(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 942483 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 942483

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C08F226/06
B29D 11/00
A61F 2/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.09.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.05.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.06.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **24.09.1993 PCT/US1993/009121**

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

28.09.1992 US 951775 23.07.1993 US 096932

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Kabi Pharmacia Ophthalmics Inc.,** 605 East Huntington Drive, Monrovia Cal. 91016, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Wang, Yading,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Zhou, Stephen W.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •**Richards, Thomas P.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •**Liao, Xiugao,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Korkean taitekertoimen omaavat hydrogeelit ja niiden käyttö
Hydrogeler med högt brytningsindex och deras användning

Suuren taitekertoimen omaavat hydrogeelit ja niiden käyttöjä. - Hydrogeler med hög brytningsindex och deras användningar.

Keksinnön tausta

Tämä patenttihakemus on jatkohakemus US-patenttihakemukselle 07/951,775, jätetty 28. syyskuuta 1992.

Keksinnön ala

Tämä keksintö koskee yleisesti hydrogeelejä. Yhdessä erityisemmistä näkökannoistaan keksintö koskee optisesti läpinäkyviä, suuren taitekertoimen omaavia hydrogeelejä, jotka ovat käyttökelpoisia tuotteiden kuten linssien valmistukseen, erityisesti silmänsisäisten linssien, jotka sopivat istutettavaksi pienen avanteen kirurgiaa käyttäen. Erityisemmin tämä keksintö koskee silmänsisäisiä hydrogeelilinssejä ja menetelmiä niiden muodon muuttamiseksi dehydratoidussa tilassa kokoon, joka on riittävästi pienentynyt niiden avanneistutusta varten harmaakaihileikkauksen jälkeen. Kirurgisen istutuksen jälkeen deformoituneet linssit hydratoituvat silmän ympäristössä täysikokoisiksi linsseiksi.

Liittyvän alan kuvaus

1940-luvulta lähtien on käytetty silmänsisäisten linssien muodossa olevia optisia laitteita korvaamaan luonnollisen fysiologisen kiteisen okulaarilinssin ihmisillä ja muilla nisäkkäillä. Tyypillisesti silmänsisäinen linssi istutetaan silmän ympäristöön välittömästi sen jälkeen kun harmaakaihin muodostumisella tai vauriolla samentunut tai muuten vaurioitunut luonnollinen linssi on poistettu kirurgisesti. Vuosikymmenien ajan yleisimmin käytettyjä materiaaleja silmänsisäisten linssien muodostukseen olivat akrylaatit tai metakrylaatit ja erityisesti polymetyylimetakrylaattia, jäykkää, lasimaista polymeeriä.

Läheisemmässä menneisyydessä kehitetyt kirurgiset tekniikat ja parantunut instrumentointi ovat tehneet mahdolliseksi poistaa samean tai vaurioituneen luonnollisen linssin niin piekokoisten kuin 2 - 3-mm avanteiden kautta. Tämä on on voimakas vastakohta aikaisemmille menetelmille, joihin liittyi jopa 9 tai 10 mm pitkien avanteiden muodostaminen luonnollisen linssin poistamiseksi ja silmänsisäisen linssin asettamiseksi. Koska pienen avanteen kirurgia on potilaille paljon vähemmän vaurioita tuottavaa ja vähentää komplikaatioita ja lyhentää paranemisaikaa, tästä tekniikasta on tullut suosittu menetelmä suuressa joukossa silmäleikkauksia.

Koska täysikokoisten silmänsisäisten linssien halkaisijat ovat alueella 8 - 13 mm, paljon yli 2 - 3-mm avannekoon, eivät jäykät polymetyylimetakrylaattistandardilinssit sovellu suoraan istutukseen pienempikokoisten avanteiden kautta. Siten on kehitetty joukko erilaisia silmänsisäisiä linssisuunnitteluja ja -materiaaleja pienikokoisen avanteen vaativien kirurgiatekniikoiden yhteydessä käytettäväksi. Eräässä lähestymistavassa käytetään konseptia, jossa linssit valmistetaan elastomeerimateriaaleista silikoneista ja lämpömuovautuvista polymeereistä. Ennen elastomeerilinssin kirurgista asennusta kirurgi pyörittaa rullalle tai laskostaa linssin niin, että sen koko pienenee pienemmän avanteen kautta silmään kulkemista varten. Silmään sijoitettuna linssin laskostus tai rulla avautuu, jolloin linssi tulee täyteen kokoonsa.

Eräs näihin elastomeerilinsseihin liittyvä ongelma on mahdollisuus, että linssiä laskostettaessa tai rullalle pyöritettäessä voi tapahtua pysyvän deformaation tai ryppyjen muodostumista. Tämä on huolena erityisesti linssin optisen vyöhykkeen keskustassa, jossa suurin rullallepyöritys- tai laskostusdeformaatio tapahtuu.

US-patenttijulkaisussa 4731079 ehdotetaan erästä toista lähestymistapaa pienen avanteen sisälmänsisäisen linssin aikaansaamiseen. Tässä viitteessä kuvataan silmänsisäinen linssi, joka

on muodostettu polymeeristä, jonka pehmenemis(-, tai lasi)piste on alle 42 °C ja edullisesti suunnilleen kehonlämpötila. Linssi voidaan kuumentaa pehmenemispisteensä yläpuolelle ja muuttaa sen muotoa puristamalla tai venyttämällä ainakin yhden dimension pienentämiseksi. Sitten jäähdytettäessä linssin lämpötilaan, joka on oleellisesti sen pehmenemislämpötilaa alhaisempi, linssi pysyy deformoidussa muodossa kunnes sitä lämmitetään. Silmäkirurgit voivat istuttaa deformoidun linssin, ja linssin lämmetessä kehonlämpötilaan se palautuu alkuperäiseen muotoonsa.

Eräs merkittävä ongelma näillä silmänsisäisillä linsseillä on linssien valmistukseen käytettävissä olevien polymeerien rajallinen lukumäärä. Polymetyylimetakrylaatin lasipiste on yli 100 °C, ja eikä sitä siten voida käyttää näiden linssien muodostamiseen. Useimmilla akrylaateilla ja metakrylaateilla on samalla lailla korkeat lasipisteet. Vaikka linssien formulointi pehmittimen kanssa alentaa lasipistetta, eivät useimmat kirurgit yleensä hyväksy pehmittimien läsnäoloa silmänsisäisissä linsseissä mahdollisisten uuttoutumisongelmien vuoksi. Vaihtoehtoisesti vesi on sopivaa pehmitintä. Polymeereissä voidaan kuitenkin käyttää vain pieniä vesimääriä, tyypillisesti alle 10 %, lasipisteen säätämiseksi sopivalle alueelle. Siten tyypilliset hydrogeelit, joissa on paljon suuremmat vesimäärät, eivät sovellu deformoitavien linssien valmistukseen.

Eräs lisähaitta tällä ehdotetulla pienen avanteen silmänsisäisellä linssillä on lisääntynyt kirurgisen kompleksisuuden aste, joka vaaditaan linssin deformoimiseen pienen avanteen muotoonsa. US-patenttijulkaisussa 4731079 kuvataan linssien olevan pakattuna muotoon, joka vaatii istuttavaa kirurgia lämmittämään, deformoimaan ja jäähdyttämään linssin välittömästi ennen sen istuttamista. Tämä menettelytapa on huomattavasti monimutkaisempi kuin perinteiset linssinistutustekniikat.

Erääseen toiseen ehdotettuun lähestymistapaan pienen avanteen linssinistutukseen liittyy sisälmänsisäisten hydrogeelilinssien

istuttaminen niiden pienimmässä dehydratoidussa tilassa. Kun istutettu dehydratoitu linssi on varmistettu silmän sisälle, se kuvauksen mukaan hydratoituu ja turpoaa silmän vesipitoisessa ympäristössä. Eräs tähän lähestymistapaan liittyvä merkittävä ongelma on suuri turpoamismäärä, joka vaaditaan tehokkaan linssihalkaisijan tuottamiseen. Jotta linssi turpoaisi täysin halkaisijasta noin 3 mm noin 6 mm:iin linssin on turvottava tilavuutensa perusteella 8-kertaisesti. Tämä merkitsee linssiä, jossa on 85 % vettä. Suuremmilla täysikokoisilla silmänsisäisillä linsseillä turpoamistilavuus on paljon suurempi. Koska useimmat hydrogeelit ovat rakenteellisesti hyvin heikkoja näissä suurissa vesipitoisuuksissa, monet kirurgit istuttavat niitä vastahakoisesti. Näillä suuren vesipitoisuuden hydrogeeleillä on myös hyvin alhaiset taitekertoimet, n_D^{20} noin 1,36 ja sopivien valontaittotehojen saavuttamiseksi hydrogeelilinssin optisen osuuden on oltava paksumpi. Tuloksena dehydratoitu silmänsisäinen hydrogeelilinssi, joka sopii toivottavan pienen avanteen läpi, ei turpoa riittävän suureen hydratoituun kokoon toimiakseen tehokkaasti silmänsisäisenä linssinä. Tämä ongelma on yhdistynyt, mikäli halutaan suurempia täysikokoisia silmänsisäisiä linssejä, joiden optiset halkaisijat ovat yli 6 mm. Riittävän optisen halkaisijan omaavan hydratoidun linssin tuottamiseksi dehydratoidun hydrogeelilinssin on oltava suurempi kuin pienen avanteen istutusmenettelytapaa varten on toivottavaa.

Vaihtoehtoisesti US-patenttijulkaisussa 4919662 ehdotetaan silmänsisäisten hydrogeelilinssien rullakiertoa tai laskostusta elastisessa hydratoidussa muodossaan, ja sitten linssien dehydratoimista alhaisemmissa lämpötiloissa rullatun tai laskostetun linssimuodon vakiinnuttamiseksi pienen avanteen istutukseen sopivaan kokoon. Istutettuina nämä linssit hydratoituvat ja turpoavat alkuperäiseen linssimuotoon. Tällä menetelmällä on haittana, että se vaatii täysin hydratoitujen linssien käsittelyä muodonmuuttamisprosessin aikana.

Epäonneksi hydratoiduilla linsseillä on suhteellisen alhaiset

vetolujuudet, ja linssien käsittely aiheuttaa usein repeämisvauriota.

US-patenttijulkaisussa 4813954 kuvataan laajenevat silmänsisäiset hydrogeelilinssit, jotka on muodostettu deformoimalla ja dehydratoimalla silmänsisäiset hydrogeelilinssit samanaikaisesti ennen linssien istuttamista dehydratoidussa tilassaan. Tälle käsittelylle alistettut linssit turpoavat noin 180 %:iin pienennetystä koostaan. Esimerkiksi linssit, jotka on deformoitu tai puristettu halkaisijaan 3,2 mm, turpoavat vain noin 5,8 mm:iin. Siten, vaikka aikaansaadaan joitain etuja yksinkertaiseen dehydratoitujen linssien istutukseen verrattuna, eivät US-patenttijulkaisussa 4813954 kuvattu menetelmä ja linssit anna tulokseksi täysikokoisia istutettuja silmänsisäisiä linssejä, joiden halkaisija on yli 8 mm.

Kuten ammattimiehet ymmärtävät, jokainen näistä tekniikan tason mukaisista pienen avanteen linssilähestymistavoista vaatii silmänsisäistä linssiä, jolla on yleensä ympyrämäiset, säteittäisesti ulottuvat laippamaiset kosketuskohdat vastakohtana perinteisille filamenttityyppisille kosketuskohdille. Tämä johtuu siitä, että hydrogeelimateriaalien lujuus ei ole riittävä linssioptiikan staboimiseksi tavanomaisiin filamenttikosketusosamuotoihin muotoiltuina. Siten on toivottavaa käyttää linssiä, jolla on täysikokoinen optiikka, jolloin halkaisijat ovat suuremmat kuin tavanomainen 6 mm, jonka tekniikan alalla tiedetään aikaansaavan linssejä, jotka pysyvät stabiilisti paikoillaan istutuksen jälkeen.

Niinpä keksinnön eräänä kohteena on aikaansaada laajenevia silmänsisäisiä hydrogeelilinssejä, jotka sopivat pienen avanteen istutukseen.

Keksinnön eräänä lisäkohteena on aikaansaada täysikokoisia laajenevia silmänsisäisiä hydrogeelilinssejä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Keksinnön edelleen eräänä kohteena on aikaansaada suuren taitekertoimen omaavia hydrogeelejä, jotka ovat erityisen sopivia linssien kuten pehmeiden piilolasien ja laajenevien silmänsisäisten hydrogeelilinssien valmistuksessa käyttöön.

Keksinnön edelleen eräänä kohteena on aikaansaada menetelmiä pienen avanteen laajenevien, silmänsisäisten hydrogeelilinssien valmistukseen, jotka soveltuvat pakattaviksi ja varastoitaviksi pienennetyssä koossaan.

Keksinnön suoja-ala

Tämä keksintö toteuttaa edellä mainitut kohteet aikaansaamalla hydrogeelejä, jotka ovat optisesti läpinäkyviä ja joilla on suuret taitekertoimet. Tällaisia hydrogeelejä voidaan käyttää laajenevien silmänsisäisten hydrogeelilinssien samoin kuin pehmeiden piilolasien ja muiden tuotteiden valmistukseen. Laajenevat silmänsisäiset hydrogeelilinssit ovat dehydratoidussa muodossaan sopiovan kokoisia pienen avanteen istutukseen. Toisin kuin monet tekniikan tason laajenevat silmänsisäiset hydrogeelilinssit jotka dehydratoituina ja pienen avanteen istutukseen sopivan kokoisina hydratoituvat silmäympäristössä ei-toivottavan pieniin linssikokoihin, tämän keksinnön mukaiset silmänsisäinen linssit hydratoituvat ja turpoavat täysikokoisiksi silmänsisäisiksi linsseiksi.

Yleisesti ottaen keksinnön mukaisiin menetelmiin liittyy dehydratoitujen silmänsisäisten hydrogeelilinssien deformoiminen korotetuissa lämpötiloissa ja sitten deformoitujen linssien jäädyttäminen dehydratoidussa muodossan. Linssien deformoitu muoto säilyy kunnes ne alistetaan olosuhteille, joissa materiaali muuttuu kumimaiseksi tai joustavaksi. Näihin reformointiolosuhteisiin liittyy linssin alistaminen korotetuille lämpötiloille tai linssimateriaalin hydratointi hydrogeelin muodostamiseksi.

Erityisemmin tämä keksintö aikaansaa menetelmiä pienen avanteen istutukseen sopivan kokoisten silmänsisäisten linssien valmistukseen aikaansaamalla dehydratoidun silmänsisäisen linssin, jolla on pienet dehydratoidut dimensiot ja joka on muodostettu hydrogeelinmuodostuspolymeeristä, jolla on elastinen deformaatiolämpötila, joka on edullisesti ympäristön - tai huoneenlämpötilaa korkeampi. Seuraavaan vaiheeseen liittyy dehydratoidun silmänsisäisen linssin deformointi lämpötilassa, joka on ainakin yhtä korkea kuin elastinen deformointilämpötila, deformoidun muodon aikaansaamiseksi, jossa ainakin yksi dehydratoiduista dimensioista on riittävästi pienentynyt dehydratoidun ja deformoidun linssin siirtämiseksi pienen, tyypillisesti 3 - 4-mm kirurgisen avanteen läpi. Lopuksi deformoidun ja dehydratoidun silmänsisäisen linssin antaminen jäähtyä lämpötilaan, joka on riittävästi elastista deformaatiolämpötilaa alhaisempi, jäädyttää deformoidun dehydratoidun silmänsisäisen linssin tähän deformoituun muotoon pienen avanteen istutusta varten.

Edullisesti kun keksinnön mukaiset linssit istutetaan vesipitoiseen fysiologiseen ympäristöön, linssit hydratoituvat ja turpoavat tehokkaasti täysikokoisiksi linsseiksi, joiden halkaisijat ovat yli 6 - 8 mm tai yli. Hydrataation jälkeen linssit myös tulevat elastisemmaksi ja saavat muotomuistiominaispiirteitä hydrogeelimateriaaliin sisältyvästä kohonneesta vesimäärästä johtuen. Tämä hydratoitujen linssien muotomuistiominaispiirre tekee mahdolliseksi suorittaa linssindeformointiprosessit mitä hyvänsä erilaisista deformointitekniikoista käyttämällä, mukaan lukien säteittäistä puristusta ja vetopidennystä vaikuttamatta linssien kykyyn reformoitua haluttuihin istutuksenjälkeisiin muotoihinsa.

Esimerkinomaisia hydrogeelinmuodostusmateriaaleja, jotka sopivat keksinnön mukaisten laajenevien silmänsisäisten linssien valmistukseen, voivat olla mitä hyvänsä polymeeriä, kopolymmeriä tai polymeeriseosta, joka on bioyhteensopivaa ja hydratoituu hydrogeeliksi, jonka hydratoitu tasapainovesipitoisuus on ainakin 20 %. Tällaisia materiaaleja ovat mm. kopolymeerit,

jotka on muodostettu ainakin yhdestä hydrofiilisestä tai vesiliukoisesta monomeeristä ja yhdestä hydrofobisesta monomeeristä. Erityisen edullisia ovat verkkoutetut polymeerit ja heterosyklisten aromaattisten yhdisteiden kuten 3-vinyylipyridiinin, 4-vinyylipyridiinin, 4-vinyylipyrimidiinin, vinylpyratsiinin ja 2-metyyli-5-vinyylipyratsiinin kopolymeerit. Kopolymeereillä kahdesta tai useammasta näistä komonomeereistä tai kopolymeereillä yhdestä tai useasta näistä komonomeereistä N-vinyyliimidatsolin tai muista ei-aromaattisista heterosyklisistä yhdisteistä verkkoutettuna esimerkiksi dietyleeniglykolidiakrylaatin, tetraetyleeniglykolidiakrylaatin tai 1,4-diakryloyylipiperatsiinin kanssa on taitekertoimet, n_D^{20}, alueella 1,560 - 1,594 kuivassa tilassa. Ne hydratoituvat hydratoituun tasapainovesipitoisuuteen alueella noin 57 - 90 %.

Hydrogeelinmuodostusmateriaalien valmistukseen käytettyjen eri monomeerien suhteellinen määrä riippuu halutusta lopullisesta vesipitoisuudesta, halutusta taitekertoimesta, ja materiaalin elastisuusmäärästä, joka vaaditaan linssin deformoimiseen halutun elastisen deformaatiolämpötilan yläpuolella. Hydrogeelimateriaalien pitäisi myös olla riittävän joustavia deformaatiolämpötiloissaan estämään pysyvän venytyksen tai murtumisen deformointiprosessin aikana ja jälkeen, kuten tekniikan alalla tiedetään.

Samalla lailla keksinnön mukaisten, deformoimiseen ja istutukseen sopivien silmänsisäisten linssien muotojen ja dimensioiden pitäisi olla sellaisia, että linssit kestävät fysikaalista deformointiprosessia ja hydratoituvat tehokkaisiin istutuksenjälkeisiin muotoihin.

Esimerkiksi täysikokoiset kiekkomaiset linssit, joilla on kaksoiskupera, tasokupera tai kuperankovera poikkileikkausmuoto ja yleensä sileät, rengasmaiset kehämäiset kontaktialueet, ovat sopivia yleensä symmetrisen muotonsa vuoksi. Tämä muoto deformoituu symmetriansa vuoksi helposti toivottuun pienen avanteen muotoon ja hydratoituu sopivaan täysikokoisen linssin muotoon

minimaalisella istutus- ja sijoitusvaikeudella. Samalla lailla keksinnön toteutukseen voidaan käyttää myös kiekkomaisia linssejä, joilla on säteittäisesti ulottuvat, laippatyyppiset kosketuskohdat. Kuten ammattimiehet ymmärtävät, linssin ulkokehän ei tarvitse olla jatkuva, mikäli se on kohttuullisen symmetrinen ja sillä on riittävä fysikaalinen ulottuvuus stabiilin, linssiä tukevan rakenteen aikaansaamiseksi. Valmistuksen helppouden vuoksi edullisia ovat kaksoiskuperat täysikokoiset, säteittäiset laippakosketuskohtatyypit.

Ammattimiehet ymmärtävät keksinnön mukaisten laajenevien, silmänsisäisten hydrogeelilinssien muut kohteet, ominaispiirteet ja edut paremmin esimerkinomaisten suoritusmuotojen seuraavasta yksityiskohtaisesta selityksestä seuraavien piirrosten yhteydessä tarkasteltuna.

Piirrosten lyhyt kuvaus

Kuvioissa 1a ja b, vastaavasti, esitetään isometrinen näkymä ja siihen liittyvä poikkausleikkauskuva esimerkinomaisesta pienen avanteen, täysikokoisesta kaksoiskuperasta, kiekkomaisesta laajenevasta silmänsisäisestä hydrogeelilinssistä dehydratoidussa muodossaan ennen deformointia.

Kuvioissa 2a ja b, vastaavasti, esitetään isometrinen näkymä ja siihen liittyvä poikkausleikkauskuva kuvion 1 esimerkinomaisesta pienen avanteen, täysikokoisesta kaksoiskuperasta, kiekkomaisesta laajenevasta silmänsisäisestä hydrogeelilinssistä keksinnön mukaisen deformoinnin jälkeen.

Kuvioissa 3a ja b, vastaavasti, esitetään isometrinen näkymä ja siihen liittyvä poikkausleikkauskuva kuvion 1 ja 2 esimerkinomaisesta pienen avanteen, täysikokoisesta kaksoiskuperasta, kiekkomaisesta laajenevasta silmänsisäisestä hydrogeelilinssistä hydratoinnin ja täysikokoiseen, istutuksen jälkeen tapahtuneen turpoamalla muotoonsa reformoitumisen jälkeen.

Kuviossa 4 esitetään graafisesti esimerkinomaisen 2,3-dihydroksipropyylimetakrylaatti (DHPMA) -linssinmuodostuspolymeerin hydratoitumisominaispiirteet, kuvaten prosentuaalista veden vastaanottoa huoneenlämpötilassa ajan funktiona, ja tasapainovesipitoisuutta hydratoinnin jälkeen.

Kuviossa 5 esitetään graafisesti esimerkinomaisen tetraetyleeniglykolidiakrylaatti (TEGDA) -verkkoutettu N-vinyylipyrrolidoni (NVP) -linssinmuodostuskopolymeerin hydratoitumisominaispiirteet, kuvaten prosentuaalista veden vastaanottoa huoneenlämpötilassa ajan funktiona, ja tasapainovesipitoisuutta hydratoinnin jälkeen.

Kuviossa 6 esitetään graafisesti esimerkinomaisen verkkoutettu N-vinyylisukkinimidi (NVS) -linssinmuodostuskopolymeerin hydratoitumisominaispiirteet, kuvaten prosentuaalista veden vastaanottoa huoneenlämpötilassa ajan funktiona, ja tasapainovesipitoisuutta hydratoinnin jälkeen.

Kuviossa 7 esitetään graafisesti esimerkinomaisen NVP- ja N-(3-pikolyyli)metakryyliamidi (PIMA) -linssinmuodostuskopolymeerin hydratoitumisominaispiirteet, kuvaten prosentuaalista veden vastaanottoa huoneenlämpötilassa ajan funktiona, ja tasapainovesipitoisuutta hydratoinnin jälkeen.

Kuviossa 8 esitetään graafisesti esimerkinomaisen vinyylipyratsiini (VPZ) -linssinmuodostuspolymeerin hydratoitumisominaispiirteet, kuvaten prosentuaalista veden vastaanottoa huoneenlämpötilassa ajan funktiona, ja tasapainovesipitoisuutta hydratoinnin jälkeen.

Esimerkkisuoritusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus

Lyhyesti, tämä keksintö aikaansaa menetelmiä deformoimaan tai oleellisesti pienentämään kokoa muotoilluilla tuotteilla, jotka on muodostettu polymeeristä, joka voi seuraavaksi turvota ja laajenemalla reformoitua sopivissa nesteissä. Nämä muotoillut

polymeerituotteet voidaan deformoida oleellisesti pienentyneeseen kokoon sen ollessa polymeerin kuivassa, turpoamattomassa tilassa, joka tunnetaan kserogeelimuotonaan. Sitten sopivalle fluidille alistettaessa polymeerituotteet turpoavat kaikissa dimensioissa palautuen alkuperäiseen muotoonsa ja oleellisesti kasvaneeseen kokoon.

Koska keksinnön mukaiset menetelmät aikaansaavat edullisesti pientyneen kokoisia deformoituja tuotteita, jotka turpoavat suurempiin reformoituihin tilavuuksiin, ne ovat erityisen käyttökelpoisia laajenevien silmänsisäisten linssien valmistukseen istutettavaksi silmään pienen avanteen kirurgiatekniikoita käyttäen. Edullisen suuren turpoamissuhteet sallivat linssien muotoilun pienen avanteen istutukseen silmään, missä linssit hydratoituvat ja turpoavat täysikokoisiksi silmänsisäisiksi hydrogeelilinsseiksi. Ammattimiehet ymmärtävät kuitenkin, että keksinnön mukaiset menetelmät soveltuvat muihin käyttöihin, joissa on käyttöä polymeerituotteilla, jotka voivat turvota suurempiin dimensioihin.

Tämä keksintö perustuu keksintöön, että hydratoidut joustoominaisuudet ja muotomuistiominaisuudet polymeereillä, jotka turpoavat fluidien läsnä ollessa, voidaan käyttää valmistettaessa deformoitavia polymeerituotteita, joilla on spesifiset, pienentyneet dimensiot, mutta jotka silti aikaansaavat suuret turpoamistilavuudet ja muodonpalautumisominaispiirteet. Ts. tämä keksintö koskee hydrogeelituotteen alistamista dehydratoidussa tilassaan lämpöolosuhteille, joissa dehydratoitu tuote on elastinen, ja sitten tuote deformoidaan ja jäädytetään deformoituun muotoonsa. Tuloksena on dehydratoitu ja deformoitu polymeerituote, jolla on hydratoinnin jälkeen oleellisesti kasvaneet turpoamistilavuudet ja dimensiot.

Erityisemmin keksinnön mukainen eräs esimerkinomainen suoritusmuoto aikaansaa menetelmiä silmänsisäisten linssien valmistukseen, jotka ovat sopivan kokoisia pienen avanteen istutukseen siten, että aikaansaadaan ensin dehydratoitu silmänsisäinen

linssi, jolla on ainakin yksi toivottavan pieni dimensio, ja joka on muodostettu hydrogeelinmuodostuspolymeeristä, jolla on elastinen deformaatiolämpötila. Edullisesti elastinen deformaatiolämpötila on riittävän korkea ollakseen ympäristön - tai huoneenlämpötilaa korkeampi. Seuraavassa vaiheessa deformoidaan dehydratoitu silmänsisäinen linssi lämpötilassa, joka on ainakin yhtä korkea kuin elastinen deformaatiolämpötila, jolloin saadaan deformoitu muoto, jossa ainakin yksi dehydratoiduista dimensioista on riittävästi pienentynyt jotta dehydratoitu ja deformoitu linssi voidaan siirtää 3 - 4-mm kirurgisen avanteen kautta. Lopulta dehydratoidun ja deformoidun silmänsisäisen lannetaan jäähtyä lämpötilaan, joka on riittävästi elastista deformaatiolämpötilaa alhaisempi, jolloin deformoitu dehydratoitu silmänsisäinen linssi jäätyy deformoituun muotoonsa. Tulokseksi saatu laajeneva, pienen avanteen silmänsisäinen linssi voi turvota täysikokoiseksi silmänsisäiseksi hydrogeelilinssiksi alistettaessa vesipitoiselle ympäristölle kuten silmän fysiologiselle ympäristölle; silti silmänsisäisellä linssillä on deformoidussa tilassaan edullisen pienet dimensiont, jotka sopivat nykyaikaisiin pienen avanteen istutustekniikoihin.

Keksinnön mukaisten menetelmien mukaisesti dehydratoitujen silmänsisäisten linssien deformointi voidaan suorittaa millä hyvänsä menetelmällä, joka pienentää linssin profiilia ainakin yhdessä dimensiossa. Dehydratoitu linssi voidaan esimerkiksi puristaa lisäämällä painetta sen ulkokehältä sisäänpäin. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää ruuvipuristimia, joihin on asennettu renkaanmuotoiset kiinnityspäät. Tämä menetelmä antaa tulokseksi pienentyneen poikkileikkauksen linssihalkaisijan ja linssin kasvaneen paksuuden, edullisesti luokkaa 1 - 3 mm.

Eräässä vaihtoehtoisessa deformointimenetelmässä linssi pidennetään tai venytetään vetäviä voimia käyttämällä. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää pinsettejä, pihtejä tai muita kiinnitystyökaluja, jolloin linssiin tartutaan halkaisijan kannalta vastakkaisissa asemissa sen kehällä ja venyttää pitkänomaiseen,

pastillin muotoon, jolla on sopivasti pienentynyt polikkileikkaushalkaisija. Vaihtoehtoisia deformointimenetelmiä ovat mm. linssin rullalle pyöritys tai laskostus niiden poikkileikkausprofiilien pienentämiseksi. Esimerkinomaisia menetelmiä rullalle pyörittämiseksi tai laskostamiseksi ovat mm. ne. joita käytetään pyöritettäessä rullalle tai laskostettaessa elastomeerilinssejä kuten niitä, jotka on muodostettu silikoneista, kuten tekniikan alalla on tunnettua.

Keksinnön mukaisten linssien deformoimiseksi linssiä murtamatta tai muuten vahingoittamatta deformointivaihe suoritetaan lämpötilassa, jossa dehydratoitu linssi on ei-tuhoavaa deformointia varten riittävän joustava. Erityisemmin kserogeelipolymeereistä valmistetut tuotteet voidaan deformoida ja pienentää kokoa deformoituun muotoon vaurioittamatta kun deformointivaihe suoritetaan lämpötiloissa, jotka ovat käytetyn polymeerin elastista deformaatiolämpötilaa korkeampia. Useilla polymeereillä elastinen deformaatiolämpötila on sama lämpötila-alue kuin polymeerin lasipiste, lämpötila, jossa polymeeri muuttuu lasimaisesta tilasta elastiseen tilaan. Tämän keksinnön tarkoituksiin deformaatiolämpötila ja lasipiste voivat kuitenkin olla erillisiä termodynaamisia lämpötiloja. Deformaatiolämpötilan ja polymeerin hajoamislämpötilan välisellä lämpötila-alueella polymeeri voidaan deformoida ulkoisen voiman kontrolloidulla käytöllä. Jos ulkoinen voima poistetaan, polymeeri palautuu kuitenkin elastisesti alkuperäiseen muotoonsa, ellei sitä käsitellä tämän keksinnön mukaisten opetusten mukaisesti.

Ammattimiehet ymmärtävät, että lasipiste ja polymeerin deformaatiolämpötila vaihtelevat polymeerikohtaisesti. Tyypillisesti polymeerien elastisuus kasvaa kun lämpötilan kohoaa niiden lasipisteen yläpuolelle. Niinpä, kuten alla kuvataan, sopivat elastiset deformaatiolämpötilat pitäisi määritellä erikseen kullekin tämän keksinnön toteutuksessa käytetylle hydrogeelinmuodostuspolymeerityypille. Edullisesti elastinen deformaatiolämpötila on ympäristön lämpötilaa kotkrampi, ja edullisemmin yli noin 55 °C. Ammattimiehet ymmärtävät, että elastiset defor-

maatiolämpötilat, jotka ovat alueella yli noin 55 °C, sallivat deformoidut tuotteet, jotka alistetaan korotetuille lämpötiloille kuljetuksen ja varastoinnin aikana niiden deformoidun muodon ylläpitämiseksi ympäristön olosuhteissa. Tämä johtuu siitä, että deformoitu artikkeli alistetaan lämpötiloille, jotka ovat alhaisempia kuin lämpötilat, jotka aiheuttavat deformoidun tuotteen muuttumista elastiseksi.

Keksinnön mukaisesti deformoidun dehydratoidun tuotteen, esimerkiksi silmänsisäisen linssin salliminen jäähtyä sopivaan lämpötilaan, joka on sen elastista deformointilämpötilaa alhaisempi ennen puristus- tai venytysvoimien poistamista jäädyttää deformoidun tuotteen tehokkaasti deformoituun muotoonsa. Tässä alhaisemmassa jäädytyslämpötilassa dehydratoitu artikkeli ei vaadi ulkoisten voimien käyttöä pysyäkseen deformoidussa muodossa. Itse asiassa, kun deformoidut tuotteet on jäähdytetty elastisen deformointi- tai jäätymislämpötilan alapuolelle, deformoidut tuotteet pysyvät deformoituina kummes ne alistetaan olosuhteille, joissa polymeeri on jälleen elastista, missä pisteessä tuotteet palautuvat alkuperäisiin muotoihinsa.

Tyypillisesti sopiva pakastuslämpötila on lämpötila, joka on kserogeelimuodossaan olevan hydrogeelinmuodostuspolymeerin lasipistettä alhaisempi. Alhaisemmassa lämpötilassa polymeeri on plastisessa muodossa sen korkeamman lämpötilan elastisen muodon vastakohtana. Tässä plastisessa muodossa tuotteella on vähäinen joustavuus. Tämä on vastakohtana elastiselle muodolle, jossa deformoitu tuote palaa alkuperäioseen muotoonsa kun deformointivoimat poistetaan.

Keksinnön toteutustarkoituksiin, ja kuten edellä mainittiin, edullisia lämpötiloja deformoitujen tuotteiden pakastamiseksi deformoidussa muodossaan ovat ympäristön lämpötilojen alueella. Siten kuumennetun deformoidun tuotteen antaminen jäähtyä alle noin 30 °C:seen antaa deformoidun tuotteet, joka on jäätynyt deformoituun muotoonsa. Tämä sallii keksinnön mukaisten deformoitujen tuotteiden pysyä deformoidussa muodossaan varastoinnin

ja kuljetuksen aikana ilman jäähdytystä tai erityisseikkoja.

Tuotteiden ja tuotteiden muodostukseen käytettyjen hydrogeelinmuodostuspolymeerien pitäisi täyttää määrätyt fysikaaliset ominaispiirteet niin, etteivät tuotteet vaurioidu keksinnön mukaisten deformointiprosessien aikana. Polymeerikserogeeleillä tai dehydratoiduilla muodoilla pitäisi olla deformointilämpötiloissaan riittävä elastisuus sallimaan tuotteiden deformoimisen riittävästi pienentyneisiin kokoihin murtamatta tai halkaisematta. Edullisesti materiaali, josta tuote muodostetaan, ei ole elastista ympäristön lämpötiloissa, sallien siten deformoitujen tuotteiden pysyä deformoidussa muodossa varastoinnin ja kuljetuksen aikana. Lisäksi kun hydrogeelejä käytetään silmänsisäisten linssien valmistukseen, keksinnön toteuttamiseen sopivat polymeerimateriaalit hydratoituvat ja turpoavat muodostamaan hydrogeelejä, joissa on riittävästi vettä jotta niillä olisi joustavat ominaispiirteet ja muotomuistiominaisuudet kehonlämpötiloissa, sallien täten linssien reformoitumisen kokoihin, muotoihin ja konfiguraatioihin, jotka ovat tehokkaita niiden aiotuille tehtäville silmänsisäisinä linssi-istutuksina.

Mitkä hyvänsä polymeerit, joita nykyisin käytetään silmänsisäisten hydrogeelilinssien muodostukseen, ovat keksinnön toteutustarkoituksiin sopivia hydrogeelinmuodostuspolymeerejä. Siten keksinnön mukaisilla menetelmillä voidaan deformoida kaupallisesti saatavia silmänsisäisiä hydrogeelilinssejä ja istuttaa sitten pienen avanteen menettelutapoja käyttäen. Lisäksi monet muut hydrogeelinmuodostuspolymeerit ja -kopolymeerit, joilla on hydrogeelilinssien valmistukseen sopivat ominaisuudet, ovat keksinnön toteutukseen sopivia hydrogeelinmuodostuspolymeerejä.

Yleensä hydrogeelinmuodostuspolymeerit ovat verkkoutettuja polymeerejä vesiliukoisista tai hydrofiilisistä monomeereistä, tai kopolymeerejä vesiliukoisista ja veteenliukenemattomista monomeereistä. Tärkeydestään biomateriaali- ja maatalousalalla johtuen hydrogeelit ja menetelmät niiden valmistamiseksi on hyvin kuvattu kirjallisuudessa. Tyypillisiä hydrogeelimateriaa-

leja ovat mm. homopolymeerit ja kopolymeerit akryyliamideista, metakryyliamidista, akrylaatista ja metakrylaattiestereistä, joissa on ainakin yksi hydroksyyliryhmä sivuketjussa, kuten 2-hydroksietyylimetakrylaatti, hydroksietoksietyylimetakrylaatti, hydroksidietoksimetakrylaatti, 2,3-dihydroksipropyylimetakrylaatti ja glyserolimetakrylaatti. Muita sopivia hydrogeelinmuodostuspolymeerejä ovat mm. polymeerit ja kopolymeerit monomeereistä kuten metoksietyylietoksietyylimetakrylaatti, metoksidietoksietyylimetakrylaatti, metoksietyylimetakrylaatti, methakryylihappo, divinyylisulfoni, vinyylimetyylisulfoni, vinyylialkoholi ja vinyyliasetaatti. Myös heterosykliset yhdisteet kuten N-vinyyli-2-pyrrolidoni ja sen sukuiset N-alkenyyli-2-pyrrolidonit, N-vinyylikarbatsoli, N-vinyylisukkinimidi, N-(3-pikolyyli)metakryyliamidi ja N-vinyyli-imidatsoli ovat sopivia monomeerejä.

Erääseen edulliseen hydrogeelinmuodostuspolymeerien luokkaan kuuluvat verkkoutetut polymeerit ja kopolymeerit heterosyklisistä aromaattisista yhdisteistä kuten 3-vinyylipyridiinistä, 4-vinyylipyridiinistä, 4-vinyylipyrimidiinistä, vinyylipyratsiinista ja 2-metyyli-5-vinyylipyratsinista. Kopolymeereillä, jotka ovat kahdesta tai useammasta näistä komonomeereistä, tai kopolymeereillä, jotka ovat yhdestä tai useasta näistä komonomeereistä N-vinyyli-imidatsolin tai muiden ei-aromaattisten heterosyklisten yhdisteiden kanssa verkkoutettuina esimerkiksi dietyleeniglykolidiakrylaatin, tetraetyleeniglykolidiakrylaatin tai 1,4-diakryloyylipiperatsiinin kanssa, onm taitekertoimet n_D^{20}, alueella 1,560 - 1,594 kuivassa tilassa. Ne hydratoituvat hydratoituun tasapainovesipitoisuuteen alueella noin 57 - 90 %. Typpeä sisältävissä heterosyklisissä aromaattisissa yhdisteissä typpatomit antavat hydrofiilisyyttä vetosidoksilla vesimolekyylien kanssa, kun taas aromaattisten renkaiden π-elektrodien delokalisoituminen myötävaikuttaa kopolymeerien suuriin taitekertoimiin.

Kuten edellä korostettiin, on korkean vesipitoisuuden hydrogeeleillä yleensä hyvin alhaiset taitekertoimet, n_D^{20}. Sen vuoksi

on odottamatonta, että keksitään, että esimerkiksi vinyylipyratsiinista olevalla verkkoutetulla polymeerillä, jolla on hyvin suuri tasapainovesipitoisuus 89,2 %, on taitekerroin 1,594. Keksinnön mukaisia suuren taitekertoimen omaavia hydrogeelejä käyttämällä on mahdollista aikaansaada suurempi valontaittoteho linssissä tai muussa tuotteessa paljon ohuemmalla optisella osalla kuin nykysin saatavilla olevia, alhaisen taitekertoimen, suuren vesipitoisuuden hydrogeelejä käyttäen. Ammattimiehet ymmärtävät, että keksinnön mukaiset hydrogeelit voidaan räätälöidä aikaansaamaan suuren joukon taitekertoimia, n_D^{20}, ylös kohden arvoa noin 1,560 ja hydratoituja tasapainovesipitoisuuksia alueella noin 20 - 90 % erilaisiin käyttötarkoituksiin sopeuttamiseksi.

Keksinnön mukaiset hydrogeelit voivat myös sisältää noin 0,1 - 10 paino-% ultravioletti (UV) -säteilyä absorboivia yhdisteitä. Edullisesti UV-säteitä absorboiva yhdiste on kopolymeroituvaa hydrogeelipolymeerin muodostavan monomeerin kanssa, tullen siten osaksi lopullista polymeeriä tai kopolymeeriä. Tämä yksityiskohta varmistaa, että hydratoitu hydrogeeli on optisesti kirkas, ja varmistaa, ettei UV-säteitä absorboiva yhdiste uuttoudu tai kuljeudu tuotteesta, joka on valmistettu hydrogeelistä, esimerkiksi istutetusta linssistä.

Kuten edellä mainittiin, eivät hydrogeelimateriaalit ehkä ole joustavuudestaan johtuen sopivia silmänsisäisten linssikoskетuskohtien valmistukseen perinteisillä säteittäisillä filamenttimuodoilla. Niinpä, vaikka keksinnön suoja-alassa otetaan huomioon tavanomaisen muotoiset kosketuskohdat omaavien linssien käyttö, on edullista, että kosketuskohdat on muotoiltu ottamaan lukuun hydrogeelimateriaalien fysikaaliset ja rakenteelliset ominaisuudet. Siten, kuten kuviossa 1 kuvataan, eräs esimerkinomainen linssimuoto, joka soveltuu keksinnön toteutukseen, on kaksoiskupera kiekkomainen linssi, kuten yleisesti esitetään viitenumerolla 10. Esimerkinomainen linssi 10 esitetään dehydratoidussa tilassaan, jonka dimensio-ominaispiirteet ovat riittävästi pienentyneet sen aiotusta, istutuksenjälkei-

sestä hydratoidusta konfiguraatiosta. Siten linssin 10 ulkoympyräkehän 14 on tarkoitettu sijoittamaan linssin 10 silmän linssin kapselin sisälle istutuksen ja hydratoinnin jälkeen. Ammattimiehet ymmärtävät, että kehä 14 voidaan haluttaessa aikaansaada säteittäisesti ulottuvilla laipoilla tai palamaisilla kosketuskohdilla (ei näytetä). Sellaisessa muodossa linssi 10 toimisi silmänsisäisen linssin optisena osana, jolla on suurempi kokonaishalkaisija. Siten keksinnön mukaisia tekniikoita käyttäen voidaan tuottaa täysikokoisia silmänsisäisiä hydrogeelilinssi-istutuksia, joiden optiset halkaisijat ovat jopa 10 mm ja kokonaishalkaisijat jopa 13 mm tai yli niin, että näiden linssien koko voidaan tehokkaasti pienentää ja istuttaa pienen avanteen kirurgiatekniikkoja käyttäen.

Erityisemmin, kuvioissa 1 - 3 kuvataan esimerkinomaisia linssimuotoja, jotka sopivat keksinnön mukaisten valmistus- ja deformointimenetelmien toteutukseen. Kuvioissa 1a ja b kuvataan esimerkinomaisen linssin 10 muotoa sen dehydratoidussa, pienennetyn dimension muodossa. Kuvioissa 2a ja b kuvataan esimerkinomainen deformoitu muoto linssillä 10, jossa ainakin yksi dimensio on riittävän pien mahdollistamaan linssin sijoittamisen tyypillisellä pienen avanteen linssinistutusmenettelytavalla. Kuvioissa 3a ja b kuvataan linssin 10 istutuksenjälkeisiä hydratoituja dimensioita ja muotoa.

Kuviossa 1a linssi 10 esitetään rengasmaisena, kaksoiskuperana linssinä dehydratoidussa muodossaan, jonka esimerkinomainen halkaisija 12 on alueella noin 4 - 7 mm. Kuten kuviossa 1b esitetään, linssin 10 esimerkinomainen poikkileikkauspaksuus 16 on alueella noin 2 - 4 mm.

Keksinnön opetusten mukaan linssi 10voidaan deformoida dehydratoidussa tilassaan kuviossa 2a esitettyyn pitkänomaiseen muotoon. Siten lämmittämällä dehydratoidun linssin 10 elastisen deformaatiolämpötilansa yläpuolelle, tarttumalla ympyräkehän 14 vastakkaisiin reinoihin sopivilla työkaluilla ja vetämällä linssi 10 voidaan vetää kuvion 2a pastillimuotoon, jonka pitkä

dimensio 18 on luokkaa 8 - 10 mm ja, kuten kuviossa 2b kuvataan, poiikkileikkausleveys 20 noin 2 - 4 mm ja poikkileikkauskorkeus 22 noin 2 - 3 mm. Kuten edellä mainittiin, kuviossa 2a esitetty pastillimuoto voidaan tuottaa myös käyttämällä puristavia voimia pitkin halkaksijaa 12 tai rullaamalla ja laskostamalla. Deformointitekniikasta riippumatta, ennen deformointivoimien poistamista linssin 10 annetaan jäähtyä alle elastisen deformaatiolämpötilansa alle sen jäätymislämpötilaan. Tämä voidaan suorittaa sijoittamalla linssin 10 sopivanmuotoiseen pitimeen kuten putkimaiseen pidikkeeseen ja antamalla kuumennetun linssin jäähtyä ennen pidikkeestä tai puristimista poistamista.

Kuten kuvioista 2a ja b helposti käy ilmi, deformoidun muodon omaava linssi 10 voidaan sijoittaa silmän avanteen kautta, jonka pituus on luokkaa 3 - 4 mm, esittämällä pitkänomaisen, deformoidun linssin pienennetyn poikkileikkauksen dimensiot ja antamalla linssin liukua avanteen läpi. Linssin 10 päällystäminen viskoelastisella materiaalilla voi helpottaa tätä siirtämistä silmän avanteen läpi. Edullisesti kuvioissa 2a ja b kuvattu deformoitu linssi 10 voi minimoida epäkeskittymismahdollisuuden (possibility of decentration) kun se on sijoitettu silmän linssin kapselin sisälle. Silmän linssin kapseli on yleensä ovaalinmuotoinen, ja luonnollisen ihmislinssin keskimääräinen koko on noin 9,6 mm x 4,3 mm. Deformoidun linssin 10 pidentynyt muoto saa linssin orientoitumaan linssin kapselin sisällä linssin kapselin muodon kanssa samanasuuntaisesti. Lisäksi pidentyneen dimension pituus voimii ankkurina varmistaen laajenevan deformoidun linssin silmän linssin kapselin sisälle hydratoitumistapahtuman aikana.

Istutuksen jälkeen linssin 10 annetaan hydratoitua ja turvota laajenneeseen, täysikokoiseen muotroonsa, kuten kuvioissa 3a ja b kuvataan. Kuten kuviossa 3a esitetään, hydratoitu linssi 10 on palautunut rengasmaiseen muotoonsa, ja se on laajentunut laajenneeseen halkaisijaan 24, joka on luokkaa 8 - 10 mm. Samalla lailla, kuten kuviossa 3b esitetään, hydratoidun linssin

10 laajentunut poikkileikkauspaksuus 26 on merkittävästi suurempi kuin dehydratoitu poikkileikkauspaksuus 16 ja alueella luokkaa 4 - 5 mm tässä esimerkinomaisessa suoritusmuodossa.

Siten kuvioissa 1 - 3 osoitetaan selvästi keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavissa olevan laajenevan hydrogeelilinssin ainakin yhden dimension dramaattinen pieneneminen, aikaansaamaan linssisiirrännäisen, joka voidaan sijoittaa pienen avanteen kirurgiatekniikalla, mutta joka silti laajenee täysikokoiseksi hydratoiduksi siirrännäiseksi, joka reformoituu alkuperäiseen muotoonsa. Yhdistämällä taidokkasti dehydratoitujen linssien elastisuuden korotetuissa lämpötiloissa niiden elastisen muistikäyttäytymisen kanssa hydratoinnin jälkeen yhdistelmänä niiden turpoamisominaispiirteiden kanssa tämä keksintö aikaansaa täysikokoiset laajenevat hydrogeelilinssit, jotka voidaan sijoittaa pienten kirurgisten avanteiden kautta.

Keksinnön eräs näkökanta on myös aikaansaada liittyviä menetelmiä tällaisten pienen avanteen silmänsisäisten linssien kirurgiseen istutukseen. Erääseen esimerkinomaiseen istutusmenetelmään liittyvät vaiheet, joissa aikaansaadaan silmäavanne, jonka pituus on alle noin 4 mm, ja sijoitetaan tällainen derformoitu laajeneva silmänsisäinen linssi silmän avanteen kautta. Sijoituksen jälkeen deformoidun linssin annetaan hydratoitua ja turvota laajentuneeksi, täysikokoiseksi silmänsisäiseksi hydrogeelilinssiksi, jolla on alkuperäisen, kolltaan pienennetyn linssin muoto vain laajennetuin dimensio-ominaispiirtein.

Toisin kuin tekniikan tason pienen avanteen menettelutavat laajenevien silmänsisäisten linssien istuttamiksi, joilla kaikilla on rajoittuneet täysikokoisia hydrogeelilinssejä pienempiin linsseihin, tämän keksinnön mukaiset menetelmät aikaansaavat täysikokoisten hydrogeelilinssien istutuksen. Tämä on tullut mahdolliseksi, koska keksinnön mukaisissa menetelmissä hyödynnetään sekä hydrogeelin hydratoitumisturpoamista että ja elastisia muistiominaispiirteitä. Lisäksi tämä keksintö on vastakohtana tekniikan tason menetelmille pienen avanteen is-

tutukseen tarkoitettujen deformoitujen silmänsisäisten polymeerilinssien valmistamiseksi siinä, että tekniikan tason menetelmät perustuvat vain polymeerien lämpötilariippuviin elastisiin deformoitumisominaisuuksiin. Kuten edellä mainittiin, tekniikan tason deformatointiprosessit tapahtuvat fysiologisissa lämpötiloissa, ja elastinen palautuminen tapahtuu fysiologisissa lämpötiloissa.

Siten tekniikan tason mukaisilla menetelmillä deformointiin sopivien materiaalien deformaatiolämpötilojen on oltava lähellä fysiologisia lämpötiloja, ja jäätymislämpötilojen on oltava juuri fysiologisia lämpötiloja alhaisempia. Joka tapauksessa maksimaalinen materiaalin deformaatiolämpötila on näillä tekniikan tason menetelmillä vain hieman yli 40 °C. Yleensä polymeereillä, joissa on suurempi pehmennysainepitoisuus, on alhaisemmat elastiset deformaatiolämpötilat. Lisäksi hydrogeelien polymeerimatriisiin sisällytetty vesi toimii pehmennysaineena, säilyttäen tehokkaasti alhaisen elastisen deformaatiolämpötilan polymeerimateriaalin kserogeelitilaan verrattuna. Tyypillisillä silmälääketieteellisten linssien valmistukseen käytetyillä hydrogeeleillä on elastiset deformaatiolämpötilat, jotka ovat oleellisesti fysiologisia lämpötiloja alhaisemmat. Niinpä nämä hydrogeelit eivät sovellu tekniikan tason mukaisilla deformointimenettelytavoilla käsittelyyn, koska ne eivät pysy huoneenlämpötilassa deformoituina ilman ulkoisia voimia.

Kuten edellä mainittiin, sen lisäksi että keksinnön toteutukseen sopivat hydrogeelipolymeerit ovat elastisia elastista deformaatiolämpötilaa korkeammissa lämpötiloissa, ne ovat elastisia hydratoidussa muodossaan. Siten yksinkertaisesti hydratoimalla deformoidut silmänsisäiset hydrogeelilinssit, jopa elastista deformaatiolämpötilaa alhaisemmissa lämpötiloissa linssit palautuvat elastiseen tilaan ja saavat takaisin alkuperäisen muotonsa. Tämä on lisäys hydratoitumis- ja turpoamistoiminnasta johtuvaan oleelliseen koon kasvuun.

Seuraavat esimerkit esitetään keksinnön periaatteita kuvaavina, eivätkä ne ole millään lailla rajoittavia.

Esimerkki 1

Valmistettiin yhteensä 10 erilaista kopolymeeriä ja homopolymeeriä ja arvioitiin keksinnön mukaisina esimerkinomaisina hydrogeelinmuodostusmateriaaleina käyttöä varten. Taulukossa Iesitetään polymerointiseoksen kunkin komponentin osuudet ja esitetään polymeeriin liiuttyvä kommentti. Kukin polymerointimenetelmä suoritettiin sekoittamalkla ensin sopivat määrät monomeeriä, komonomeeriä, verkkoutusainetta ja polymeroinnin aloittajaa kuten taulukon I ensimmäisessä sarakkeessa esitetään. Sitten kukin aseos siirrettiin ampulliin, joka oli esikäsitelty silikonirasvamuotistairrotusaineella. Kukin ampulli ja seos kiinnitettiin sitten tyhjöjärjestelmään ja jäähdytettiin nestetypellä. Kun seos oli jäätynyt nestetypessä, seoksesta poistettiin ilma kytkemällä tyhjöjärjestelmän päälle. Kun saavutettiin vakiopaine, tyhjöjärjestelmä kytkettiin pois päältä, ja seos sai sulaa lämmittämällä ampullia vesihauteessa. Tämä pakastus-sulatus -sykli toistettiin kolmesti seoksen riittävän kaasunpoistokäsittelyn aikaansaamiseksi. Lopulta kukin seos ja ampulli suljettiin tyhjössä tai inerttikaasussa kuten typpi tai argon, ja polymeroitiin. Polymerointilämpötilat ja -ajat vaihtelivat polymerointiseoksessa olevien erityisten monomeerien jan komonomeerien mukaan, kuten taulukon II toisessa sarakkeessa esitetään.

Taulukossa I esitetyt lyhenteet esitetään välittömästi seuraavassa taulukossa II.

Taulukko I

MONOMEERIT JA KOMPONENTIT	POLYMEROINTIOLOSUHTEET	OMINAISUUDET	KOMMENTIT
(1) 7 ml DHPMA 35 µl EGDMA 7 mg AIBN	60 °C/60h 110 °C/24h	Kirkas väritön kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa	Hidas hydratoituminen
(2) 7,96 ml NVP 40 µl TEGDA 8 mg AIBN	60 °C/63h 120 °C/30h	Kirkas väritön kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa	Nopea hydratoituminen
(3) 7,92 ml NVPA 80 µl TEGDA 8 mg AIBN	60 °C/63h 120 °C/30h	Kirkas väritön kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa	Nopea hydratoituminen
(4) 7,92 ml NVP 0,2 ml TEGDA 8 ml AIBN	60 °C/63h 120 °C/30h	Kirkas väritön kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa	Nopea hydratoituminen Tehtiin IOL'iä
(5) 3,96 g NVS 40 mg TEGDA 4 mg AIBN	50 °C/48h 80 °C/48h 100 °C/6h	Kirkas väritön kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa	Alhainen vesipitoisuus; keskinkertainen hydratoitumisnopeus
(6) 5,54 g NVP 1,39 g PIMA 70 mg TEGDA 7 mg AIBN	50 °C/60h 80 °C/24h 120 °C/6h	Kirkas väritön kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa; vesipitoisuus 89 %	Keskinkertainen hydratoitumisnopeus

(7) 7,5 g NVP 7,5 g NVI 150 mg TEGDA 15 mg AIBN	50 °C/40h 80 °C/96h	Kirkas hieman kellertävä kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa; vesipitoisuus 94 %	Nopea hydratoituminen
(8) 2,4 g NVI 0,6 g 4VP 60 µl TEGDA 3 mg AIBN	60 °C/48h 120 °C/12h	Kirkas hieman kellertävä kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa; vesipitoisuus 61 %	Nopea hydratoituminen
(9) 7,5 g NVI 2,5 g 4VP 150 mg TEGDA 15 mg AIBN	60 °C/48h 120 °C/24h	Kirkas hieman kellertävä kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa; vesipitoisuus 63 %	Nopea hydratoituminen
(10) 7,5 g NVP 7,5 g NVI 150 mg TEGDA 15 mg AIBN	60 °C/48h 120 °C/24h	Kirkas hieman kellertävä kiinteä aine; kirkas turvonneessa tilassa; vesipitoisuus 61 %	Nopea hydratoituminen

Taulukko II

KOMPONENTIT	LYHENNE
2,3-dihydroksipropyylimetakrylaatti	DHPMA
Etyleeniglykolidimetakrylaatti	EGDMA
2,2'-atsobisisobutyronitriili	AIBN
N-vinyylipyrrolidoni	NVP
Tetraetyleeniglykolidiakrylaatti	TEGDA
N-vinyyli-imidatsoli	NVI
N-(3-pikolyyli)metakryyliamidi	PIMA
4-vinyylipyridiini	4VP
N-vinyylisukkinimidi	NVS

Hydratoitumisominaispiirteet ja tasapainovesipitoisuus määritettiin viidelle taulukossa I esitetyistä polymeereistä ja kopolymeereistä. Vedenottoprofiilit määritettiin sijoittamalla samankokoiset levyt kustakin polymeeristä tai kopolymeeristä deionisoituun veteen ja punnitsemalla kunkin näytteen aika-ajoin veden vastaanoton aiheuttaman painonlisäyksen määrittämiseksi. Nämä tulokset esitettiin kaaviona veden vastaanottoprofiilin ja tasapainohydratatiovesipitoisuuden määrittämiseksi, jotka esitetään kuvioissa 4 - 7. Kuviossa 4 esitetään vedenottoprofiili esimerkinomaiselle DHPMA-polymeerille, joka esitetään polymeerinä 1 taulukossa 1. Vesipitoisuus mitattiin 14 päivän hydroinnin aikana, ja se staboitui tasapainovesipitoisuuteen noin 45 - 48 % 4 päivän hydratoitumisen jälkeen. Kuviossa 5 kuvataan taulukossa I polymeerinä 4 esitetyn TEGDA-verkkoutetun NVP-polymeerin paljon nopeampi vedenottoprofiili, joka tapahtuu 7 tunnin aikana. Tasapainovesipitoisuus noin 85 % saavutettiin 6 tunnissa. Kuviossa 6 esitetään verkkoutetun NVS-polymeerin (taulukon I polymeeri 5) 40 tunnin vedenottoprofiili, ja kuviossa 7 esitetään NVP:n ja PIMA:n verkkoutetun polymeerin (taulukon I polymeeri 6) 24 tunnin vedenottoprofiili.

Seuraava esimerkki kuvaa keksinnön mukaista deformointimenetelmää verkkoutettua N-vinyylipyrrolidonipolymeeriä käyttäen.

Esimerkki 2

Keksinnön mukaisen deformointimenetelmän sovellettavuuden osoittamiseksi valmistettiin täysikokoinen laajeneva silmänsisäinen linssi taulukon I polymeeristä 4 polymeroimalla AIBN-initiaattorilla seosta, jossa oli N-vinyylipyrrolidonia ja 2 paino-% tetraetyleeniglykolidiakrylaattia. Käytettiin samaa esimerkissä 1 kuvattua yleismenettelytapaa valmistamaan seoksella täytetyn ampullin polymerointia varten, ja polymerointiprosessi sisälsi 72 tunnin syklin 60 °C:ssa ja 48 tunnin syklin 120 °C:ssa. Kun polymeroitu materiaali oli jäähtynyt, ampulli murrettiin auki, ja tulokseksi saatu polymeerisauva leikattiin levyiksi. Sitten kukin levy käsiteltiin dehydratoidussa tilassaan koneellisesti laajenevaksi silmänsisäiseksi linssiksi. Nämä levyt vastasivat yleensä kuvioissa 1a ja b kuvattua esimerkinomaista linssikonfiguraatiota 10. Konekäsiteltyjen dehydratoitujen linssien halkaisijat 12 olivat alueella noin 4,5 - 7,1 mm ja poikkileikkauspaksuudet 16 alueella noin 2,3 - 3,6 mm.

Esimerkinomaiset linssit deformoitiin kuumentamalla vesihauteen 60 °C:seen ja sijoittamalla vesihauteeseen heptaaniastian. Linssit upotettiin lämpimään heptaaniin noin 10 sekunniksi ja laskostettiin samanaikaisesti pinsettiparilla. Sitten laskostetut linssit otettiin pois heptaanista ja sijoitettiin silikoniputkiin, joiden sisähalkaisija oli 1,59 mm (1/16 tuumaa). Sitten putki ja laskostetut linssit upotettiin lämpimään heptaaniin 10 - 20 sekunniksi. Putket ja linssit poistettiin heptaanista, ja pyöritettiin ja puserrettiin välittömästi kahden sormen välissä, puristaen linssit tiiviisti laskostettuun ja pitkänomaiseen muotoon. Pitkänomaiset linssit ja putket saivat jäähtyä huoneenlämpötilaan, ja sitten linssit poistettiin putkista. Huoneenlämpötilassa linssit pysyivät pitkänomaisessa tilassaan ja niillä oli samanlainen muoto kuin kuvioissa 2a ja

b kuvataan. Pitkä mitta 18 oli alueella noin 8 - 13 mm, poikkileikkausleveys 20 oli alueella noin 2 - 4 mm, ja poikkileikkauskorkeus 22 oli alueella noin 1,8 - 3,0 mm.

Kukin linssi upotettiin fysiologisesti puskuroituihin vesiliuoksiin 8 - 48 tunniksi ja annettiin hydratoitua tasapainovesipitoisuuteen noin 85 paino-%. Linssien havaittiin laajenevan ja reformoituvan alkuporäiseen muotoon, joka kuvataan kuvioissa 3a ja b. Laajentuneiden, uudelleen muotoutuneiden hydratoitujen linssien laajenneet halkaisijat 24 olivat alueella noin 8,5 - 9,5 mm ja laajenneet poikkileikkauspaksuudet 26 noin 4,5 mm.

Seuraava esimerkki kuvaa N-vinyyli-imidatsolin ja 4-vinyylipyridiinin verkkoutetun kopolymeerin käyttöä.

Esimerkki 3

Silmänsisäinen linssit työstettiin koneellisesti linssiaihioista, jotka oli muodostettu taulukon I polymeeristä 8 polymeroimalla AIBN-initiaattorilla seosta, jossa oli N-vinyyli-imidatsolia, 4-vinyylipyridiiniä (25 paino-%) ja tetraetyleeniglykolidiakrylaattia. Käytettiin samaa yleistä esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa valmistetaessa seoksella täytetyn ampullin polymeroitavaksi, ja polymerointiprosessi sisälsi myös 48 tunnin syklin 60 °C:ssa ja 24 tunnin syklin 120 °C:ssa.

Esimerkinomaiset linssit olivat dimensioiltaan samanlaiset kuin esimerkissä 2 kuvatut. Esimerkinomaisten linssien tyypillinen optinen resoluutio dehydratoidussa tilassa oli 80 % mitattuna optisella Meclab-mittauspenkillä. Sitten esimerkinomainen linssit deformoitiin esimerkin 2 menettelytavoilla. Noin 24 tunnin fysiologisesti puskuroiduissa vesiliuoksissa hydratoinnin jälkeen deformoidut linssit palautuivat alkuperäisiin muotoihinsa. Optisella Meclab-penkillä hydratoiduilla linsseillä havaittiin tyypillinen optinen resoluutio 70 %. Tämä on suotuisa verrattaessa optiseen resoluutioon 60 %, joka on optisen teollisuuden hyväksymä minimi.

Seuraavassa esimerkissä kuvataan joukkoa keksinnön mukaisia suuren taitekertoimen hydrogeelejä.

Esimerkki 4

Noudatettiin esimerkissä 1 kuvattua yleistä menettelytapaa käyttäen erilaisia heterosyklisten monomeerien yhdistelmiä. Tulokset, mukaan lukien verkkoutettujen polymeerien ja kopolymeerien taitekerroin, n_D^{20}, ja hydratoitujen polymeerien tasapainovesipitoisuus esitetään taulukossa III.

Ne taulukossa III käytetyt lyhenteet, joita ei ole aikaisemmin mainittu taulukossa II, määritellään välittömästi seuraavassa taulukossa IV.

Taulukko III

MONOMEERIT JA KOMPONENTIT	POLYMEROINTIOLOSUHTEET	OMINAISUUDET
(11) VPZ 1 g TEGDA 13 µl AIBN 10 mg	60 °C/24h 120 °C/12h	Kirkas vaaleanruskea kiinteä aine; kirkas hieman kellertävä turvonneena; vesipitoisuus 89,2 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,594
(12) 4VP 2 g TEGDA 18 µl AIBN 2 mg	60 °C/48h 120 °C/24h	Kirkas hieman kellertävä kiinteä aine; kirkas väritön turvonneena; vesipitoisuus 26,7 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,591
(13) NVI 7,5 g 4VP 2,5 g TEGDA 100 µl AIBN 10 mg DCP 10 mg	60 °C/48h 120 °C/48h	Kirkas vaaleankeltainen kiinteä aine; kirkas hieman kellertävä turvonneena; vesipitoisuus 65,6 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,563

(14) NVI 7,5 g 3VP 2,5 g DEGDA 71 µl AIBN 10 mg DCP 10 mg	60 °C/48h 120 °C/48h	Kirkas hieman kellertävä kiinteä aine; kirkas hyvin heikosti keltainen turvonneena; vesipitoisuus 69,7 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,560
(15) MPZ 3 g DEGDA 49 µl AIMN 6 mg	60 °C/48h 120 °C/48h	Kirkas ruskea kiinteä aine; kirkas vaaleanruskea turvonneena; vesipitoisuus 77,1 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,585
(16) NVI 2,2 g 3VP 1,5 g VPM 1 g DAP 92 mg AIBN 5 mg	60 °C/36h 120 °C/12h	Kirkas keltainen kiinteä aine; kirkas vaaleankeltainen turvonneena; vesipitoisuus 57,0 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,587
(17) NVI 1,4 g VPM 0,93 g 4VP 0,61 g DAP 58 mg AIBN 3 mg	60 °C/36h 120 °C/12h	Kirkas syvänkeltainen kiinteä aine; kirkas keltainen turvonneena; vesipitoisuus 63,0 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,589
(18) NVI 1,45 g VPM 1 g 4VP 0,66 g DEGDA 61 µl AIBN 3 mg DCP 1 mg	60 °C/36h 120 °C/12h	Kirkas keltainen kiinteä aine; kirkas, hyvin heikosti kellertävä turvonneena; vesipitoisuus 66,5 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,586
(19) NVI 1,46 g VPM 1 g 4VP 0,66 g DAP 30,5 mg AIBN 3 mg DCP 1 mg	60 °C/36h 120 °C/12h	Kirkas syvänkeltainen kiinteä aine; kirkas keltainen turvonneena; vesipitoisuus 67,9 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,587
(20) NVI 1,46 g VPM 1 g 4VP 0,66 g DEGDA 30,5 µl AIBN 3 mg DCP 1 mg	60 °C/36h 120 °C/12h	Kirkas keltainen kiinteä aine; kirkas, käytännössä väritön turvonneena; vesipitoisuus 69,6 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,588

(21) VPM 944 µl NVP 439 µl DEGDA 47,1 µl AIBN 0,8 mg DCP 0,8 mg	60 °C/36h 135 °C/4h	Kirkas vaaleankeltainen kiinteä aine; kirkas, käytännössä väritön turvonneena; vesipitoisuus 72,0 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,570
(22) VPM 802 µl NVP 780 µl 4VP 291 µl DAGDA 52,3 µl AIBN 1 mg DCP 1 mg	60 °C/36h 135 °C/4h	Kirkas vaaleankeltainen kiinteä aine; kirkas, käytännössä väritön turvonneena; vesipitoisuus 71,0 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,563
(23) NVI 1236 µl VPM 607 µl DEGDA 68,9 µl AIBN 1 mg DCP 1 mg	60 °C/36h 135 °C/4h	Kirkas vaaleankeltainen kiinteä aine; kirkas, käytännössä väritön turvonneena; vesipitoisuus 66,0 %; n_D^{20} (kuiva) = 1,570

Taulukko IV

KOMPONENTIT	LYHENNE
Vinyylipyratsiini	VPZ
Dikumyyliperoksidi	DCP
Dietyleeniglykolidiakrylaatti	DEGDA
3-vinyylipyridiini	3VP
2-metyyli-5-vinyylipyratsiini	MPZ
4-vinyylipyrimidiini	VPM
1,4-diakryloyylipiperatsiini	DAP

Kun täten on kuvattu keksinnön esimerkinomaisia suoritusmuotoja, ammattimiesten olisi pantava merkille, että tässä olevat kuvaukset ovat vain esimerkinomaisia ja että keksinnön suojaalan puitteissa voidaan tehdä vaihtoehtoja, adaptaatioita ja modifikaatioita.

Patenttivaatimukset L 6

1. Hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että se käsittää verkkoutettua polymeeriä, joka on valmistettu yhdestä tai useasta monomeeristä, joita ovat 3-vinyylipyridiini, 4-vinyylipyridiini, 4-vinyylipyrimidiini, vinyylipyratsiini ja/tai 2-metyyli-5-vinyylipyratsiini.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että yksi tai useita monomeereistä, joita ovat dietyleeniglykolidiakrylaatti, tetraetyleeniglykolidiakrylaatti ja/tai 1,4-diakryloyylipiperatsiini, käytetään verkkoutusreagenssina.

3. Hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että se käsittää verkkoutettua polymeeriä, joka on valmistettu monomeerien seoksesta, joka käsittää N-vinyyli-imidatsolia ja ainakin yhtä komonomeeriä, joka on 3-vinyylipyridiiniä, 4-vinyylipyridiiniä, 4-vinyylipyridiiniä, vinyylipyratsiinia ja/tai 2-metyyli-5-vinyylipyratsiinia.

4. Hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että se käsittää verkkoutettua polymeeriä, joka on valmistettu monomeerien seoksesta, joka käsittää vinyyli-imidatsolia, 4-vinyylipyrimidiiniä ja vinyylipyridiiniä.

5. Hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että se käsittää verkkoutettua polymeeriä, joka on valmistettu monomeerien seoksesta, joka käsittää N-vinyylipyrrolidonia ja ainakin yhtä komonomeeriä, joka on 3-vinyylipyridiiniä, 4-vinyylipyridiiniä, 4-vinyylipyrimidiiniä, vinyylipyratsiinia ja/tai 2-metyyli-5-vinyylipyratsiinia.

6. Hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että se käsittää verkkoutettua polymeeriä, joka on valmistettu monomeerien seoksesta, joka käsittää N-vinyylipyrrolidonia, 4-vinyylipyrimidiiniä ja vinyylipyridiiniä.

7. Hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että se käsittää verkkoutettua polymeeriä, joka on valmistettu monomeerien seoksesta, joka käsittää N-vinyylipyrrolidonia ja 4-vinyylipyrimidiiniä.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 -7 mukainen hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että mainitun verkkoutetun polymeerin taitekerroin, n_D^{20}, on alueella 1,560 - 1,594 kuivassa tilassa.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että mainitun verkkoutetun polymeerin hydratoitu tasapainovesipitoisuus noin 57 - 90 %.

10. Menetelmä laajenevien silmänsisäisten hydrogeelilinssien valmistamiseksi, joilla on pienentynyt koko pienen avanteen istutusta varten, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä käsittää vaiheet, joissa:

aikaansaadaan dehydratoitu silmänsisäinen hydrogeelilinssi, jolla on dehydratoidut dimensiot, jolloin mainittu dehydratoitu silmänsisäinen hydrogeelilinssi on muodostettu verkkoutetusta polymeeristä, joka on valmistettu yhdestä tai useasta monomeeristä, joita ovat 3-vinyylipyridiini, 4-vinyylipyridiini, 4-vinyylipyrimidiini, vinyylipyratsiini ja/tai 2-metyyli-5-vinyylipyratsiini, ja jolla on elastinen deformaatiolämpötila;

deformoidaan mainittu dehydratoitu silmänsisäinen linssi lämpötilassa, joka on ainakin yhtä korkea kuin mainittu elastinen deformaatiolämpötila deformoidun muodon aikaansaamiseksi, jossa ainakin yksi mainituista dehydratoiduista dimensioista on riittävästi pienentynyt mainitun dehydratoidun ja deformoidun linssin siirtämiseksi 4-mm kirurgisen avanteen läpi; ja

annetaan mainitun deformoidun, dehydratoidun silmänsisäisen linssin jäähtyä lämpötilaan, joka on riittävästi alle mainitun elastisen deformaatiolämpötilan mainitun deformoidun, dehydratoidun silmänsisäisen linssin jäädyttämiseksi deformoituun muotoonsa.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhtä tai useaa monomeeriä, joita ovat dietyleeniglykolidiakrylaatti, tetraetyleeniglykolidiakrylaatti ja/tai 1,4-diakryloyylipiperatsiini, käytetään verkkoutusreagenssina.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu polymeeri valmistetaan monomeerien seoksesta, joka käsittää N-vinyyli-imidatsolia ja ainakin yhtä komonomeeriä, joka on 3-vinyylipyridiiniä, 4-vinyylipyridiiniä, 4-vinyylipyrimidiiniä, vinyylipyratsiinia ja/tai 2-metyyli-5-vinyylipyratsiinia.

13. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu polymeeri valmistetaan monomeerien seoksesta, joka käsittää N-vinyyli-imidatsolia, 4-vinyylipyrimidiiniä ja vinyylipyridiiniä.

14. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu polymeeri valmistetaan monomeerien seoksesta, joka käsittää N-vinyylipyrrolidonia ja ainakin yhtä komonomeeriä, joka on 3-vinyylipyridiiniä, 4-vinyylipyridiiniä, 4-vinyylipyrimidiiniä, vinyylipyratsiinia ja/tai 2-metyyli-5-vinyylipyratsiinia.

15. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu polymeeri valmistetaan monomeerien seoksesta, joka käsittää N-vinyylipyrrolidonia, 4-vinyylipyrimidiiniä ja vinyylipyridiiniä.

16. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu polymeeri valmistetaan monomeeriseoksesta, joka käsittää N-vinyylipyrrolidonia ja 4-vinyylipyrimidiiniä.

17. Jonkin patenttivaatimuksen 10 - 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainitun polymeerin taitekerroin, n_D^{20}, on alueella 1,560 - 1,594 kuivassa tilassa.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainitun polymeerin tasapainovesipitoisuus on noin 57 - 90 %.

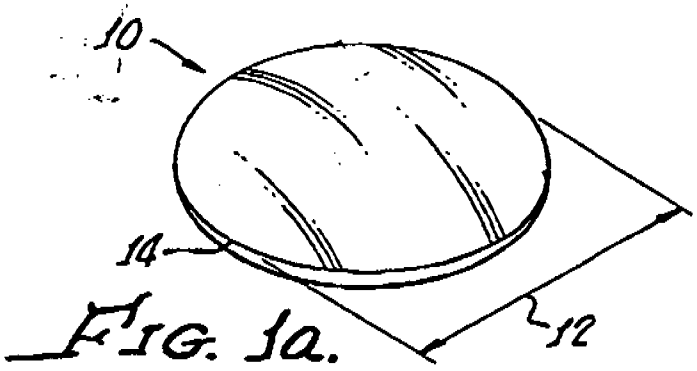


FIG. 1a.

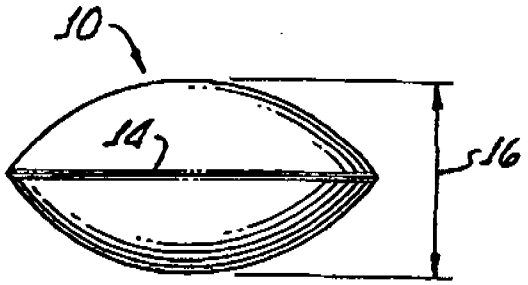


FIG. 1b.

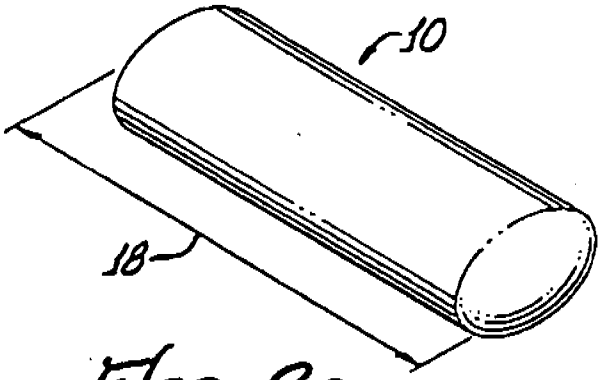


FIG. 2a.

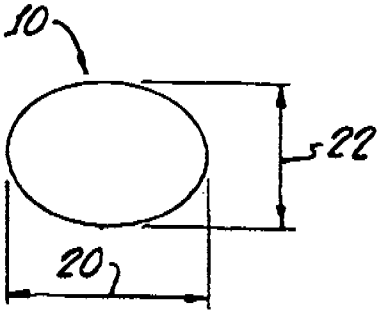


FIG. 2b.

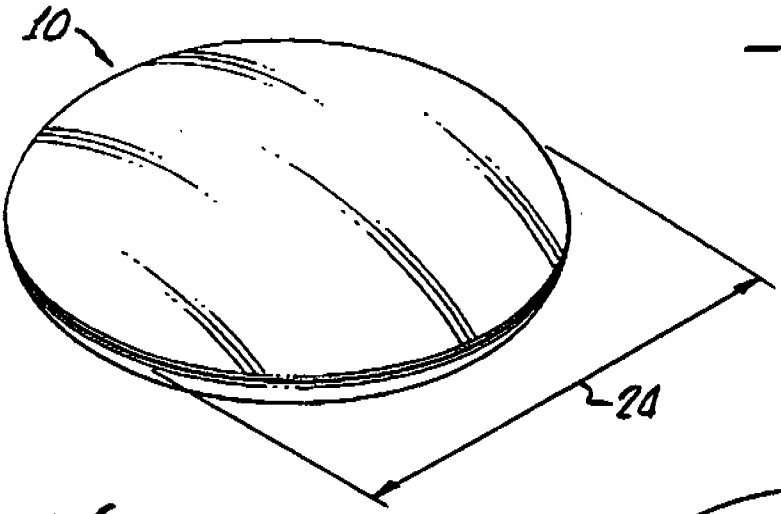


FIG. 3a.

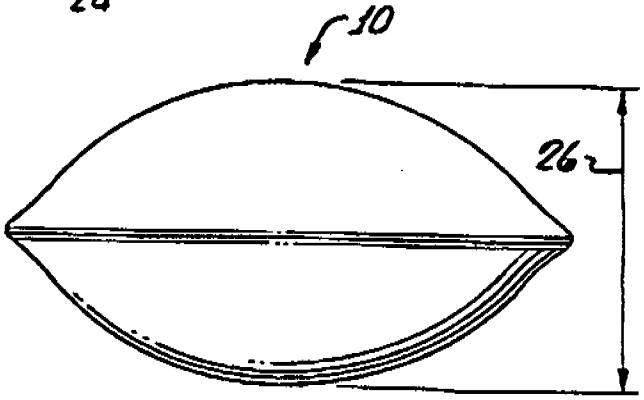


FIG. 3b.

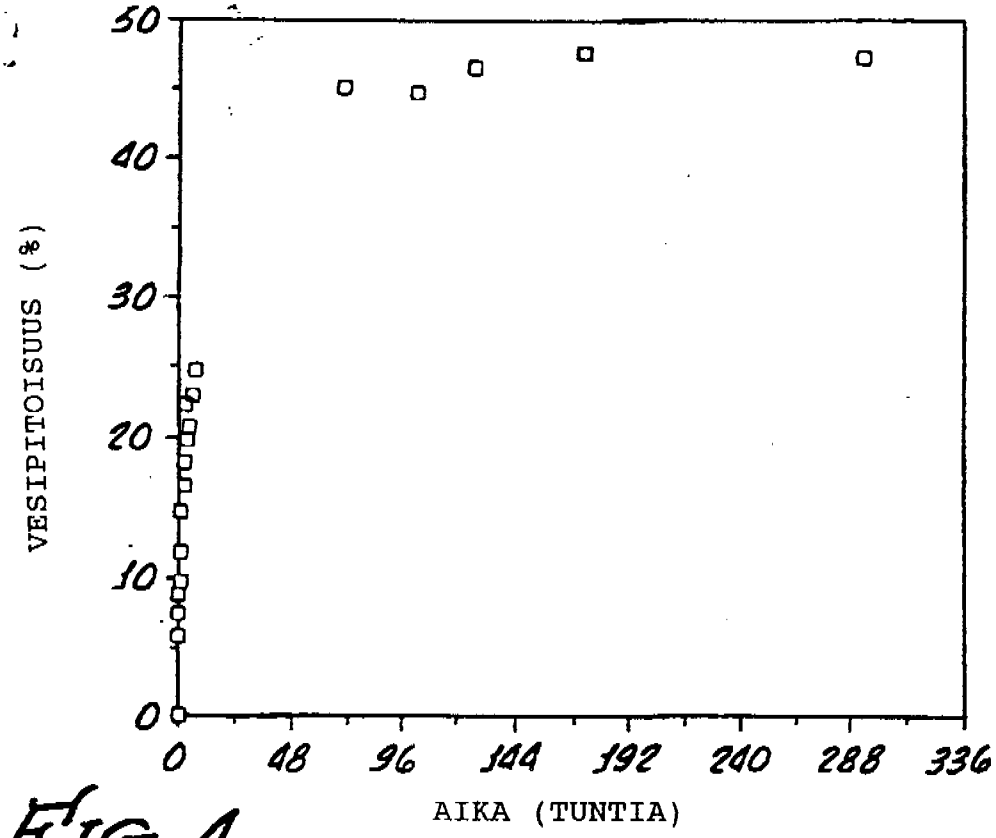

50
40
30
20
10
0
VESIPITOISUUS (%)
0
48
96
144
192
240
288
336
AIKA (TUNTIA)

FIG. 4.

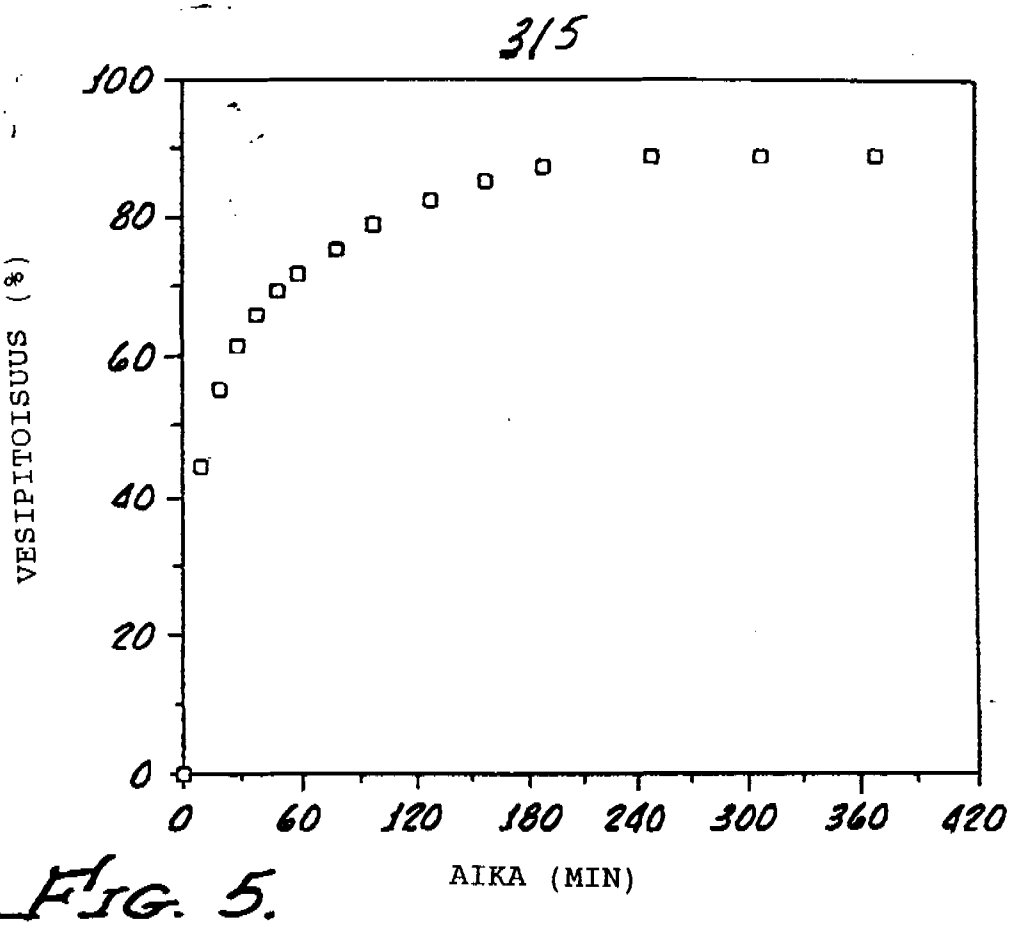

315
100
80
60
40
20
0
VESIPITOISUUS (%)
0
60
120
180
240
300
360
420
AIKA (MIN)

FIG. 5.

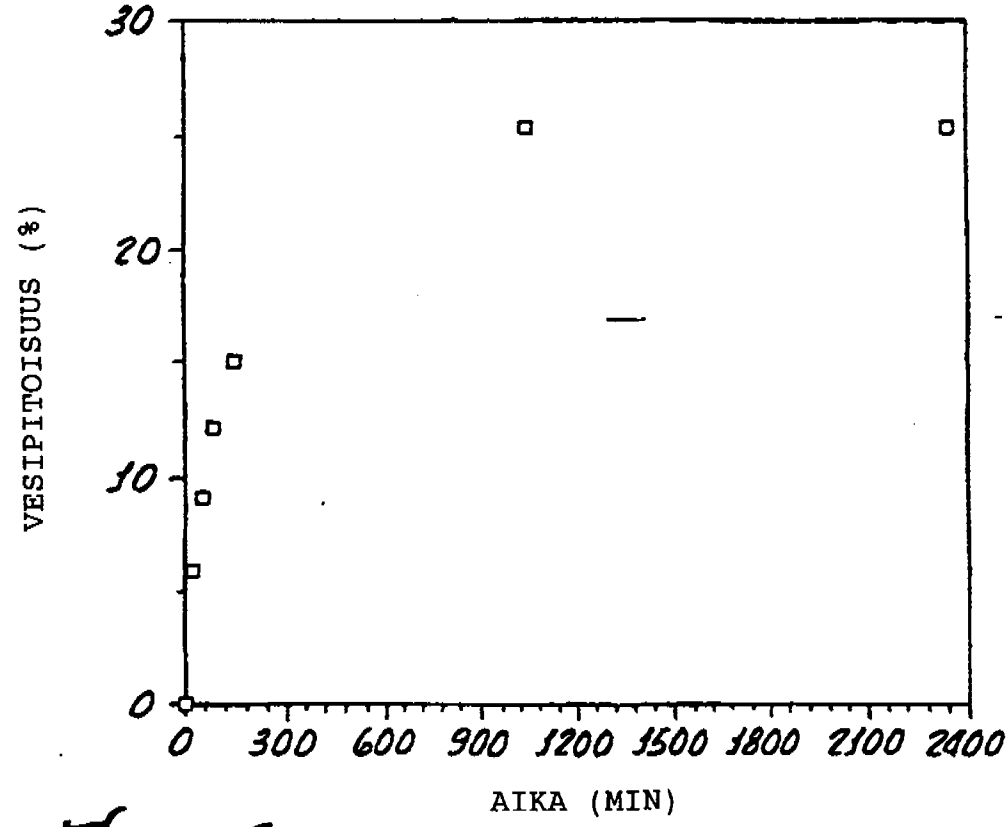

30
20
10
0
VESIPITOISUUS (%)
0
300
600
900
1200
1500
1800
2100
2400
AIKA (MIN)

FIG. 6.

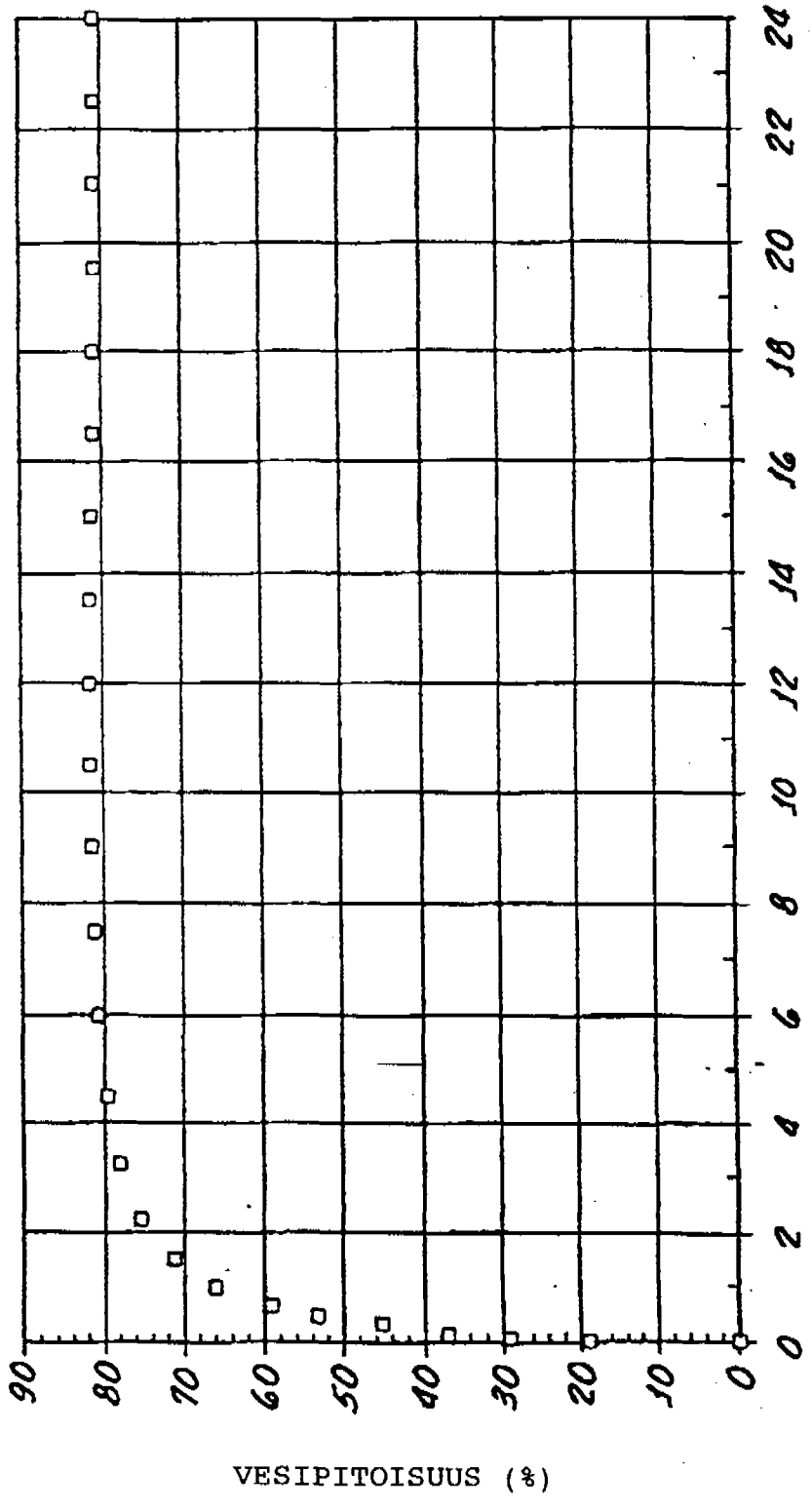

0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
AIKA (TUNTIA)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
VESIPITOISUUS (%)

Fig. 7.

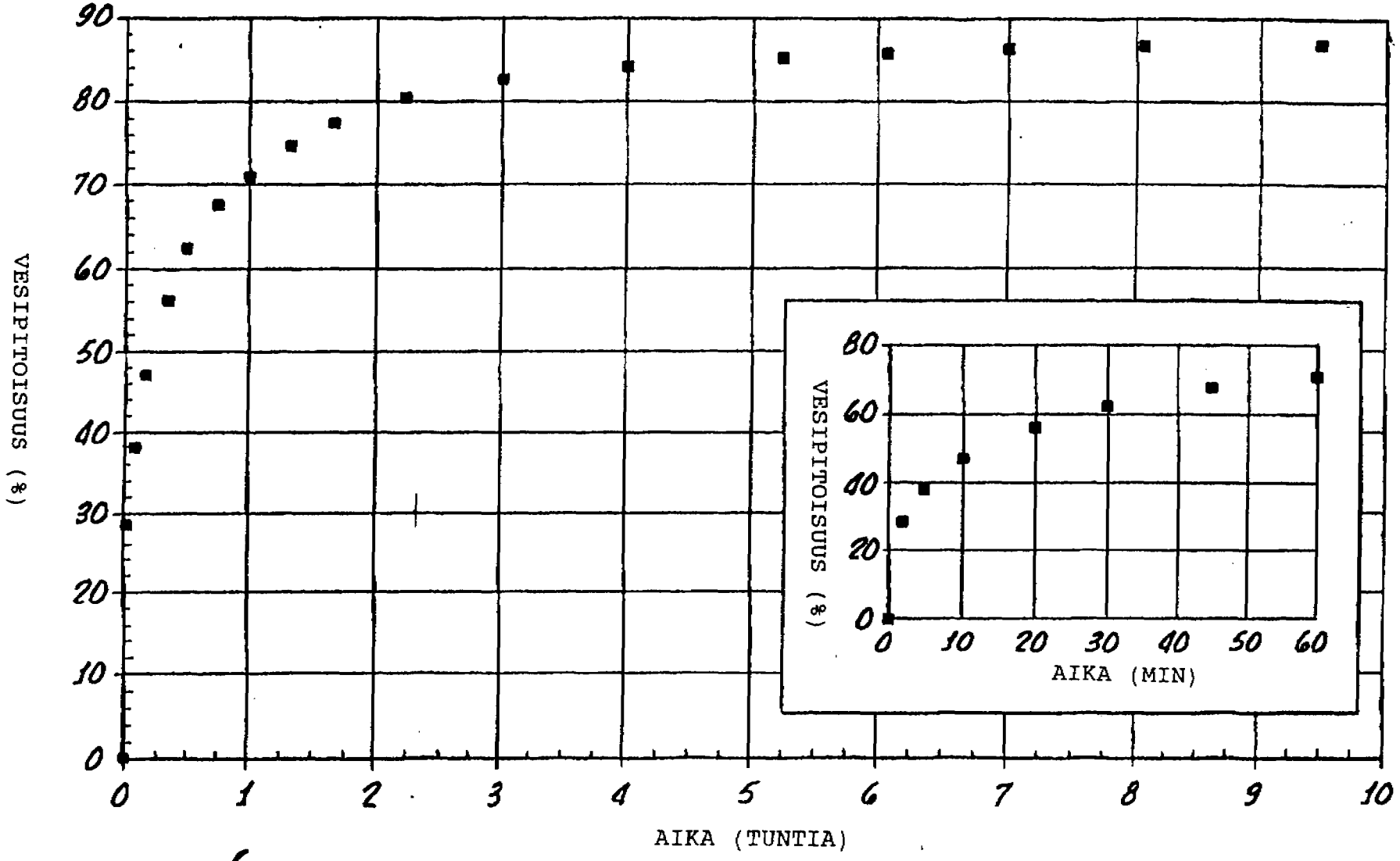


FIG. 8.

5/5

MAY 13 '94 09:23AM