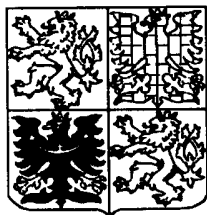


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 08.04.94
(32) 12.04.93
(31) 93/17709
(33) US
(40) 16.11.94

(21) 828-94

(13) A3

5(51)

G 02 B 1/04

// C 08 F 291/06

(71) Johnson & Johnson Vision Products, Inc., Jacksonville,
FL, US;

(72) Molock Frank F., Orange Park, FL, US;
Nunez Ivan M., Jacksonville, FL, US;
Ford James D., Orange Park, FL, US;
Elliott Laura D., Jacksonville, FL, US;

(54) Oční čočka tvořená reakčním produktem
hydrogelového monomeru a síťovacího činidla
obsahujícího cukerný zbytek

(57) Oční čočky, zejména měkké hydrogelové kontaktní čočky, lze vyrobit ze zesíťovaného polymeru připraveného reakcí hydrofilního monomeru a síťujícího množství polyfunkčního sloučeniny obsahujícího cukerný zbytek. Výhodným hydrofilním monomerem je směs a) reakčního produktu monoisokyanátu majícího volné reakční radikály a monoalkoxy-polyalkyletheru, b) N,N-dimethylakrylamidu a případně c) hydroxyethylmethakrylátu. Výhodnou polyfunkční sloučeninou je předpolymer odvozený z alkoxylované glukózy nebo sacharózy. Tento předpolymer lze připravit reakcí glukózy nebo sacharózy, která je ethoxylovaná nebo propoxylovaná, s isokyanátem majícím volné radikály a s koncovou závěrnou skupinou. Uvedený isokyanát může být opatřen závěrnou skupinou reakcí s polyalkyletherem, například s polyethylenglykolem, a následným zreagováním tohoto meziprojektu s diisokyanátem. Výhodně se mezi reakční složky z nichž má být připraven zesíťovaný polymer pro výrobu čoček přidá fluorovaný monomer, výhodně reakční produkt monoisokyanátu majícího volné reakční radikály a perfluoroktanolu. Polymerace se v ideálním případě provádí v přítomnosti inertního ředidla, jakým je výhodně ester kyseliny borité a polyethylenglykolu 400.

č.j.	4 3 3 5 3
DOŠLO	22. VIII 94
URÁD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL. - 1

Oční čočka tvořená reakčním produktem hydrogelového monomeru a síťovacího činidla obsahujícího cukerný zbytek

Oblast techniky

Vynález se týká zesíťovaného polymeru získaného polymerací hydrofilního monomeru a síťovacího činidla. Přesněji řečeno, týká se takového polymeru, který má vlastnosti požadované pro oční čočky, zejména měkké hydrogelové kontaktní čočky.

Známy stav techniky

Měkké hydrogelové kontaktní čočky jsou určeny pro dlouhodobé nošení, čemuž odpovídá i jejich design. Tyto čočky jsou získány polymerací hydrofilního monomeru, jakým může být například hydroxyethylmethakrylát (HEMA). Lze samozřejmě použít i další hydrofilní monomery, například N,N-dimethylakrylamid (DMA) a N-vinylpyrrolidon (NVP), nicméně tyto alternativní monomery nebyly zatím shledány dostatečně přijatelnými pro výrobu komerčních kontaktních čoček pro denní nošení i pro dlouhodobou aplikaci jako HEMA.

Kontaktní čočka tvořená polymerním produktem HEMA (polyHEMA) je zbobtnána vodou za účelem přípravy hydrogelu. Co se týče hydrogelů s vyšším obsahem vody, tento vysoký vodný obsah je důležitým faktorem ovlivňujícím pohodlí pacienta, vzhledem k tomu, že na tomto vodném obsahu je závislá prostupnost kyslíku čočkou. Vzhledem k tomu, že tkáň rohovky potřebuje k "dýchání" kyslík, jsou vodný obsah čočky a tedy i prostupnost kyslíku touto čočkou důležitými faktory pro dosažení přijatelného stupně pohodlí zdraví rohovky nositele kontaktních čoček.

Přestože při zbobtnání polyHEMA čoček vodou lze připravit hydrogely s minimálně přijatelnými hodnotami vodného obsahu a tedy prostupnosti kyslíku, nevykazují tyto čočky tvořené samotným polyHEMA dostatečné mechanické vlastnosti, kterých je třeba pro běžnou manipulaci s nimi. Z tohoto důvodu jsou běžné komerční čočky vyráběny polymerací nejen HEMA ale i síťovacího činidla, které zlepšuje mechanické vlastnosti těchto čoček. Běžně používaným síťovacím činidlem je ethylenglykoldimethakrylát (EGDMA). Kromě toho, že síťovací monomer zlepšuje mechanické vlastnosti konečné čočky a tím i manipulovatelnost s čočkou má i nežádoucí účinky. Vysoký obsah běžných síťovacích činidel snižuje obsah vody konečné čočky a zvyšuje její křehkost. Redukovaný obsah vody v čočce snižuje i prostupnost kyslíku touto čočkou, což se zase odrzí na zhoršení pohodlí nositele kontaktních čoček a zdraví jeho rohovky při dlouhodobém nošení uvedených čoček. Zvýšení křehkosti čočky je důvodem zvýšené náchylnosti k slzení.

Protože ani polyHEMA samotný, ani reakční produkt HEMA a síťovacího činidla nedává vzniklému polymeru optimální vlastnosti žádané u měkkých kontaktních čoček, mají v sobě běžně dostupné čočky zpravidla zabudovány další monomerní složky, například aniontové monomery, a to zejména methakrylovou kyselinu (MAA), která je přidávána za účelem dalšího zvýšení vodného obsahu čočky, a hydrofobní monomery, jako alkylakryláty nebo methakryláty, které jsou přidávány za účelem dalšího zvýšení mechanických vlastností konečné čočky.

Bohužel zbývá ještě stále mnoho prostoru pro zlepšení již dosažených vlastností očních čoček, především měkkých kontaktních čoček, a proto se provádí mnoho pokusů vyvinout z nových polymerních systémů čočky, které budou mít požadované vlastnosti.

V literatuře lze najít množství příkladů zabírajících

se pokusy vyrobit hydrogelové kontaktní čočky z jedinečných polymerních systémů. Dále tedy následuje jakýsi komentář a diskuse týkající se některých relevantnějších dokumentů.

Patent US 3 988 274 popisuje měkké kontaktní čočky vyrobené z množství monomerních složek, které vykazují optimální prostupnost kyslíku čočkou a pevnost. Převládající monomerní složkou směsi je alkylenglykolmonomethakrylát, jakým může být například HEMA, nebo monomethakrylát polyethylenglykolu (monoester PEG). Síťovacím monomerem je běžný polyfunkční monomer, například EGDMA, nebo síťovací činidlo s vyšší molekulovou hmotností, například polyethylenglykoldimethakrylát. Za účelem zvýšit obsahu vody se přidá kyselina akrylová nebo methakrylová a za účelem zvýšení pevnosti se přidá alkylester kyseliny akrylové nebo methakrylové, například N-hexylmethakrylát.

Patent US 5 034 461 popisuje kontaktní čočky vyrobené z kopolymerů konvenčně ethylenicky reaktivních monomerů, jako například HEMA, nebo fluorovaných analogů těchto monomerů, a předpolymeru. Předpolymer je připraven postupně, nejprve reakcí isokyanatem ukončeného polyolu s polyalkylenglykolem a následně uzavřením tohoto reakčního produktu pomocí HEMA.

Patent US 4 780 488 popisuje přípravu materiálu kontaktních čoček ze zesíťovaného polymeru polyfunkčního monomeru. V jednom provedení je polyfunkční monomer připraven nejprve uzavřením polyalkylenglykolu, tj. polypropylenglykolu (PPG) diisokyanátem a následným zavedením funkčních skupin do uzavřeného polyolu s ethylenově nenasyčenými vazbami uvedením do reakce s HEMA. Rozměrovou stabilitu lze zlepšit přidáním běžného síťovacího činidla.

Evropská patentová přihláška 321 403 popisuje

kontaktní čočky vyrobené za zesíťovaného polyvinylalkoholu (PVA). V jednom provedení je derivát PVA připraven uvedením PVA do reakce s glycidylmethakrylátem (GMA). PVA/GMA může kopolymerovat s vinylovou monomerní kompozicí obsahující převážné množství hydrofóbního monomeru a menší množství hydrofilního monomeru.

Patent US 4 921 956 popisuje přípravu reakčního modifikátoru, kterého lze použít ke zvýšení obsahu vody v měkké kontaktní čočce vyrobené z hydrofilních polymerů. Modifikátor, v jednom z provedení, obsahuje kyanátové funkční skupiny, které mohou reagovat s hydrofilním monomerm, který se polymeruje do formy čočky.

Nedávno byl prováděn pokus vyvinout kontaktní čočku z polymeru obsahujícího derivát glukózy nebo sacharózy. Patent US 5 196 458 popisuje přípravu kontaktní čočky z polymeru obsahujícího takový derivát glukózy nebo sacharózy. Předpolymer je připraven uvedením alkoxylované glukózy nebo sacharózy do reakce s volně radikálově reagujícím isokyanátem opatřeným koncovou závěrnou skupinou, tj. isokyanátem vytvrditelným ultrafialovým světelným zářením (UV-vytvrditelný). Uvedený isokyanát mající volné reakční radikály je uzavřen nejprve jeho uvedením do reakce s polyalkyetherem, jakým může být například PEG nebo PPG, a následně uvedením tohoto meziproduktu do reakce s diisokyanátem. Příbuzná evropská patentová přihláška 394 496, publikovaná 31. října 1990 uvádí cukerné deriváty, které lze polymerovat do formy polymeru použitelného k biomedicinnám účelům. V jednom provedení je cukerným derivátem derivát glykosidu připravený reakcí alkylglykosidu, například methylglykosidu, s esterem akrylové nebo methakrylové kyseliny, např. HEMA.

Další pokus vyrobít oční čočky, zejména měkké hydrogelové kontaktní čočky, z alternativních polymerních systémů

je popsán v evropské patentové přihlášce 493 320 publikované 20. prosince 1990. Tato publikace popisuje výrobu čoček z následujícího reakčního produktu: a) polyalkylether uzavřený UV-vytvrditelným isokyanátem (včetně tri- nebo tetrafunkčních polyalkyletherů), b) fluormonomer s ethylenovými funkčními skupinami, c) hydrofilní monomer, např. HEMA nebo DMA, a d) konvenční síťovací činidlo, např. EGDMA.

Přestože bylo provedeno množství pokusů zaměřených na optimalizování vlastností očních čoček, zejména měkkých kontaktních čoček, nepodařilo se ani těmito pokusy dosáhnout konečného cíle, kterým je výroba oční čočky, která by měla nejen ideální vlastnosti ovlivňující pohodlí pacienta a zdraví jeho rohovky při dlouhodobém nošení této čočky, ale také vynikající mechanické vlastnosti. Takže to, co je skutečně zapotřebí, je polymer, který má vlastnosti potřebné pro dosažení nejvyššího stupně pohodlí pacienta a zdraví jeho rohovky, za předpokladu, že těchto vlastností nebude dosaženo na úkor podstatného zhoršení jeho mechanických vlastností v případě, že se použije k výrobě očních čoček, a to zejména měkkých hydrogelových kontaktních čoček.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je zesíťovaný polymer, který obsahuje reakční produkt hydrofilního monomeru a síťujícího množství polyfunkční sloučeniny obsahující cukerný zbytek.

Dalším předmětem vynálezu je oční čočka, která je vyrobena z výše popsaného zesíťovaného polymeru.

Zesíťovaný polymer podle vynálezu vykazuje žádanou řadu vlastností, potřebných zejména u očních čoček, ještě přesněji u měkkých hydrogelových kontaktních čoček. Překva-

pivým zjištěním je, že u výhodného provedení podle vynálezu, kde je jako síťovací činidlo v monomerní směsi, jejíž polymerací se vyrábí měkká hydrogelová čočka, použita polyfunkční sloučenina, dochází k současnému zlepšení nejen mechanických vlastností, ale také vlastností souvisejících s pacientovým pohodlím a zdravím jeho rohovky při dlouhodobém nošení takových měkkých hydrogelových čoček. To znamená, že je dosaženo opačného výsledku, než v případě, kdy je síťující monomer nebo předpolymer zabudován do polymeru, z něhož je čočka vyrobena.

Přesněji řečeno, jedním ze zlepšení dosažených zabudováním polyfunkční sloučeniny do čočky, je vzrůst modulu čočky, a tedy i odpovídající zlepšení týkající se manipulování s touto čočkou. Ale dosažená zlepšení se netýkají pouze zlepšeného modulu čočky, ale i dalších vlastností, jako například obsahu vody, který při zabudování polyfunkční sloučeniny neočekávaně vzrostl. To znamená, že stejně vzrostla i prostupnost kyslíku čočkou, čímž se zase zvýšilo pohodlí pacienta a zdraví jeho rohovky. Co se týče protažení této čočky, to zůstává zachováno, což znamená, že se čočka nestane křehčí a tím snadněji rozlomitelnější. Všechny tyto pozoruhodné změny vlastností jsou v kontrastu se změnami, které vykazují čočky vyrobené z polymeru vzniklého jako polymerní produkt monomerního systému, do něhož jsou zabudovány běžné síťující monomery, jako například EGDMA.

U zvláště výhodného provedení se polymerace hydrofilního monomeru a polyfunkční sloučeniny provádí ve formě na oční čočky v přítomnosti inertního ředidla. V případě, že jsou výhodná ředidla použita v kombinaci s monomerní směsí, do níž se zabuduje výhodná polyfunkční sloučenina, která zde zastává funkci síťovacího činidla, sníží se podstatně smršťování čočky při polymeraci ve formě, v po-

rovnání s čočkou, která byla vyráběna z běžných systémů monomer-ředidlo.

Zesíťovaný polymer podle vynálezu lze použít pro libovolné aplikace, které by mohly těžit z vyvážení vlastností, které tento polymer nabízí. Polymer se výhodně využije pro biomedicínální účely, zejména při výrobě očních čoček, např. měkkých hydrogelových kontaktních čoček.

Polyfunkční sloučeninou je síťující činidlo obsahující alespoň dvě polohy, kde může probíhat polymerace. Množství těchto reakčních poloh bude záviset na příslušném zvoleném cukru, z něhož bude sloučenina odvozena. Polymeračními polohami jsou výhodně místa ethylenových nenasycených vazeb, a každé takové místo se výhodně objevuje na konci větve molekulového řetězce sloučeniny.

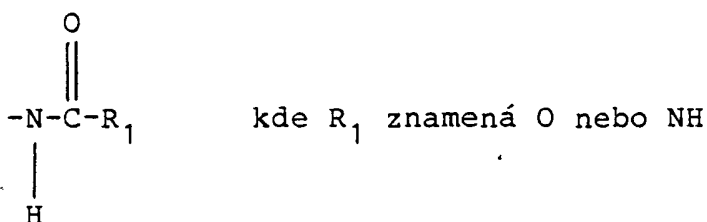
Uvedenou sloučeninou může být polyfunkční monomer nebo oligomer, nicméně výhodně jím je polyfunkční předpolymer, který má relativně vysokou molekulovou hmotnost ve srovnání s běžnými síťujícími činidly používanými při výrobě očních čoček, jakým je například EGDMA. Výhodně je číselná průměrná molekulová hmotnost takového předpolymeru je od asi 700 do asi 50 000. Nejvýhodněji se číselná průměrná molekulová hmotnost takového předpolymeru pohybuje od asi 9 000 do asi 20 000. V případě, že by byla molekulová hmotnost předpolymeru menší než 700, potom by mohla být získána hustota příčných vazeb, v případě, že by předpolymer zpolymeroval společně s hydrofilním monomerem do formy zesíťovaného polymeru, nežádoucně vysoká. Toto zvýšení hustoty příčných vazeb by mohlo nežádoucím způsobem snížit obsah vody zbobtnalého polymeru a tedy i prostupnost kyslíku tímto polymerem. Kromě toho, může polymer vykazovat snížené protažení, které ukazuje na nežádoucí zvýšení křehkosti polymeru. Naopak, co se týče molekulových hmotností vyšších

než 50 000, přesto, že je možné tyto předpolymery s vyšší molekulovou hmotností použít, může být jejich zpracování při výrobě požadovaných očních čoček značně komplikované.

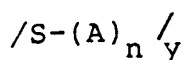
Pro účely vynálezu bude "cukerný zbytek" znamenat zbytek monosacharidu, oligosacharidu nebo polysacharidu. Výhodně bude cukerný zbytek znamenat monosacharid nebo oligosacharid s 1 až 6, výhodně 1 až 5 a nejvýhodněji s 1 až 3 cukernými jednotkami. Příklady některých výhodných cukrů, které lze použít, jsou uvedeny v evropské patentové přihlášce 394 496 publikované 31. října 1990. Nejvýhodnější cukerné zbytky jsou odvozeny od monosacharidů a disacharidů, přičemž nejvýhodnější z nich jsou glukóza a sacharóza.

Polysacharidy lze také použít pro přípravu polyfunkčního předpolymeru. Kromě toho lze použít polysacharidy obsahující karboxylovou skupinu. Mezi tyto polysacharidy patří například kyselina alginová, pektin a určité glukosaminoglykany. Dále lze použít cukry, jako například maltózu, laktózu, methyl- β -D-galaktosid nebo methy- β -D-galaktopyranosid a methylovaná deoxyribóza.

Kromě cukerného zbytku, výhodné polyfunkční předpolymery podle vynálezu nemají pouze relativně vysokou molekulovou hmotnost v porovnání s běžnými síťujícími činidly, ale také obsahují množinu karbamátových nebo karbamidových zbytků. Za účelem definování vynálezu mohou mít tyto karbamátové nebo karbamidové zbytky obecný vzorec:



Výhodné polyfunkční předpolymery mají obecný vzorec:



ve kterém

S znamená zbytek pěti- nebo šestičlenného sacharidového kruhu,

A znamená $(-\text{CH}_2)_b - \text{O}-\text{R}_2 - (\text{R}_3)_c - (\text{R}_4)_t - (\text{OCNH}-\text{R}_5)_u$

n znamená 2 až 4,

y znamená 1 až 4,

b znamená 0 nebo 1, za předpokladu, že pro alespoň jedno A je b rovno 1,

c znamená 0 nebo 1,

R_2 znamená $(-\text{CH}_2\text{CHR}_6\text{O})_x\text{H}$,

R_6 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

x znamená 8 až 250,

R_3 znamená $-\text{OCONH}-\text{R}_7-\text{NHOCO}-$,

R_7 znamená dvouvalenční radikál,

R_4 znamená $(-\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_a\text{X})_z\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_a\text{X}$, pokud $c = 1$, nebo alternativně,

R_4 znamená $-\text{O}-\text{R}_8$, pokud $c = 0$,

t znamená 0 nebo 1,

X znamená O nebo NH,

a znamená 0 až 3,

z znamená 10 až 180,

$\text{R}_8 = \text{C}(\text{R}_9)_3\text{C}(\text{R}_9)_2\text{d}(\text{CH}_2)_e(\text{OCH}_2\text{CHR}_6)_f$,

$\text{R}_9 = \text{H}$ nebo F ,

d znamená 0 až 30,

e znamená 1 až 69,

f znamená 0 až 50,

R_5 znamená volnou radikálovou reakční koncovou skupinu, a

u znamená 0 nebo 1, za předpokladu, že u znamená 0 pouze v případě, kdy jsou jak c, tak t rovny 0 a za předpokladu, že alespoň pro jedno A bude $u = 1$.

výhodně S znamená zbytek sacharózového nebo glukózo-

vého kruhu, n znamená 3 nebo 4, výhodně 4, y znamená 1 až 3, výhodně 1 až 2, c znamená 1 a x znamená 15 až 125, výhodně 25 až 60. U výhodného provedení R_7 znamená isofo-rondiisokyanátový (IPDI) nebo toluendiisokyanátový (TDI) zbytek a R_5 znamená styrenisokyanátový zbytek, isokyanato-ethylmethakrylát nebo reakční produkt HEMA s IPDI nebo TPI. U výhodného provedení, v případě, že c se rovná 1, a znamená 1 nebo 2, výhodně 1, a z znamená 25 až 145, výhodně 80 až 120. U dalšího výhodného provedení, v případě, že se c rovná 0, e znamená 15 až 50, výhodně 21 až 33, a f znamená 0.

Nejvýhodnějšími prepolymerem jsou prepolymerem popsané v související patentové přihlášce US 777 767, podané 15. října, 1991. Výhodné prepolymerem se připraví uvedením ethoxylované nebo propoxylované glukózy nebo sacharózy do reakce s koncovou závěrnou skupinou opatřeným isokyanátem reagujícím na bázi volných radikálů. Tento isokyanát s volnými reakčními radikály je uzavřen tak, že se nejprve uvede do reakce s PEG nebo PPG a následně tento meziprodukt zreaguje s diisokyanátem.

Pro účely definování tohoto vynálezu "hydrofilní monomer" označuje jakýkoliv monomer nebo směs monomerů, které v případě, že zpolymerují poskytnou hydrofilní polymer schopný tvořit hydrogel, je-li uveden do kontaktu s vodou. Mezi hydrofilní monomery například patří hydroxyestery kyseliny akrylové a methakrylové, DMA, NVP, styren-sulfonová a karboxylová kyselina a další v oboru známé hydrofilní monomery.

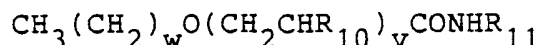
Příkladem hydroxyesterů kyseliny akrylové a methakrylové jsou HEMA, hydroxyethylakrylát, glycerylmethakrylát, hydroxypropylmethakrylát, hydroxypropylakrylát a hydroxytrimethylenakrylát. Výhodným hydroxyesterem je HEMA.

Nejvýhodnějšími hydrofilními monomery jsou monomery

získané jako reakční produkt monoisokyanátu majícího volné reakční radikály s monoalkoxypolyalkyletherem. Je žádoucí, aby polyalkyletherem byl polyalkylenglykol, např. PEG nebo PPG, nebo polyalkylenglykol s aminovými koncovými skupinami. Monoisokyanátem s volnými reakčními radikály může být jakýkoliv monoisokyanát s polymerizovatelnými ethylenovými funkčními skupinami. Mezi takové isokyanáty patří například isokyanatoethylmethakrylát (IEM), styrenisokyanát, a reakční produkt HEMA buď s isofofondiisokyanátem (IPDI) nebo toluendiisokyanátem (TDI). Pro zjednodušení popisu vynálezu budou nadále tyto výhodné hydrofilní monomery označovány jako "PEG opatřené jednou koncovou závěrnou skupinou".

"PEG opatřené jednou koncovou závěrnou skupinou jsou výhodnými hydrofilními monomery vzhledem k tomu, že ve spojení s polyfunkčním prepolymerem působícím jako síťující činidlo, poskytují zesíťovanému polymeru vynikající fyzikální vlastnosti. Přesněji řečeno, tyto hydrofilní monomery přispívají k podstatnému zvýšení modulu zesíťovaného polymeru, aniž by zhoršovaly jeho protažení. Použití těchto monomerů značnou měrou přispívají k získání očních čoček vykazujících vysokou propustnost kyslíku a snížení křehkosti.

Výhodné PEG opatřené jednou koncovou závěrnou skupinou mají následující obecný vzorec:



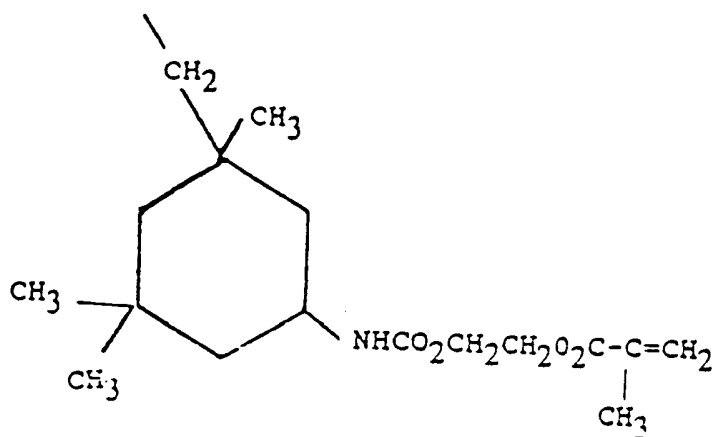
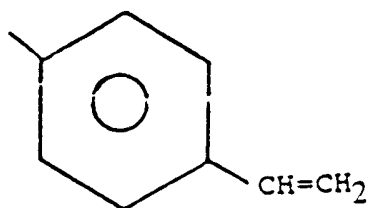
kde

w znamená 0 až 20,

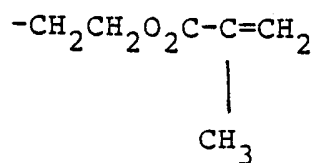
v znamená 20 až 135,

R₁₀ znamená vodík nebo methylovou skupinu, a

R_{11} znamená některou z následujících sloučenin majících obecný vzorec:



Nejvýhodnějšími PEGs opatřenými jednou koncovou závěrnou skupinou jsou ta, které mají v rozmezí od 85 do 110, w mezi 0 a 3, R_{10} znamená vodík, a R_{11} má následující obecný vzorec:



Nejvýhodnějším jednou nenasyceným polyalkyletherem je reakční produkt IEM s methoxyPEG, vzhledem k tomu, že provedení této syntézy je relativně snadné.

U výhodného provedení podle vynálezu je hydrofilním monomermem směs hydrofilních monomerů, přičemž výhodnou směsí je směs PEG opatřeného jednou koncovou závěrnou skupinou a DMA. Je žádoucí, aby se hmotnostní poměr PEG

opatřeného jednou závěrnou skupinou ku DMA v této hydrofilní monomerní směsi pohyboval od asi 1,5:1 do asi 4:1, výhodně od asi 1,5:1 do asi 2,5:1. Kromě toho, by mohlo být žádoucí přidat do této hydrofilní monomerní směsi malé množství HEMA.

Výhodně hydrofilní monomery kopolymerují v reakční monomerní směsi s komonomery, za účelem dosažení specifických zlepšení chemických a fyzikálních vlastností, která jsou žádoucí v závislosti na příslušných aplikacích. Například rovnovážný obsah vody očních čoček lze zvýšit tehdy, je-li jako komonomer použita MAA. Podobně lze pro různé účely přidat další složky, například za účelem propůjčit konečné čočce například UV absorpční schopnosti, nebo kosmetické tónování.

V příslušném výhodném provedení je jako koreakční činidlo do reakční směsi přidán fluorovaný monomer. Výhodnou třídou fluorovaných monomerů jsou monomery, které vznikají jako reakční produkt monoisokyanátu reagujícího na bázi volných radikálů a fluorovaného alkoholu. Fluorovaným alkoholem je výhodně jednomocný alkohol, výhodně alifatický alkohol. Výhodným jednomocným alifatickým alkoholem je alkohol s 6 až 30 atomy uhlíku. Nejvýhodnějším fluorovaným alkoholem je perfluoroktanol. Co se týče monoisokyanátu s volnými reaktivními radikály, lze použít libovolný již popsany monoisokyanát. Nicméně, nejvýhodnějším z nich je IEM, a z tohoto důvodu je nejvýhodnějším fluormonomerem reakční produkt IEM s perfluoroktanolem.

Výhodně představuje množství fluorovaného monomeru přidaného do reakční monomerní směsi od asi 2 do asi 9 hmotnostních procent reakčních složek, výhodně od asi 5 do asi 7. Zabudování fluorovaného monomeru je žádoucí zejména při výrobě očních čoček, vzhledem ke skutečnosti, že fluorovaný monomer snižuje povrchovou energii konečné

čočky, čímž zvyšuje její odolnost vůči ulpívání složek očních slz, např. lipidů a proteinů. V případě, že by bylo množství fluorovaného monomeru přidaného do reakční směsi menší než asi 2 procenta, potom by ke snížení povrchové energie konečné oční čočky nemuselo dojít. Na druhou stranu, v případě, že je množství přidaného fluorovaného monomeru větší než asi 9 procent, potom se mohou zhoršit optické vlastnosti konečné čočky a stejně může poklesnout i vodný obsah této čočky.

U dalšího výhodného provedení se do reakční směsi přidá druhé síťovací činidlo, za účelem dalšího zvýšení modulu konečné oční čočky, která je vyrobena ze zesíťovaného polymeru. Ačkoliv lze jako síťovací činidlo použít libovolný poly-nenasycený monomer, např. EGDMA, má výhodně toto síťovací činidlo číselnou střední molekulovou hmotnost od asi 500 do asi 2 000, výhodně asi 750-1500. výhodným síťujícím činidlem je reakční produkt aromatického, nebo cykloalifatického polyolu, např. bisfenolu A, a monoisokyanátu s volnými reaktivními radikály, tj. IEM. Jeho koncentrace v reakční směsi je od asi 5 do asi 25 hmotnostních procent, vztaženo na reakční sloučeniny, výhodně od asi 13 do asi 17 procent. Při koncentraci nižší než asi 5 procent nemusí dojít ke zvýšení modulu čočky a koncentrace vyšší než asi 25 procent může mít negativní dopad na obsah vody uvedené čočky.

U dalšího provedení může být žádoucí přidání fluorovaných analogů výše popsaných hydrofilních monomerů a organosilikonových monomerů do reakční směsi za účelem dalšího zlepšení vlastností. Příklady těchto monomerů jsou uvedeny v patentu US 5 034 461.

Monomerní reakční směs dále obsahuje iniciátor, obvykle asi 0,05 až 1 procento iniciátoru na bázi volných

radikálů, který je aktivován tepelně. typickými příklady těchto iniciátorů jsou například lauroylperoxid, benzoylperoxid, isopropylperkarbonát, azobisisobutyronitril a známé redox-systémy, jako například kombinace amonumpersulfátu a metabisulfitu sodného. K iniciaci polymerační reakce lze také použít UV světelné záření, elektronový paprsek nebo radioaktivní zdroj, případně s dalším polymeračním iniciátorem, tj. benzionem a jeho ethery, stejně jako iniciatory působící na bázi nábojového transferu, jako například známé benzofenon/aminové systémy.

Množství polyfunkční sloučeniny, která kopolymeruje s hydrofilním monomerním a dalšími koreakčními látkami, v případě, že jsou přítomny, závisí na množství faktorů. Toto množství lze snadno stanovit empiricky. Zvolené množství bude záviset na molekulové hmotnosti polyfunkční sloučeniny, jejím stupni funkčnosti, a konečných vlastnostech požadovaného zesíťovaného polymeru. V případě, že je zvolenou polyfunkční sloučeninou prepolymer mající molekulovou hmotnost mezi 9 000 a 20 000 a která obsahuje glukózový nebo sacharózový zbytek, potom je žádoucí, aby koncentrace prepolymeru v reakční směsi byla asi 0,002 až asi 0,020 molů předpolymeru na 100 gramů reakčních monomerních složek, výhodněji asi 0,003 až asi 0,0045 molů předpolymeru na 100 gramů reakčních monomerních složek. Polymerace reakční monomerní směsi do formy zesíťovaného polymeru se běžně provádí v přítomnosti inertního ředidla. Volba vhodného ředidla je důležitá pro rozpuštění reakčních složek uvedené směsi, zejména pro rozpuštění těch monomerních složek, které mají relativně vysokou molekulovou hmotnost. Vhodnými ředidly pro polymeraci zde popsaných reakčních monomerů jsou ředidla popsaná v patentu US 4 889 664. Výhodnými ředidly jsou estery kyseliny borité a dvojmocných alkoholů. Nejvýhodnějšími estery kyseliny borité jsou estery polyethylenglykolů, přesněji, ester kyseliny borité a polyethylenglykolu 400.

Výhodným množstvím esteru kyseliny borité a polyethylen-glykolu je asi 25 až asi 65 hmotnostních procent, vztaženo na reakční složky, a nejvýhodněji asi 35 až asi 50 hmotnostních procent.

Za účelem popsání tohoto vynálezu se pojmem "oční čočka" rozumí libovolná čočka, která může být umístěna na rohovku nebo dovnitř oka. Mezi takové čočky patří například sklerální čočky, kontaktní čočky, intraokulární čočky a korneální bandážové čočky. Nejvýhodnější oční čočkou je kontaktní čočka. Nejvýhodnější kontaktní čočkou je měkká hydrogelová čočka. Hydrogelovou čočku lze připravit zbobtnáním zesíťovaného polymeru podle vynálezu, který byl vytvarován do tvaru čočky, velkým množstvím vody.

Mezi výhodné způsoby formování požadovaných čoček v přítomnosti vhodného inertního ředidla patří například velmi známé způsoby rotačního lití a lití do formy, například za použití forem popsanych v patentu US 4 568 348.

Potom, co je výroba čočky ukončena, je tato čočka hydratována až do dosažení rovnovážného obsahu vody. Výhodně obsah vody uvedené čočky představuje asi 35 až asi 85 hmotnostních procent, výhodněji asi 35 až asi 75 hmotnostních procent. Toto rozmezí se považuje za ideální pro dlouhodobě nošené čočky, v případě, kdy jsou rozhodujícími faktory pohodlí pacienta, zdraví jeho rohovky a dobrá manipulovatelnost s touto čočkou.

Následující příklady jsou přehledem nejvýhodnějších provedení podle vynálezu. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně určen přiloženými patentovými nároky.

Zkušební metoda 1

Prostupnost kyslíku (Dk)

Prostupnost kyslíku čočkou je vyjádřena jako hodnota Dk vynásobená 10^{-11} , v jednotkách $\text{cm}^2 \cdot \text{ml O}_2 / \text{s} \cdot \text{ml} \cdot \text{mm Hg}$. Prostupnost kyslíku je měřena polagrafickým kyslíkovým čidlem zahrnujícím zlatou katodu o průměru 4 mm a kruhovou anodu tvořenou systémem stříbro/chlorid stříbrný.

Zkušební metoda 2

Tahové vlastnosti (modul, protažení, pevnost)

Čoška, která má být testována, je nastříhána na zkušební vzorky požadovaných rozměrů a požadovaného tvaru, načež je změřena jejich průřezová plocha. Potom je vzorek upevněn do horní upínací čelisti zkušebního zařízení s vodíci sáněmi, které se pohybují konstantní rychlostí, a siloměrem. Vodící sáně jsou posunuty směrem dolů do výchozí polohy pro měření a vzorek je upnut do fixované upínací čelisti. Potom je vzorek protahován při konstantním napětí a současně je zaznamenávána výsledná křivka vyjadřující závislost napětí na poměrném protažení. Protažení je vyjádřeno v procentech a tahový modul a síla jsou vyjádřeny v MPa.

Zkušební metoda 3

Gravimetrické stanovení obsahu vody (rovnovážný obsah vody - EWC)

Vyrobí se ploché kotouče, které váží přibližně 5-8 gramů. Tyto kotouče jsou uvedeny do rovnováhy ve fyziologickém solném roztoku, zvářeny a následně dehydratovány a zváženy. Gravimetricky stanovený obsah vody je vyjádřen jako procentický rozdíl:

$$\frac{(\text{suchý polymer} + \text{solný roztok}) - (\text{suchý polymer})}{(\text{suchý polymer} + \text{solný roztok})} \times 100$$

Příklad 1

(Syntéza Glucam E-20-polyethylenglykolu (PEG) 1000)

Celkem 100g (0,100 molu) suchého PEG 1000 se umístí do 1l tříhrdlé láhve opatřené mechanickým mícháním a trubicí pro přívod plynu. Uvedený systém se propláchne suchým dusíkem a následně suchým kyslíkem. Do PEG 1000 se přidá 375 g suchého acetonitrilu, načež následuje míchání směsi až do úplného rozpuštění PEG 1000. Potom se do roztoku přidají dvě kapky kaprylanu cínatého a 500 ppm MEHQ. Pomocí kapačky se přidá 15,20 g (0,098 molu) isokyanatoethylmethakrylátu. Reakce se nechá probíhat při pokojové teplotě po dobu 24-28 hodin. Průběh reakce je sledován na vymizení NCO absorpce při 2270 cm^{-1} v infračerveném spektru. Po úplném doběhnutí píku při 2270 cm^{-1} je výše uvedená reakční směs převedena do kapačky. Obsah kapačka se pomalu přidá do roztoku obsahujícího 200 g suchého acetonitrilu a 17,42 g (0,100 molu) 2,4-toluendiisokyanátu. Reakce je znovu sledována na vymizení hydroxylového píku v okolí 3400 cm^{-1} v infračerveném záření. Do výše popsané směsi se přidá 27,5 g (0,025 molu) Glucamu E-20. Po proběhnutí adsorpce při 2270 cm^{-1} se za sníženého tlaku odstraní acetonitril a výsledný bílý voskový pevný Glucam E-20 PEG 1000 může být použit jako hotový produkt.

Příklad 2

Za použití 94,60 % hydroxyethylmethakrylátu (HEMA), 5,0 % Glucam E-20 PEG 1000 připraveného v příkladu 1 a 0,40 % Darocuru 1173 se připraví směs. Výše uvedená směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 40°C za sníženého

tlaku (< 10 mm Hg), načež se přemístí do formy na výrobu kontaktních čoček. Naplněná forma se vystaví na dvacet minut působení ultrafialového světelného záření (vlnové délky 300 až 380 nm, dávka = 1,2 až 1,6 Joulů/cm²) při teplotě přibližně 60°C. Po uplynutí uvedené doby se uvedené formy otevřou a umístí do destilované vody, kde se ponechají při teplotě 50°C po dobu tří až čtyř hodin. Po ukončení této iniciační hydratační periody se čočka nechá hydratovat ve fyziologickém solném roztoku do dosažení rovnovážného stavu. Takto získané čočky se prověří již popsánymi zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 3

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 84,60 % HEMA, 15,00 % Glucam E-20 PEG 1000 a 0,40 % Darocuru 1173. Tato směs je zpracována způsobem popsáným v příkladu 2 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 4

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 74,60 % HEMA, 25,00 % Glucam E-20 PEG 1000 a 0,40 % Darocuru 1173. Tato směs je zpracována způsobem popsáným v příkladu 2 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 5

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 64,60 % HEMA, 35,00 % Glucam E-20 PEG 1000 a 0,40 % Darocuru 1173. Tato směs je zpracována způsobem popsáným v příkladu

2 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Tabulka 1
Vlastnosti měkkých hydrogelových kontaktních čoček

Příklad ^f	%GluPEG1000	% EWC	Modul	Protažení	Tah	Dk
Příklad 2	5	46	90	190	101	25
Příklad 3	15	51	92	160	103	27
Příklad 4	25	54	98	170	104	31
Příklad 5	35	56	104	160	107	32

Jak je patrné z tabulky 1 se zvyšujícím se obsahem derivátu Glucam E-20 PEG 1000 se zvyšuje i obsah vody, modul a prostupnost kyslíku uvedenou čočkou.

Příklad 6

(Syntéza derivátu Glucam P-20)

Celkem 200g (0,1515 molu) suchého Glucamu P-20 se umístí do 1l tříhrdlé láhve opatřené mechanickým mícháním a trubicí pro přívod plynu. Uvedený systém se propláchne suchým dusíkem a následně suchým kyslíkem. Do Glucamu E-20 se přidá 600 g suchého acetonitrilu, načechá následuje míchání směsi až do úplného rozpuštění Glucamu E-20. Potom se do roztoku přidají dvě kapky kaprylanu cínatého a 500 ppm MEHQ. Pomocí kapačky se přidá 42,91 g (0,277 molu) isokyanato--ethylmethakrylátu. Reakce se nechá probíhat při pokojové teplotě po dobu 24-28 hodin. Průběh reakce je sledován na vymizení NCO absorpce při 2270 cm^{-1} v infračerveném spektru.

Za sníženého tlaku se odstraní acetonitril a výsledný viskózní derivát Glucamu P-20 může být použit jako hotový produkt.

Příklad 7

Za použití 94,60 % hydroxyethylmethakrylátu (HEMA), 5,0 % derivátu Glukamu P-20 připraveného v příkladu 6 a 0,40 % Darocuru 1173 se připraví směs. Výše uvedená směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 40°C za sníženého tlaku (< 10 mm Hg), načež se přemístí do formy na výrobu kontaktních čoček. Naplněná forma se vystaví na dvacet minut působení ultrafialového světelného záření (vlnové délky 300 až 380 nm, dávka = 1,2 až 1,6 Joulů/cm²) při teplotě přibližně 60°C. Po uplynutí uvedené doby se uvedené formy otevřou a umístí do destilované vody, kde se ponechají při teplotě 50°C po dobu tří až čtyř hodin. Po ukončení této iniciační hydratační periody se čočka nechá hydratovat ve fyziologickém solném roztoku do dosažení rovnovážného stavu. Takto získané čočky se prověří již popsánymi zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 8

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 84,60 % HEMA, 15,00 % derivátu Glucamu P-20. Tato směs je zpracována způsobem popsáním v příkladu 7 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 9

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena

74,60 % HEMA, 25,00 % derivátu Glucamu P-20. Tato směs je zpracována způsobem popsaným v příkladu 7 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 10

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 59,60 % HEMA, 40,00 % derivátu Glucamu P-20. Tato směs je zpracována způsobem popsaným v příkladu 7 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Tabulka 2

Vlastnosti měkkých hydrogelových kontaktních čoček

Příklad #	%GLU P-20 Der	%EWC	Modul	Protažení	Tah	Dk
Příklad 7	5	42	71	150	98	11
Příklad 8	15	41	79	170	100	12
Příklad 9	25	40	85	160	91	9
Příklad 10	40	38	98	155	110	8

Jak je patrné z tabulky 2, se vzrůstajícím obsahem derivátu Glucamu P-20 se snižuje hodnota obsahu vody a Dk, přičemž modul vzrůstá.

Příklad 11

(Syntéza Glucam E-20-polyethylenglykolu (PEG) 4500)

Celkem 100g (0,0220 molu) suchého PEG 4500 se umístí

do 1l tříhrdlé láhve opatřené mechanickým mícháním a trubicí pro přívod plynu. Uvedený systém se propláchne suchým dusíkem a následně suchým kyslíkem. Do PEG 4500 se přidá 375 g suchého acetonitrilu, načež následuje míchání směsi až do úplného rozpuštění PEG 4500. Potom se do roztoku přidají dvě kapky kaprylanu cínatého a 500 ppm MEHQ. Pomocí kapačky se přidá 3,41 g (0,022 molu) isokyanatoethylmethakrylátu. Reakce se nechá probíhat při pokojové teplotě po dobu 24-28 hodin. Průběh reakce je sledován na vymizení NCO absorpce při 2270 cm^{-1} v infračerveném spektru. Po úplném doběhnutí píku při 2270 cm^{-1} je výše uvedená reakční směs převedena do kapačky. Obsah kapačka se pomalu přidá do roztoku obsahujícího 200 g suchého acetonitrilu a 3,83 g (0,0220 molu) 2,4-toluendiisokyanátu. Reakce je znovu sledována na vymizení hydroxylového píku v okolí 3400 cm^{-1} v infračerveném záření. Do výše popsané směsi se přidá 6,0 g (0,006 molu) Glucamu E-20. Po vymizení adsorpce při 2270 cm^{-1} se za sníženého tlaku odstraní acetonitril a výsledný bílý voskový Glucam E-20 PEG 4500 může být použit jako hotový produkt.

Příklad 12

(Syntéza inertního ředidla PEG 400 BAE (esteru kyseliny borité))

Celkem 400 g (1 mol) polyethylenglykolu 400 (PEG 400) se umístí do 2l nádoby rotační odparky. Do uvedené nádoby se dále přidá 108,2 g (1,75 molu) kyseliny borité. Uvedená nádoba se umístí do rotační odparky, přičemž se pomalu snižuje tlak ($<0,05-1\text{ mm Hg}$). Po dosažení úplného vaku se teplota lázně pozvolna zvyšuje na 92°C . Voda, která vzniká při tvorbě esteru kyseliny borité, se v průběhu reakce odstraňuje. Výsledná čistá viskózní kapalina se je připravena pro další použití.

Příklad 13

Za použití 58,56 % hydroxyethylmethakrylátu (HEMA), 1,20 % Glukam E-20 PEG 4500 připraveného v příkladu 11, 0,24 % Darocuru 1173 a 40 % inertního ředidla PEG 400 BAE připraveného způsobem podle příkladu 12 se připraví směs. Výše uvedená směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 40°C za sníženého tlaku (< 10 mm Hg), načež se přemístí do formy na výrobu kontaktních čoček. Naplněná forma se vystaví na dvacet minut působení ultrafialového světelného záření (vlnové délky 300 až 380 nm, dávka = 1,2 až 1,6 Joulů/cm²) při teplotě přibližně 60°C. Po uplynutí uvedené doby se uvedené formy otevrou a umístí do destilované vody, kde se ponechají při teplotě 50°C po dobu tří až čtyř hodin. Po ukončení této iniciační hydratační periody se čočka nechá hydratovat ve fyziologickém solném roztoku do dosažení rovnovážného stavu. Takto získané čočky se prověří již popsánymi zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 14

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 55,56 % HEMA, 4,20 % Glucamu E-20 PEG 4500 připraveného způsobem popsáním v příkladu 11, 0,24 % Darocuru 1173 a 40 % inertního ředidla připraveného způsobem popsáním v příkladu 12. Tato směs je zpracována způsobem popsáním v příkladu 13 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 15

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 55,56 % HEMA, 6,60 % Glucamu E-20 PEG 4500 připraveného způsobem popsáním v příkladu 11, 0,24 % Darocuru 1173

a 40 % inertního ředidla připraveného způsobem popsáným v příkladu 12. Tato směs je zpracována způsobem popsáným v příkladu 13 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 16

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 45,36 % HEMA, 14,40 % Glucamu E-20 PEG 4500 připraveného způsobem popsáným v příkladu 11, 0,24 % Darocuru 1173 a 40 % inertního ředidla připraveného způsobem popsáným v příkladu 12. Tato směs je zpracována způsobem popsáným v příkladu 13 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 17

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 36,36 % HEMA, 23,40 % Glucamu E-20 PEG 4500 připraveného způsobem popsáným v příkladu 11, 0,24 % Darocuru 1173 a 40 % inertního ředidla připraveného způsobem popsáným v příkladu 12. Tato směs je zpracována způsobem popsáným v příkladu 13 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 18

Kontaktní čočky se vyrobí ze směsi, která je tvořena 29,76 % HEMA, 23,40 % Glucamu E-20 PEG 4500 připraveného způsobem popsáným v příkladu 11, 0,24 % Darocuru 1173 a 40 % inertního ředidla připraveného způsobem popsáným v příkladu 12. Tato směs je zpracována způsobem popsáným v příkladu 13 a testována zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Tabulka 3

Vlastnosti měkkých hydrogelových kontaktních čoček

Příklad#	% GLUPEG 4500	% EWC	Modul	Protážení	Tah	Dk
Příklad3	2	40	48	189	79	12
Příklad4	7	49	52	145	77	14
Příklad5	11	54	58	171	82	19
Příklad6	24	65	59	130	77	27
Příklad7	39	72	74	131	86	34
Příklad8	50	76	89	105	81	39

Jak je patrné z tabulky 3, se vzrůstajícím obsahem derivátu Glucam E-20 PEG 4500 vzrůstá i EWC, modul a Dk.

Příklad 19

(Syntéza bisfenolu A (BPA) 890 opatřeného dvěma koncovými závěrnými skupinami

Celkem 200g (0,345 molu) suchého Fotonolu 7025 se umístí do 1l tříhrdlé láhve opatřené mechanickým mícháním a trubicí pro přívod plynu. Uvedený systém se propláchne suchým dusíkem a následně suchým kyslíkem. Do BPA se přidá 375 g suchého acetonitrilu, načež následuje míchání směsi až do úplného rozpuštění BPA. Potom se do roztoku přidají dvě kapky kaprylanu cínatého a 500 ppm MEHQ. Pomocí kapačky se přidá 107,1 g (0,690 molu) isokyanatoethylmethakrylátu. Reakce se nechá probíhat při pokojové teplotě po dobu 24-28 hodin. Průběh reakce je sledován na vymizení NCO absorpce při 2270 cm^{-1} v infračerveném spektru. Potom

se za sníženého tlaku odstraní acetonitril a výsledný viskózní kapalný BPA 890 opatřená dvěma závěrnými skupinami může být použit jako hotový produkt.

Příklad 20

(Syntéza fluoromonomeru (FM))

Celkem 200g (0,050 molu) suchého 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadekafluoro-1-oktanolu se umístí do 1l tříhrdlé láhve opatřené mechanickým mícháním a trubicí pro přívod plynu. Uvedený systém se propláchne suchým dusíkem a následně suchým kyslíkem. Do tohoto fluoroalkoholu se přidá 375 g suchého acetonitrilu, načež následuje patnáctiminutové míchání směsi. Potom se do směsi acetonitrilu/2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentafluoro-1-oktanolu přidají dvě kapky kaprylanu cínatého. Pomocí kapačky se přidá 15,52 g (0,100 molu) isokyanatoethylmethakrylátu. Reakce se nechá probíhat při pokojové teplotě po dobu 24-28 hodin. Průběh reakce je sledován na vymizení NCO absorpce při 2270 cm^{-1} v infračerveném spektru. Po odstranění acetonitrilu za sníženého tlaku, lze výsledný bílý voskovitý fluoromonomer použít jako hotový produkt.

Příklad 21

(Syntéza monomethoxypolyethylenglykolu (mPEG) 2000 opatřené jednou koncovou závěrnou skupinou)

Celkem 200g (0,10 molu) suchého mPEG 2000 se umístí do 1l tříhrdlé láhve opatřené mechanickým mícháním a trubicí pro přívod plynu. Uvedený systém se propláchne suchým dusíkem a následně suchým kyslíkem. Do mPEG 2000 se přidá

600 g suchého acetonitrilu, načež následuje míchání směsi až do úplného rozpuštění mPEG 2000. Potom se do roztoku přidají dvě kapky kaprylanu cínatého a 500 ppm MEHQ. Pomocí kapačky se přidá 15,51 g (0,100 molu) isokyanatoethylmethakrylátu. Reakce se nechá probíhat při pokojové teplotě po dobu 24-28 hodin. Průběh reakce je sledován na vymizení NCO absorpce při 2270 cm^{-1} v infračerveném spektru. Po odstranění acetonitrilu za sníženého tlaku lze výsledný bílý voskovitý mPEG 2000 opatřený jednou koncovou závěrnou skupinou použít jako hotový produkt.

Příklad 22

Za použití 9,36 % hydroxyethylmethakrylátu (HEMA), 21,0 % Glukam E-20 PEG 4500 připraveného v příkladu 11, 15 % mPEG 2000 připraveného v příkladu 21, 10,2 % BPA 890 připraveného v příkladu 19, 4,20 % fluoromonomeru připraveného v příkladu 20, 0,24 % Darocuru 1173 a 40 % inertního ředidla připraveného v příkladu 12 se připraví směs. Výše uvedená směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 40°C za sníženého tlaku ($<10\text{ mm Hg}$), načež se přemístí do formy na výrobu kontaktních čoček. Naplněná forma se vystaví na dvacet minut působení ultrafialového světelného záření (vlnové délky 300 až 380 nm, dávka = 1,2 až $1,6\text{ Joulů/cm}^2$) při teplotě přibližně 60°C . Po uplynutí uvedené doby se uvedené formy otevřou a umístí do destilované vody, kde se ponechají při teplotě 50°C po dobu tří až čtyř hodin. Po ukončení této iniciační hydratační periody se čočka nechá hydratovat ve fyziologickém solném roztoku do dosažení rovnovážného stavu. Takto získané čočky se prověří již popsanými zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

Příklad 23

Za použití 3,36 % hydroxyethylmethakrylátu (HEMA),

21,0 % Glukam E-20 PEG 4500 připraveného v příkladu 11, 21 % mPEG 2000 připraveného v příkladu 21, 10,2 % BPA 890 připraveného v příkladu 19, 4,20 % fluoromonomeru připraveného v příkladu 20, 0,24 % Darocuru 1173 a 40 % inertního ředidla připraveného v příkladu 12 se připraví směs. Výše uvedená směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 40°C za sníženého tlaku (10 mm Hg), načež se přemístí do formy na výrobu kontaktních čoček. Naplněná forma se vystaví na dvacet minut působení ultrafialového světelného záření (vlnové délky 300 až 380 nm, dávka = 1,2 až 1,6 Joulů/cm²) při teplotě přibližně 60°C. Po uplynutí uvedené doby se uvedené formy otevřou a umístí do destilované vody, kde se ponechají při teplotě 50°C po dobu tří až čtyř hodin. Po ukončení této iniciační hydratační periody se čočka nechá hydratovat ve fyziologickém solném roztoku do dosažení rovnovážného stavu. Takto získané čočky se prověří již popsánymi zkušebními metodami 1, 2 resp. 3.

TABULKA 4

Vlastnosti měkkých hydrogelových kontaktních čoček

Příklad #	% EWC	Modul	Protažení	Tah	Dk
Příklad 22	73	91	118	125	49
Příklad 23	77	101	125	122	55

Jak je zřejmé z tabulky 4, budou různé kombinace síťovacích činidel a monomerů spadajících do rozsahu vynálezu poskytovat materiály vhodné pro výrobu kontaktních čoček s vynikající propustností, kyslíku a s vynikajícími mechanickými vlastnostmi.

828-94

č.j.	43353
DOŠLO	
22 VIII 94	
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
PRÍL.	

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zesíťovaný polymer obsahující reakční produkt hydrofilního monomeru a síťujícího množství polyfunkční sloučeniny obsahující cukerný zbytek.

2. Zesíťovaný polymer podle nároku 1, ve kterém je polyfunkční sloučeninou předpolymer mající střední číselnou molekulovou hmotnost mezi asi 700 až asi 50 000.

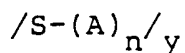
3. Zesíťovaný polymer podle nároku 2, ve kterém má uvedený předpolymer střední číselnou molekulovou hmotnost mezi asi 9000 až asi 20 000.

4. Zesíťovaný polymer podle nároku 3, ve kterém uvedený předpolymer obsahuje monosacharidový nebo oligosacharidový zbytek s 1 až 6 cukernými jednotkami.

5. Zesíťovaný polymer podle nároku 4, ve kterém monosacharid nebo oligosacharid obsahuje 1 až 5 cukerných jednotek.

6. Zesíťovaný polymer podle nároku 5, ve kterém uvedený předpolymer obsahuje množinu karbamátových nebo karbamidových zbytků.

7. Zesíťovaný polymer podle nároku 6, ve kterém uvedený předpolymer má obecný vzorec:



ve kterém

S znamená zbytek pěti- nebo šestičlenného sacharidového kruhu,

A znamená $-(CH_2)_b-O-R_2(R_3)_c-(R_4)_t-(OCNH-R_5)_u$,

n znamená 2 až 4,

y znamená 1 až 4,

b znamená 0 nebo 1, za předpokladu, že pro alespoň jedno A je b rovno 1,

c znamená 0 nebo 1,

R_2 znamená $(-CH_2CHR_6O)_xH$,

R_6 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

x znamená 8 až 250,

R_3 znamená $-OCONH-R_7-NHOCO-$,

R_7 znamená dvouvalenční radikál,

R_4 znamená $-(CH_2(CHR_6)_aX)_zCH_2(CHR_6)_aX$, pokud $c = 1$, nebo alternativně,

R_4 znamená $-O-R_8$, pokud $c = 0$,

t znamená 0 nebo 1,

X znamená O nebo NH,

a znamená 0 až 3,

z znamená 10 až 180,

R_8 znamená $C(R_9)_3C(R_9)_2d(CH_2)_e(OCH_2CHR_6)_f$,

R_9 znamená H nebo F,

d znamená 0 až 30,

e znamená 1 až 69,

f znamená 0 až 50,

R_5 znamená volnou radikálovou reakční koncovou skupinu,
a

u znamená 0 nebo 1, za předpokladu, že u znamená 0 pouze v případě, kdy jsou jak c, tak t rovny 0 a za předpokladu, že alespoň pro jedno a bude $u = 1$.

8. Zesíťovaný polymer podle nároku 7, ve kterém s zname-

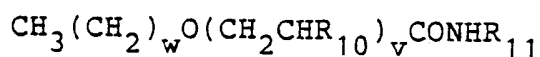
ná sacharidový nebo glukózový kruh, n znamená 3 nebo 4, y znamená 1 až 3, c znamená 1 a x znamená 15 až 125.

9. Zesíťovaný polymer podle nároku 8, ve kterém n znamená 4, y znamená 1 nebo 2 a x znamená 25 až 60.

10. Zesíťovaný polymer podle nároku 9, kde je hydrofilním monomerem PEG opatřený jednou koncovou závěrnou skupinou, hydroxyester kyseliny akrylové nebo methakrylové, DMA, NVP, kyselina styrensulfonová nebo karboxylová nebo směs dvou nebo více těchto hydrofilních monomerů.

11. Zesíťovaný polymer podle nároku 10, kde hydroxyesterem je HEMA, hydroxyethylakrylát, glycerylmethakrylát, hydroxypropylmethakrylát, hydroxypropylakrylát nebo hydroxytrimethylenakrylát.

12. Zesíťovaný polymer podle nároku 11, kde PEG opatřený jednou koncovou závěrnou skupinou má obecný vzorec:



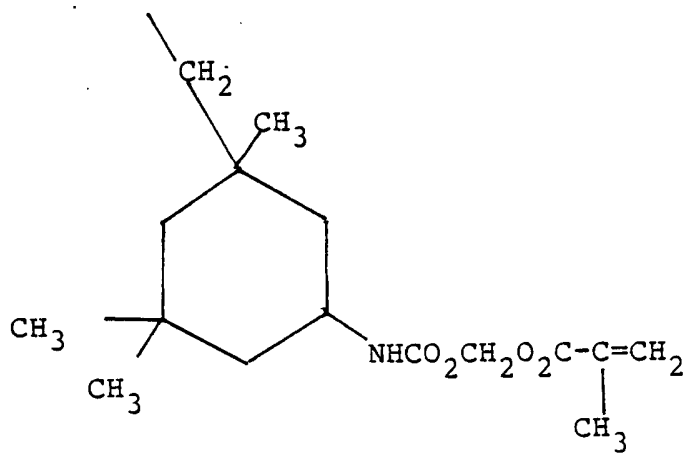
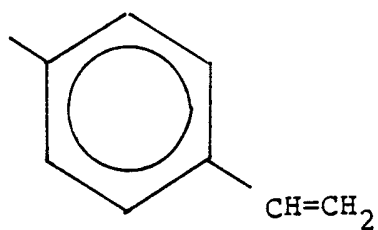
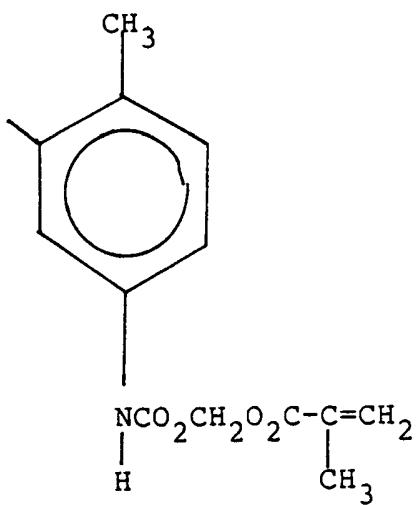
ve kterém

w znamená 0 až 20,

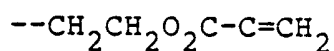
v znamená 20 až 135,

R₁₀ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

R₁₁ znamená některý z následujících zbytků:



13. Zesíťovaný polymer podle nároku 12, kde w znamená 85 až 110, w znamená 0 až 3, R_{10} znamená atom vodíku a R_{11} má obecný vzorec:



14. Zesíťovaný polymer podle nároku 13, kde hydrofilním monomerem je směs PEG opatřeného jednou koncovou závěrnou skupinou a DMA.

15. Zesíťovaný polymer podle nároku 14, ve kterém je hmotnostní poměr PEG opatřeného jednou koncovou závěrnou skupinou ku DMA od asi 1,5:1 do asi 4:1.

16. Zesíťovaný polymer podle nároku 15, ve kterém je hmotnostní poměr PEG opatřeného jednou koncovou závěrnou skupinou ku DMA od asi 1,5:1 do asi 2,5:1.

17. Zesíťovaný polymer podle nároku 16 dále obsahující reakční produkt fluorovaného monomeru.

18. Zesíťovaný polymer podle nároku 17, ve kterém je fluorovaný monomer získán jako reakční produkt monoisokyanátu majícího volné reaktivní radikály a fluorovaného alkoholu.

19. Zesíťovaný polymer podle nároku 18, ve kterém je množství fluorovaného monomeru v reakční monomerní směsi, z níž je polymer připraven, rovno asi 2 až asi 9 procentům hmotnosti, vztaženo na reakční složky, které polymerují do formy uvedeného polymeru.

20. Zesíťovaný polymer podle nároku 19 dále obsahující reakční produkt druhého síťovacího činidla.

21. Zesíťovaný polymer podle nároku 20, ve kterém je druhé síťující činidlo získáno jako reakční produkt aromatického nebo cykloalifatického polyolu a monoisokyanátu majícího volné reakční radikály.

22. Zesíťovaný polymer podle nároku 21, kde je množství druhého síťujícího činidla v reakční monomerní směsi, z níž je uvedený polymer připraven, rovno asi 5 až asi 25 procentům hmotnosti, vztaženo na reakční složky, které polymerují do formy polymeru.

23. Zesíťovaný polymer podle nároku 22, ve kterém je množství polyfunkčního předpolymeru v reakční monomerní směsi, z níž je polymer připraven, rovno asi 0,002 až asi 0,020 molu předpolymeru na 100 gramů reakčních monomerních složek, které polymerují do formy polymeru.

24. Zesíťovaný polymer podle nároku 23, ve kterém je síťující množství polyfunkčního předpolymeru v reakční

monomerní směsi, z níž je polymer připraven, rovno asi 0,003 až asi 0,045 molu předpolymeru na 100 gramů reakčních monomerních složek, které polymerují do formy polymeru.

25. Zesíťovaný polymer podle nároku 24 připravený v přítomnosti inertního ředidla.

26. Zesíťovaný polymer podle nároku 25, ve kterém je inertním rozpouštědlem ester kyseliny borité a dvojmocného alkoholu.

27. Oční čočka, v y z n a č e n á t í m , že zahrnuje zesíťovaný polymer podle nároku 1 nebo 26.

28. Oční čočka podle nároku 27, v y z n a č e n á t í m , že čočkou je kontaktní čočka, intraokulární čočka nebo korneální bandážová čočka.

29. Oční čočka podle nároku 28, v y z n a č e n á t í m , že čočkou je kontaktní čočka.

30. Oční čočka podle nároku 29, v y z n a č e n á t í m , že je uvedená čočka hydratována do formy měkké hydrogelové kontaktní čočky.

31. Oční čočka podle nároku 30, v y z n a č e n á t í m , že vodný obsah čočky je asi 35 až asi 85 hmotnostních procent.

32. Oční čočka podle nároku 31, v y z n a č e n á t í m,
že vodný obsah čočky je asi 55 až asi 75 hmotnostních
procent.

Zastupuje: