmocná cykloalifatická skupina obsahuje až do 20 atomů uhlíku, s výhodou až do 12 atomů uhlíku a je to s výhodou cykloalkylenová skupina, například cyklohexylenová skupina nebo cyklohexylen-nižší alkylenová skupina, například cyklohexylenmethylenová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jednou nebo více nižšími alkylovými skupinami, například methylovými skupinami, jako například trimethylcyklohexylenmethylenová skupina, například dvojmocný isoforonový zbytek.

Arylenová skupina obsahuje až do 24 atomů uhlíku, s výhodou až do 18 atomů uhlíku a pokud není jinak definováno, je to s výhodou fenylenová skupina nebo naftylenová skupina nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou nebo nižší alkoxyskupinou, zejména 1,3-fenylenová skupina, 1,4-fenylenová skupina nebo methyl-1,4-fenylenová skupina, 1,5-naftylenová skupina nebo 1,8-naftylenová skupina.

Arylová skupina obsahuje až do 24 atomů uhlíku a s výhodou až do 18 atomů uhlíku a je to karbocyklická aromatická sloučenina, která může být substituována nižší alkylovou skupinou nebo nižší alkoxyskupinou. Jako příklady je možno jmenovat fenylovou skupinu, tolylovou skupinu, xylylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, terc.butoxyfenylovou skupinu, naftylovou skupinu a fenanthrylovou skupinu.

Arylenovou jednotkou alkylenarylové skupiny nebo arylenalkylenové skupiny je s výhodou fenylenová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou nebo nižší alkoxyskupinou, a její alkylenovou jednotkou je s výhodou nižší alkylenová skupina, jako methylenová skupina

nebo ethylenová skupina, zejména methylenová skupina. S výhodou jsou těmito zbytky fenylenmethylenový zbytek nebo methylenfenylenový zbytek.

Arylenalkylenarylenovou skupinou je s výhodou fenylen-nižší alkylen-fenylenová skupina, která obsahuje až do 8 atomů uhlíku a zejména až do 6 a s výhodou až do 4 atomů uhlíku v alkylenové jednotce, například fenylenethylenfenylen nebo fenylenmethylenfenylen.

V kontextu tohoto vynálezu má aryl-nižší alkylová skupina až do 30, s výhodou až do 24 a zejména až do 18 atomů uhlíku a je to nižší alkylová skupina substitovaná arylovou skupinou. Jako příklady aryl-nižší alkylové skupiny je možno jmenovat benzylovou skupinu, xylylmethylovou skupinu, tolylethylovou skupinu, fenylbutylovou skupinu, terc.butoxyfenylmethylovou skupinu, naftylpropylovou skupinu, methoxyfenylmethylovou skupinu a fenylhexylovou skupinu.

Cykloalkylová skupina obsahuje s výhodou až do 12 atomů uhlíku a je to například cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina, methylcyklohexylová skupina, 1,3-dimethylcyklohexylová skupina, 1-methyl-4-isopropylcyklohexylová skupina, 1,2-dimethylcyklopentylová skupina nebo cyklooktylová skupina.

Heterocyklická skupina obsahuje s výhodou až do 12 atomů uhlíku a je to zejména 5-ti nebo 6-ti členný karbocyklický kruh, který je substituován například jedním nebo několika heteroatomy následujícího druhu: -S-, -O-, -N= nebo -NH-. Jako typické příklady je možno uvést furan, thiofen, pyrrol, pyrrolidin, pyroglutamovou kyselinu, maleimid, kumarin, kumaron, indol, oxazol, isoxazol, thiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pyran, pyridin, thiopyran, chinolin a uracil.

20.1.98

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží k bližší ilustraci vynálezu, aniž by jakkoliv omezovaly rozsah vynálezu. Teploty, pokud nejsou specifikovány jinak, jsou uvedeny ve stupních Celsia. Výraz "fyziologický roztok", pokud není uvedeno něco jiného, označuje přibližně 0,9% (hmotnostně) roztok chloridu sodného ve vodě, který je pufrován do výhodného fyziologického rozmezí pH, což je pH 6,8 až 7,6.

Příklad 1

Hydrolýza polyvinylalkoholových hydrogelových čoček o různém obsahu acetátu v bazických roztocích o různé koncentraci hydrogenfosfátu

Z vodného předpolymerního roztoku předpolymeru obecného vzorce I, ve kterém R_1 je atom vodíku a R_2 je R_3-CO-, který byl získán analogicky s příkladem 15(i) z EP 641 806, přičemž parametry byly zvoleny následovně (viz též tabulka 1):
obsah sušiny 30 % hmotnostních, obsahující x % acetátových skupin (na bázi opakujících se jednotek) a y mmol/g akrylamidových skupin (odpovídajících zbytku R_2 v obecném vzorci I), kontaktní čočky se vyrábějí podle příkladu 15 z EP 641 806 fotochemickým zesítěním ve formách z křemenného skla za použití středotlaké rtuťové lampy. Kontaktní čočky se autoklávují v 0,5 ml roztoku Na_2HPO_4 (z mmol/l Na_2HPO_4) po dobu 45 minut při 122 °C v obvyklém polypropylenovém obalu s hliníkovou těsnicí fólií. Po autoklávování se stanoví průměr a poloměr zakřivení (základní křivka) kontaktní čočky a také hodnota pH a osmolarita autoklávovacího roztoku. Kontaktní čočky se podrobí zrychlenému testu na skladovatelnost jeden týden při 80 °C. Průměr a poloměr zakřivení (základní křivka) kontaktní čočky a hodnota pH a osmolarita autoklávovacího roztoku se pak znovu zjistí.

20.1.98

Ve srovnání s tím (č.9) se kontaktní čočky zcela hydrolyzují v 0,5 ml 1N vodného roztoku NaOH při 121 °C po dobu 20 minut. Množství odstraněného acetátu se stanoví zpětnou titrací roztoku NaOH. Zjištěné množství acetátu ukazuje na hydrolýzu přesahující 90 %. V tomto případě se také stanoví průměr a poloměr zakřivení (základní křivka) kontaktní čočky.

Jako další srovnání se kontaktní čočky autoklávují v 0,5 ml obvyklého fyziologického roztoku (č. 10) a v 5,0 ml obvyklého fyziologického roztoku (č. 11) a pak se podrobí zrychlenému testu na skladovatelnost 1 týden při 80 °C.

Výsledky v tabulce 1 (č.1 až č.9) ukazují, že čočky jsou stabilní při skladování. Srovnání mezi č.8 a č.9 ukazuje, že při identickém obsahu akrylamidu a acetátu změny v geometrii, k nimž dochází při hydrolýze podle vynálezu a při úplné hydrolýze, jsou přibližně stejně veliké (0,20 mm v průměru až 0,24 mm v průměru). Problém stability při skladování je demonstrován v č. 10 a č. 11. Při malých objemech skladovacího roztoku (č. 10) je výrazné snížení hodnoty pH, zatímco při velkých objemech skladovacího roztoku (č. 11) dochází k výrazným změnám v geometrii kontaktních čoček při skladování.

Podle normy ISO činí povolené odchylky v geometrii pro kontaktní čočky +/- 0,20 mm (průměr, základní křivka). Fyziologické rozmezí pro skladovací roztoky je od pH 6,8 do 7,8 a od 280 do 400 mosmol/kg. Změny v geometrii, k nimž dochází jako výsledek skladování jsou, jak je ukázáno v tabulce 1, č. 1 až č. 9, ve všech případech menší než maximální změny v geometrii povolená podle normy ISO.

Tabulka 1

Hydrolýza polyvinylalkoholových hydrogelových čoček o různém obsahu acetátu v bazických roztocích

číslo testu		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
x mol % acetátu		10	7	5	3	7	7	7	15	15	15	15
y mmol/g akrylamidu		0,46	0,48	0,45	0,47	0,51	0,48	0,48	0,52	0,52	0,52	0,52
z mmol/l Na_2HPO_4		135	135	135	135	135	100 e)	80 b)	370	1N NaOH	fyziologický roztok c)	fyziologický roztok d)
průměr	před autoklávováním	14,30	14,11	----	14,11	----	14,15	14,10	13,90	13,85	----	----
	po autoklávování	14,05	13,93	14,10	14,01	13,97	----	13,97	13,70	13,61	13,97	13,90
	po skladování a)	13,98	13,9	14,10	14,03	13,87	13,9	13,9	13,61	----	13,89	13,63
základní křivka	před autoklávováním	8,42	8,28	----	8,3	----	8,43	8,32	8,33	8,30	----	----
	po autoklávování	8,28	8,24	8,50	8,24	8,46	----	8,25	8,30	8,13	8,36	8,20
	po skladování	8,22	8,15	8,40	8,29	8,35	8,17	8,17	8,13	----	8,29	8,07
pH	po autoklávování	7,6	7,6	7,8	7,9	7,5	7,4	7,3	----	----	7,1	7,1
	po skladování	7,5	7,5	7,7	7,9	7,5	7,3	7,2	----	----	5,9	6,9
osmolarita	po autoklávování	327	327	327	320	327	264	301	----	----	297	288
	po skladování	335	360	333	336	340	290	327	----	----	318	304

20.11.98

Legenda k tabulce 1:

a) skladování: 1 týden při 80 °C
b) kromě toho 49,8 mmol/l NaCl
c) 0,5 ml fyziologického roztoku o složení: 132,6 mmol/l NaCl, 17,1 mmol/l Na_2HPO_4, 5,4 mmol/l NaH_2PO_4
d) 5,0 ml fyziologického roztoku o složení jako c)
e) bez přídavku NaCl, proto poněkud nižší osmolarita po autoklávování

Příklad 2

Hydrolýza polyvinylalkoholových hydrogelů obsahujících různá množství zesíťujících činidel

Analogicky s příkladem 1 se kontaktní čočky vyrábějí fotochemickým zesítěním ve formách z křemenného skla za použití středotlaké rtuťové lampy z vodných roztoků předpolymeru (obsah sušiny 30 % hmotnostních), který obsahuje 10 mol % acetátových skupin na základě opakujících se jednotek a 0,46 nebo 0,52 mmol/g akrylamidových skupin. Kontaktní čočky se autoklávují v roztoku 0,5 ml Na_2HPO_4 (135 mmol/l Na_2HPO_4) po dobu 45 minut při 122 °C v obvyklém polypropylenovém obalu, obsahujícím hliníkovou těsnicí fólii. Po autoklávování se zjistí průměr a poloměr zakřivení (základní křivka) kontaktní čočky a také hodnota pH a osmolarita autoklávovacího roztoku. Kontaktní čočky se podrobí zrychlenému testu na skladovatelnost při 80 °C (1 týden). Znovu se zjistí průměr a poloměr zakřivení (základní křivka) kontaktní čočky a také hodnota pH a osmolarita autoklávovacího roztoku.

Výsledky v tabulce 2 prokazují, že kontaktní čočky jsou stabilní při skladování, protože změny v geometrii, ke kterým dochází při skladování, jsou ve všech případech menší než maximální změny v geometrii povolené podle normy ISO.

20.11.96

Tabulka 2

Hydrolýza polyvinylalkoholových kontaktních čoček obsahujících různá množství zesíťujících činidel

acetát	[mol%]	10	10
akrylamid	[mmol/g]	0,46	0,52
Na_2HPO_4	[mmol/l]	135	135
průměr	před autoklávováním	14,30	---
	po autoklávování	14,05	13,95
	po skladování	13,98	13,85
základní křivka	před autoklávováním	8,42	---
	po autoklávování	8,28	8,42
	po skladování	8,22	8,32
pH	po autoklávování	7,6	7,4
	po skladování	7,5	7,2
osmolarita	po autoklávování	327	335
	po skladování	335	367

20.11.98

Příklad 3

Hydrolýza polyvinylalkoholových kontaktních čoček v primárním obalu

Test na stabilitu při skladování při zvýšených teplotách

Kontaktní čočky se vyrobí analogicky s příkladem 1 fotochemickým zesítěním ve formách z křemenného skla použitím středotlaké rtutové lampy z vodných roztoků předpolymeru (obsah sušiny 30 % hmotnostních) obsahujícího 7,5 % hmotnostních acetátových skupin na bázi opakujících se jednotek a 0,48 mmol/g akrylamidových skupin. Kontaktní čočky se autoklávují 45 minut při 122 °C v 0,65 ml roztoku Na_2HPO_4 (80 mmol/l Na_2HPO_4 a 0,49 mmol/g NaCl) v obvyklém polypropylenovém obalu obsahujícím hliníkovou těsnicí fólii. Po tepelném zpracování v autoklávu se zjistí průměr a poloměr zakřivení (základní křivka) kontaktních čoček a také hodnota pH a osmolarita autoklávovacího roztoku. Kontaktní čočky se podrobí zrychleným testům na skladovatelnost při 80 °C (1 týden), při 65 °C (10 týdnů) a při 45 °C (12 týdnů). Během skladování se zjistí poloměr a průměr zakřivení (základní křivka) kontaktní čočky a také hodnota pH a osmolarita autoklávovacího roztoku. Výsledky v tabulce 3 ukazují, že kontaktní čočky jsou stabilní při skladování, protože změny v geometrii, ke kterým dochází při skladování, jsou ve všech případech menší nežli maximální změny v geometrii povolené normou ISO.

20.1.98

Tabulka 3

Stabilita kontaktních čoček při skladování při 45 °C / 65 °C a 80 °C. Následující hodnoty se týkají: dioptrie: -6 (0,115 mm TC (tloušťka ve středu = thickness in the center) v 0,55 ml fyziologického roztoku s 80 mmol/l hydrogenfosforečnanu sodného

Hodnoty měření	Průměr (mm)	Základní křivka (mm)	Hodnota pH	Osmolarita (mosmol/kg) a)
před autoklávováním (počáteční hodnota)	14,14	8,37	9,2	280
po autoklávování	14,01	8,22	7,2	314
1 týden 80°C	13,90	8,25	7,1	319
2 týdny 65°C	13,91	8,18	7,1	324
4 týdny 65°C	13,91	8,20	7,1	334
6 týdnů 65°C	13,91	8,20	7,1	356
8 týdnů 65°C	13,88	8,13	7,1	358
12 týdnů 65°C	13,98	8,12	7,1	393
4 týdny 45°C	13,94	8,26	7,1	314
8 týdnů 45°C	13,95	8,26	7,1	314
10 týdnů 45°C	14,00	8,25	7,0	326

a) Zvýšení osmolarity při 65 °C jako výsledek ztráty vody polypropylenovým (PP) obalem

20.1.98

Tabulka 3: Pokračování:

Parametry: dioptrie: -0,5 (0,085 mm TC) v 0,65 ml fyziologického roztoku s 80 mmol/l hydrogenfosforečnanu sodného

Hodnoty měření	Průměr [mm]	Základní křivka (mm)	Hodnota pH	Osmolarita [mosmol/kg] a)
před autoklávováním (počáteční hodnota)	14,13	8,35	9,2	280
po autoklávování	13,98	8,26	7,5	302
1 týden 80°C	13,93	8,20	7,3	324
2 týdny 65°C	13,90	8,20	7,4	313
4 týdny 65°C	13,90	8,24	7,4	344
6 týdnů 65°C	13,90	8,20	7,4	356
8 týdnů 65°C	13,89	8,14	7,4	350
12 týdnů 65°C	13,98	8,20	7,4	357
4 týdny 45°C	14,00	8,30	7,3	309
8 týdnů 45°C	13,95	8,20	7,4	305
12 týdnů 45°C	13,98	8,22	7,3	308

a) Zvýšení osmolarity při 65 °C jako výsledek ztráty vody polypropylenovým (PP) obalem

20.11.98

Příklad 4

Hydrolýza polyvinylalkoholových hydrogelů. Srovnání mechanických vlastností před a po hydrolýze

Analogicky s příkladem 1 byly vyrobeny malé planární kotouče fotochemickým zesítěním ve formách z křemenného skla použitím středotlaké rtuťové lampy z vodných roztoků předpolymeru (obsah sušiny 30 % hmotnostních) obsahujícího 7,5 mol% acetátových skupin (na bázi opakujících se jednotek) a 0,48 mmol/g akrylamidových skupin. Byl stanoven Youngův modul a modul napětí v tlaku některých z planárních kotoučů. Zbývající kotouče se zpracují tepelně v autoklávu v 0,65 ml roztoku Na_2HPO_4 (80 mmol/l Na_2HPO_4 a 49,8 mmol/l NaCl) po dobu 45 minut při 122 °C. Po tepelném zpracování v autoklávu se stanoví Youngův modul a modul pružnosti v tlaku. Změny v modulu pružnosti v tlaku a v Youngově modelu před a po hydrolýze nejsou statisticky významné.

Tabulka 4

Hydrolýza polyvinylalkoholových hydrogelů obsahujících 0,48 mmol/g akrylamidu a 7,5 mol% acetátu. Srovnání mechanických vlastností před a po hydrolýze

	Youngův modul		Prodloužení při přetržení		Modul pružnosti v v tlaku		tan delta (faktor ztráty)
					1 Hz		1 Hz
	[MPa]	Std a)	[%]	Std a)	[MPa]	Std a)	
před hydrolýzou	0,62	0,02	88,4	8,4	0,385	0,015	0,33
po hydrolýze	0,58	0,02	80,5	4,7	0,36	0,01	0,32

a) STd = standardní odchylka

P Ř E D M Ě T P A T E N T U

1. Způsob přípravy hydrogelových výlisků stabilních při skladování, zejména kontaktních čoček, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sestává z následujících stupňů:
a) přenesení hydrogelového výlisku, který obsahuje hydrolyticky odstranitelné postranní skupiny, do kontejneru,
b) naplnění kontejneru obsahujícího hydrogelový výlisek roztokem bazického pufru,
c) uzavření kontejneru a
e) autoklávování kontejneru obsahujícího hydrogelový výlisek a roztok bazického pufru při teplotě nejméně 100 °C, přičemž se během autoklávování hydrolyticky odstranitelné postranní skupiny v podstatě úplně odstraní, obsah kontejneru se sterilizuje a roztok bazického pufru se přemění na fyziologicky přijatelný vodný roztok, který je v podstatě izotonický a pH kompatibilní se slznou kapalinou lidského oka.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hydrogelový výlisek je odvozen od polyvinylalkoholu.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hydrogelový výlisek je odvozen od ve vodě rozpustného a zesíťovatelného polyvinylalkoholového předpolymeru.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kontejnerem je obal, zejména polypropylenový obal obsahující hliníkovou těsnicí fólii.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztok bazického pufru obsahuje jako základní komponentu monohydrogenfosforečnan, fosforečnan, boritan nebo uhličitan.

20.1.98

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztok bazického pufru obsahuje jako základní komponentu monohydrogenfosforečnan nebo/a fosforečnan.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že počáteční hodnota pH roztoku bazického pufru je v rozmezí od pH 8 do pH 12, s výhodou v rozmezí od pH 8,5 do 11 a zejména v rozmezí od pH 9 do 10.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že teplotní rozmezí, ve kterém se provádí autoklávování, je v rozmezí od 101 do 150 °C, s výhodou v rozmezí od 110 do 130 °C a zejména v rozmezí od 115 do 125 °C.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že doba, po kterou se provádí autoklávování, je v rozmezí přibližně od 5 minut přibližně do 18 hodin, s výhodou v rozmezí přibližně od 15 minut přibližně do 8 hodin a zejména v rozmezí přibližně od 20 minut přibližně do 120 minut.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hydrolyticky odstranitelné postranní skupiny, které se odstraní při autoklávování, netvoří žádné toxické produkty.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že netoxické postranní skupiny v tom smyslu, že mají vynikající kompatibilitu s lidským okem a s lidským organismem, jsou zejména acetátové nebo propionátové skupiny nebo jejich směsi.

12. Způsob podle nároku 2 nebo podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polyvinylalkoholová základní struktura použitého předpolymeru obsahuje ještě

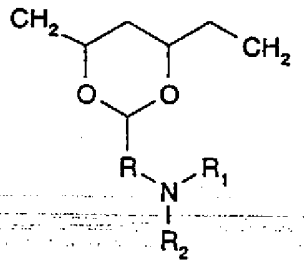
20.1.98

množství postranních skupin, které jsou odvozeny od 0,8 do 15 mol% a s výhodou od 2 do 10 mol% a zejména od 5 do 10 mol% polyvinylacetátu, polyvinylpropionátu nebo/a jejich směsí.

13. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že po autoklávovacím stupni je osmolarita v rozmezí přibližně od 220 přibližně do 450 mosmol, s výhodou přibližně v rozmezí od 250 přibližně do 400 mosmol a zejména v rozmezí přibližně od 280 přibližně do 400 mosmol.

14. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hodnota pH je po autoklávovacím stupni v rozmezí přibližně od pH 6 do pH 8 a zejména přibližně od pH 6,8 do pH 7,6.

15. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že předpolymer je modifikovaný polyvinylalkohol o střední molekulové hmotnosti nejméně přibližně 2000, který na bázi počtu hydroxylových skupin polyvinylalkoholu obsahuje přibližně od 0,5 přibližně do 80 % jednotek obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R je nižší alkylenová skupina, která obsahuje až do 8 atomů uhlíku,

20.11.98

R_1 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina a

R_2 je olefinicky nenasycený, elektrony přitahující, kopolymerizovatelný zbytek, který obsahuje s výhodou až do 25 atomů uhlíku.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R_2 je olefinicky nenasycený acylový zbytek obecného vzoprce R_3-CO, ve kterém R_3 je olefinicky nenasycený kopolymerizovatelný zbytek, který obsahuje 2 až 24 atomů uhlíku, s výhodou 2 až 8 atomů uhlíku nebo zvláště 2 až 4 atomy uhlíku.

17. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R_2 je zbytek obecného vzorce II

$$—CO—NH—(R_4\text{-}NH\text{-}COO)_q—R_5—OCO\text{-}R_3 \qquad (II)$$

ve kterém

q je nula nebo jedna a

R_4 a R_5 jsou každý nezávisle na sobě nižší alkylenová skupina, která obsahuje 2 až 8 atomů uhlíku, arylenová skupina, která obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku, nasycená dvojmocná cykloalifatická skupina, která obsahuje 6 až 10 atomů uhlíku, arylenalkylenová skupina nebo alkylenarylenová skupina, která obsahuje 7 až 14 atomů uhlíku nebo arylenalkylenarylenová skupina, která obsahuje 13 až 16 atomů uhlíku a kde

R_3 je olefinicky nenasycený kopolymerizovatelný zbytek, který obsahuje 2 až 24 atomů uhlíku, s výhodou 2 až 8 atomů uhlíku nebo zvláště 2 až 4 atomy uhlíku.

20.1.98

18. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se hydrolýza provádí v primárním obalu hydrogelového výlisku, přičemž se hydrogelový výlisek současně sterilizuje a získá se fyziologicky přijatelná koncentrace soli.

19. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že mechanické vlastnosti výlisku zůstávají po autoklávování v podstatě nezměněné.

20. Výlisek na bázi polyvinylalkoholu a který je možno získat způsobem podle nároku 1.

21. Výlisek podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že výliskem je kontaktní čočka.

22. Použití způsobu podle nároku 1 při přípravě hydrogelového výlisku, zejména kontaktní čočky,

23. Obal podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obal je polypropylenový obal s hliníkovou těsnicí fólií, který obsahuje sterilizovaný výlisek ve vodném roztoku pro přímé použití, který je izotonický a pH kompatibilní se slznou kapalinou lidského oka.

24. Obal podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m ; že výliskem je kontaktní čočka.

Zastupuje