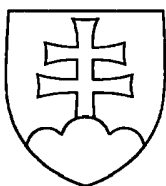


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania prihlášky: **11. 10. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9803481-2**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **13. 10. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky. **6. 11. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/07781**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/22460**

(11), (21) Číslo dokumentu.

410-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷

**G02B 1/04,
A61L 27/00,
C08G 77/20**

- (71) Prihlasovateľ: **Pharmacia Groningen BV, Groningen, NL;**
(72) Pôvodca: **Hodd Kenneth A., Caer-Estyn, Wrexham, GB;
Norrby Sverker, Leek, NL;**
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Fotovytvrditeľné siloxánové polyméry**

- (57) Anotácia:
Opisujú sa fotovytvrditeľné polysiloxánové kopolyméry obsahujúce funkčné akrylové skupiny vo svojich terminálnych zakončeniach, pričom siloxán môže byť zvolený zo skupiny zahrnujúcej difenylsiloxán, fenyalkylsiloxán, dialkylsiloxán a trifluóralkylalkylsiloxán. Ďalej sa opisuje spôsob prípravy uvedených kopolymérov, ako aj výroby vyhovujúcich šošoviek in vivo, čo znamená, že šošovky sa formujú v kapsulárnom vaku oka.

Fotovytvrditeľné siloxánové polyméry

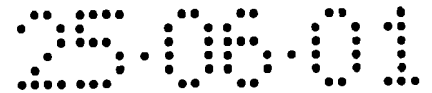
Oblasť techniky

Preložený vynález sa týka fotovytvrditeľných polysiloxánových polymérov (silikónov), ktoré obsahujú funkčné akrylové skupiny, využiteľné pri výrobe vnútroočných šošoviek. Vynález sa tiež týka spôsobov výroby elastomérov obsahujúcich uvedené polyméry, ako aj spôsobov výroby akomodačných šošoviek *in vivo*, čo znamená, že šošovky sa tvoria v kapsulárnom vaku oka.

Doterajší stav techniky

Implantácia vnútroočných šošoviek následne po extrakcii katarakty je teraz štandardným oftalmickým postupom. Konvenčné vnútroočné šošovky používané na nahradenie prirodzených šošoviek sú fixnými ohniskovými šošovkami, ktoré sa vyrábajú z tuhých plastických látok, ako je poly(metylmetakrylát), PMMA, alebo z elastomérov, ako je silikón. Implantácia takýchto šošoviek zvyčajne od pacienta vyžaduje používanie okuliarov na čítanie. Aby sa prekonal toto obmedzenie pri konvenčných vnútroočných šošovkách, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť bifokálnym a multizonálnym šošovkám.

Metóda explantovania katarakty a nahradenia šošoviek na akomodáciu vnútroočných šošoviek, akomodáciu kapsulárnych šošoviek (ACL, accommodating capsular lens), zahrňuje odmeranú injekciu kvapaliny s nízkou viskozitou, cez malý rez (s priemerom ≈ 1 mm), do kapsulárneho vaku, s jej následnou polymerizáciou za vytvorenia tlaku, za vzniku šošoviek požadovaného tvaru, s použitím tvaru kapsulárneho vaku ako formy. Aby sa regenerovala optická účinnosť prirodzených šošoviek, bude potrebné, aby nahradené šošovky mali refrakčný index blízky hodnote 1,41. Aby sa vytvorila odozva na akomodačné sily oka, miera stláčania vnútroočných šošoviek by mala byť porovnateľná s mierou stláčania prirodzených šošoviek, ktorá je v rozsahu od približne 1 do 5 kPa. Aby sa navrhli materiály, ktoré vyvážia tieto kolidujúce materiálové požiadavky ACL, vyžaduje sa návrh jednotných systémov. Tieto úvahy motivovali viacerých výskumníkov k navrhovaniu a štúdiám vývoja ACL. Akomodačné náhradné šošovky sú vnútroočné šošovky, vytvorené naplnením kapsulárneho vaku s prekurzormi elastoméru, a donútením alebo ponechaním, elastoméru usadiť sa do tvaru prirodzených šošoviek. Taktiež

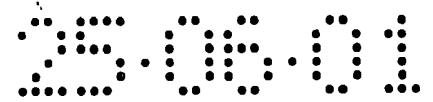


boli vyvinuté tenkostenné nafukovacie balóny zo silikónového kaučuku, ktoré sa môžu vložiť do kapsulárneho vaku a naplniť sa s požadovaným systémom.

Väčšina výskumníkov, ktorí sa venovali vývoju akomodačných náhradných šošoviek použila na plnenie kapsulárneho vaku systémy odvodené od silikónu, buď vo forme silikónových olejov alebo nízkotepelne vulkanizovaných (LTV, low temperature vulcanizing) silikónových elastomérov. Takéto systémy vykazujú nevýhody v súvislosti s tvorbou náhradných šošoviek, dimetylsilikóny majú obmedzený refrakčný index (1,40). LTV vulkanizuje pomaly, až do 12 hodín môže byť potrebných na ich úplné vytuhnutie a ich pomalé tuhnutie môže mať za následok stratu materiálu z kapsulárneho vaku cez chirurgický rez, okrem toho vysoké viskozity niektorých silikónových olejov a medziproduktov spôsobujú, že ich injektovanie, bez bublín vzduchu, je veľmi obťažné.

Injektovateľné prípravky polysiloxánov na vytvorenie vnútroočných šošoviek priamo v kapsulárnom vaku ľudského oka navrhli a opísali v amerických patentových spisoch US 5,278,258, US 5,391,590 ('590) a US 5,411,553 Gerace a kol., a taktiež v americkom patentovom spise US 5,116,369 (Kushibiki a kol.) Tieto patenty opisujú zmesi vinyl obsahujúceho polyorganosiloxánu, organosilikónu obsahujúceho hydridové skupiny a kovových katalyzátorov zo skupiny platiny, ktoré sú schopné vytuhnúť pri teplote prostredia na vnútročné šošovky vo vnútri kapsulárneho vaku oka. Tieto kompozície vykazujú vo všeobecnosti nevýhody pri tuhnutí pri nízkych teplotách v tom, že proces tuhnutia môže lekár len ťažko regulovať. Použitie silikónových kvapalín, demonštrujúce princíp ACL na báze silikónu, opísali Haefliger, E. a Parel, J-M. (1994), J. Refractive and Corneal Surgery 10, 550 - 555, avšak prírastok v akomodácii poklesol, pravdepodobne preto, že systém nebol zosieťovaný.

Následne boli demonštrované ťažkosti zavádzania tepelne vytvrditeľného silikónu do kapsulárneho vaku. Hlavnou nevýhodou použitia tepelne vytvrditeľného systému, ako je systém založený na pridaní Pt-vytvrdeného vinylu, pre prístup „forma- vo-vaku“ („mold-in-the-bag“) je zrozumiteľný zo zreteľom na tri charakteristické fázy tvorby zosieťovania, totiž (a) pred-želatináciu; (b) želatináciu; a (c) vytvrdnutie. Šošovky sa môžu úspešne tvarovať len vo fáze pred-želatinácie,



a keď sa už raz systém dostal do svojej fázy želatinácie, nemôže byť presne tvarovaný. Je tomu tak preto, že gél (polymér s neohraničenou molekulovou hmotnosťou), ktorý sa vytvorí pri a po teplote želatinácie, má elastickú pamäť a tak, bez ohľadu na podmienky tvarovania, sa bude po čase vždy vracat' do svojho pôvodného tvaru. Pri tvarovaní vnútroočných šošoviek alebo ACL, sa tento proces obnovy pozoruje ako kazy povrchu, ako sú zvlnenia alebo ryhy, ktoré spôsobujú závažné zhoršenie kvality šošoviek. Pri tvarovaní šošoviek zo silikónových systémov, zahrňujúcich tepelne vyvolanú polymerizáciu, sa tento fenomén ľahko reguluje mimo tela, nastavením premenných spôsobu, typu katalyzátora a koncentrácie, času, teploty a tlaku. Tvarovanie ACL vo vnútri oka počas chirurgického zákroku kladie závažné obmedzenia na výber týchto premenných spôsobu; teplotou tvarovania je telesná teplota, dobou tvarovania je minimálna doba zlučiteľná s požadovaným časom zotrvanía uvedeného pacienta na operačnom stole, to znamená, že v ideálnom prípade premenné musia vyhovovať chirurgickým požiadavkám ako oftalmológa tak aj pacienta. Všeobecne povedané, pri tepelne vytvrdivom silikónovom systéme, ako sú systémy na báze Pt-katalyzátorov, doba trvania pred-želatinácie a fáza vytvrdenia sú spojené, systém s krátkou dobou vytvrdenia má krátku dobu pred-želatinácie. Vo všeobecnosti sa pokladá za komplikované predĺžiť dobu pred-želatinácie bez predĺženia doby vytvrdzovania.

Na odstránenie problému regulovania tepelne vyvolaného vytvrdenia, by bolo vhodné poskytnúť systémy, pri ktorých sa vytvrdzovanie uskutočňuje na základe inštrukcií chirurga. Na tento účel sa uvažovali fotovytvrdivé (t.j. fotopolymerizovateľné) kompozície. Európsky patentový spis EP 0414219 opisuje injektovateľný systém, v ktorom kvapalná kompozícia obsahuje diifunkčný akrylátový a/alebo metakrylátový ester a fotoiniciátor aktivovaný svetlom s vlnovou dĺžkou 400 až 500 nm. Hettlich a kol. (German J. Ophthalmol. vol. 1, 346 - 349, 1992) boli medzi prvými, ktorí navrhli použitie fotopolymerizácie monomérneho systému ako alternatívny prístup na umiestnenie materiálu vo vnútri kapsulárneho vaku. Poukázali na klinický výsledok živíc fotovytvrdivých modrým svetlom na dentálne aplikácie a preskúmali použitie takýchto systémov ako injektovateľných materiálov na plnenie kapsulárnych vakov na očiach mŕtvych ošípaných a živých

králikov. Avšak systémy, ktoré použil Hettlich tvorili materiály s modulmi, ktoré boli príliš vysoké na to, aby umožňovali akomodačné procesy.. Okrem toho, zavedenie akrylátových monomérov do oka by bolo nežiadúce, pretože je dobre známe, že vykazujú vysokú fyziologickú aktivitu.

Kompozície obsahujúce polysiloxány s funkčnými akrylovými koncovými skupinami; ktoré sú vytvrditeľné pomocou UV svetla, boli už prv opísané na výrobu kontaktných šošoviek. Samotné vytvrditeľné akrylátové silikóny sú známe počas dlhého obdobia pri rozmanitých priemyselných aplikáciách, ako je opísané v amerických patentových spisoch US 4,778,862 a 4,348,454. Americký patentový spis US 5,321,108 a japonské patentové prihlášky publikované pod číslami 3-257420, 4-159319 a 5-164995 opisujú kompozície polysiloxánov s koncovými akrylovými skupinami, vhodných na výrobu kontaktných šošoviek. Avšak kompozície na prípravu kontaktných šošoviek nie sú vhodné na vnútroočnú výrobu šošoviek priamo vo vnútri ľudského oka, pričom sa musia vziať do úvahy špecifické hľadiská vzhľadom na polysiloxány, aby sa docielil injektovateľný, šošovky tvoriaci materiál.

V dôsledku toho tu teda jestvuje potreba na fotovytvrditeľné polyméry a ich injektovateľné kompozície, ktoré sú uspošobené na to, aby boli zahrnuté do kompozície vhodnej na injektovanie do kapsulárneho vaku ľudského oka. Úlohou predloženého vynálezu je poskytnúť takéto polyméry a kompozície, ktoré ich obsahujú, tak aby vyhovovali nevyhnutným požiadavkám na injektovateľné šošovkové materiály.

Podstata vynálezu

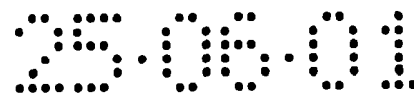
Predmetom predloženého vynálezu je poskytnúť fotovytvrditeľné polysiloxánové kopolyméry, ktoré sa môžu polymerizovať na vnútroočné šošovky v prítomnosti viditeľného svetla, predovšetkým modrého svetla.

Predovšetkým významným predmetom predloženého vynálezu je poskytnúť také polysiloxány, ktoré sú uspošobené na injektovanie priamo do kapsulárneho vaku ľudského oka priamo v súvislosti s chirurgickým odstránením chybných prirodzených očných šošoviek.

Ďalším významným predmetom predloženého vynálezu je poskytnúť kompozície uvedených polysiloxánov spolu s fotoiniciátorom a ďalšími doplnkovými prísadami potrebnými na vytvorenie pevných elastomérnych šošoviek finálnym vytvrdzovaním v kapsulárnom vaku.

Z všeobecného hľadiska sa predložený vynález týka polysiloxánového kopolyméru obsahujúceho funkčné akrylové skupiny, ktoré sú schopné fotopolymerizácie na pevné vnútročné šošovky so špecifickou hmotnosťou väčšou ako približne 1,0 a s refrakčným indexom vhodným na obnovenie refrakčnej sily prirodzených očných šošoviek. Na tento účel, polysiloxánový kopolymér obsahuje monoméne jednotky zvolené zo skupiny zahrňujúcej substituované alebo nesubstituované arylsiloxány, arylalkylsiloxány, alkyl(alkyl)siloxány všeobecného vzorca $-R^aR^bSiO-$. Aby sa dosiahli vhodne vysoké refrakčné indexy polysiloxánového kopolyméru, je výhodné, ak jednou siloxánovou monomérnou jednotkou je arylsiloxán alebo arylalkylsiloxán, výhodnejšie difenylsiloxán alebo fenylmetylsiloxán. Je taktiež veľmi výhodné, ak uvedenými substitúciami sú fluórsupstitúcie, predovšetkým výhodne ak v jednej siloxánovej monomérnej jednotke je začlenená fluóralkylová skupina, predovšetkým výhodne ak jedným siloxánovým monomérom je fluóralkyl(alkyl)siloxán. Podľa výhodného uskutočnenia, množstvo fluóralkyl(alkyl)siloxánových jednotiek prevyšuje približne 4 molárne percentá. Toto umožňuje špecifickú výhodu polysiloxánov podľa predloženého vynálezu, ktoré majú potom vyššiu špecifickú hmotnosť ako konvenčné polysiloxány uvádzané na oftalmické použitie.

Funkčné akrylové skupiny sa tu definujú tým že polysiloxánové molekuly majú k nim pripojené funkčné skupiny, vrátane časti akrylovej skupiny, tak aby sa získali akryl nesúce, pomocou akrylu pripojené ku siloxánovým monomérom polysiloxánovej štruktúry, jej terminálne konce, alebo oboje. Akrylové skupiny v uvedených funkčných skupinách môžu byť viazané ku silikónovým atómom pomocou spacerov. Príklady funkčných akrylových skupín zahrňujú akrylamidopropyl, metakrylamidopropyl, akryloxyhexyl a metakryloxyhexyl. Výhodné sú funkčné akrylové skupiny pripojené ku terminálnym koncom polysiloxánových molekúl, ako bolo doložené príkladom akrylamidopropyl-, metakrylamidopropyl-, akryloxyhexyl- a metakryloxyhexyl- zakončených polysiloxánov. Odborníci skúsení

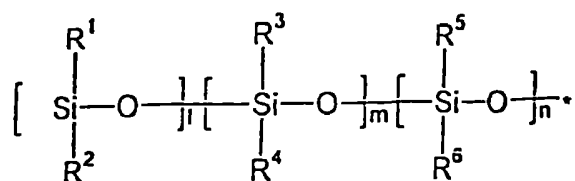


v odbore môžu uvažovať tiež ďalšie početné alternatívy, ktoré udržiavajú základnú funkciu, ktorú má akrylová skupina pre následné zosieťovanie/polymerizáciu polysiloxánových molekúl do väčších reťazcov spolu s fotoiniciátorom. Rovnakým spôsobom je treba tiež chápať, že význam akrylovej skupiny by mohol zahŕňať akrylové alebo substituované akrylové podiely, ako sú metakrylové podiely, pripojené prostredníctvom rozmanitých väzieb, vrátane esterovej, amidovej a uretánovej väzby, alebo funkčných analógov akrylu schopného podrobiť sa zosieťovacím reakciám s fotoiniciátorom.

Predložený vynález sa ďalej týka spôsobu výroby polysiloxánového kopolyméru obsahujúceho funkčné akrylové skupiny, ako je opísané vyššie. Takýto spôsob je všeobecne opísaný v nižšie uvedených príkladoch a odborník skúsený v odbore bude schopný uskutočniť vhodné modifikácie, aby pripravil ďalšie kopolyméry v rámci rozsahu predloženého vynálezu.

Polysiloxánové kopolyméry obsahujúce funkčné akrylové skupiny podľa predloženého vynálezu by mali výhodne mať refrakčný index približne nad 1,39, aby obnovili refrakčný index prirodzených šošoviek, pričom tento refrakčný index má hodnotu približne 1,41. Dôležitým aspektom podľa predloženého vynálezu je to, aby bolo možné regulovať refrakčný index polysiloxánov výberom jeho siloxánovej monomérskej kompozície a týmto tiež refrakčný výsledok finálnych implantovaných šošoviek. Je potrebné si uvedomiť, že refrakčné indexy môžu byť až do hodnoty 1,60 čo je v kontexte podľa predloženej prihlášky vynálezu, ak sa tento požaduje na špecifické optické použitie. Toto sa ďalej uvažuje v súbežne platnej medzinárodnej patentovej prihláške s dátumom podania nárokujúcim si prioritu z americkej patentovej prihlášky č. podania US 09/170,160, ktorá je tu týmto začlenená formou odkazu.

Predložený vynález sa týka polysiloxánového kopolyméru obsahujúceho funkčné akrylové skupiny, ktorý sa môže získať z kopolyméru všeobecného vzorca:



kde

- R^1 a R^2 znamenajú nezávisle od seba C_1 - C_6 alkylovú skupinu;
- R^3 predstavuje fenyl;
- R^4 znamená fenyl alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu;
- R^5 predstavuje $CF_3(CH_2)_x$, kde x znamená 1 až 5;
- R^6 znamená C_1 - C_6 alkylovú skupinu alebo fluóralkylovú skupinu;
- l predstavuje rozsah molárnej frakcie od 0 až 0,95;
- m znamená rozsah molárnej frakcie od 0 do 0,7; a
- n predstavuje rozsah molárnej frakcie od 0 do 0,65.

Výhodné je, ak R^1 znamená metyl, ak R^2 znamená metyl, ak R^4 znamená fenyl, ak x znamená 2, buď nezávisle od seba alebo v kombinácii.

Výhodne v súlade s týmito alternatívami R^6 znamená metyl. Podľa jedného uskutočnenia, polysiloxánom je kopolymér difenyl alebo fenylalkylsiloxánu a dialkylsiloxánu s terminálnymi akrylovými skupinami. Podľa ďalších uskutočnení, polysiloxánom je kopolymér difenyl alebo fenylalkylsiloxánu a trifluóralkyl(alkyl)siloxánu, alebo terpolymér alebo polymér vyššieho poriadku difenyl a/alebo fenylalkylsiloxánu, dialkylsiloxánu a trifluóralkylalkylsiloxánu. Podľa špecificky výhodného uskutočnenia, polysiloxánom je akrylom zakončený terpolymér dimetylsiloxánu, difenylsiloxánu alebo fenylmetylsiloxánu a 3,3,3-trifluórpropylmetylsiloxánu. Výhodne, uvedené polysiloxány obsahujú najmenej približne 4 molárne percentá trifluórpropylmetylsiloxánu a 1 až 50 molárnych percent difenylsiloxánu a/alebo fenylmetylsiloxánu. Predovšetkým výhodne uvedené polysiloxány obsahujú približne 4 až 65 molárnych percent trifluórpropylmetyl-siloxánových, 1 až 50 molárnych percent difenylsiloxánových a dimetylsiloxánových monomérnych jednotiek. Jedna z vhodných akrylom zakončených polysiloxánových kompozícií obsahuje približne 28 molárnych percent trifluórpropylmetylsiloxánových, približne 4 molárne percentá difenylsiloxánových a dimetylsiloxánových monomérnych jednotiek.



Vynález sa taktiež týka injektovateľného šošovkového materiálu, ktorý má vyhovujúcu viskozitu aby bol schopný injektovania prostredníctvom štandardnej kanyly s ihlou alebo finerom s 18 Gauge. Na tento účel by materiál mal výhodne vykazovať viskozitu nižšiu ako približne 60 000 cSt alebo pod 8 000cSt, aby bol ľahko injektovateľný cez 21 Gauge ihlu. Injektovateľný šošovkový materiál je kompozícia najmenej jedného typu polysiloxánov podľa ktorejkoľvek z vyššie uvedených definícií, fotoiniciátora, prípadne zosieťovacieho činidla, ktoré samotné môže byť siloxánovým oligomérom alebo polymérom obsahujúcim funkčné akrylové skupiny a ďalej fyziologicky alebo oftalmologicky prijateľných prísad, potrebných na produkciu šošoviek. Kompozícia je výhodne tvorená ako kvapalná zmes z oddelene skladovaných zložiek, ktoré sú počas skladovania chránené pred reaktivitou. Tento typ kitov alebo multi-komorových náplní so zmiešavacím zariadením a ich ovládanie sú veľmi dobre známe v oblasti farmaceutického priemyslu alebo silikónových produktov a nebudú tu ďalej podrobnejšie rozoberané. Na zníženie fyziologických rizík sa do kapsulárneho vaku zavádzajú len akryl-substituované polyméry, spolu s medicínsky prijateľnými fotoiniciátormi aktivovanými vo viditeľnej oblasti, vrátane typov aktivovaných pri modrom svetle, odvodených od acylfosfínoxidov a bisacylfosfínoxidov, vo formách s nízkou molekulovou hmotnosťou a s vysokou molekulovou hmotnosťou (polymérne formy), a titianocénfotoiniciátorov. Významnými charakteristikami týchto fotoiniciátorov pre injektovateľné šošovkové aplikácie sú v tom, že iniciujú fotopolymerizáciu akrylových skupín, ak sú tieto vystavené viditeľnej oblasti svetla, výhodne modrému svetlu, a že sú „fotobieliace“ a takto sú účinné ako fotoiniciátory na rýchle vytvrdzovanie tenkých segmentov (1 až 5 mm). Vhodné fotoiniciátory pre injektovateľné šošovky tvoriace kompozície sú taktiež opísané v medzinárodnom patente WO 99/47185 a vo švédскеj patentovej prihláške č. 9900935-9, ktoré sú tu týmto zahrnuté vo forme odkazov. Na uskutočnenie rozdiskutované vo švédскеj patentovej prihláške č. 9900935-9, kde fotoiniciátorom je konjugát fotoaktívnych skupín a makromolekula schopná participácie pri zosieťovacej reakcii s polysiloxánmi s akrylovými terminálnymi skupinami, makromolekuly v takejto fotozosieťovaní zlúčenine by mali byť polysiloxánom kompatibilným s uvedenými prvými polysiloxánmi. Kompozícia injektovateľného šošovkového materiálu môže taktiež obsahovať uvedené polysiloxány obsahujúce funkčné akrylové skupiny,

fotoiniciátor, ako je opísané vyššie, a separátne zosieťovacie činidlo. Vhodné zosieťovacie činidlá možno nájsť spomedzi di- alebo tri- a vyššieho poriadku, akrylátov, metakrylátov, akrylamidov, metakrylamidov, vrátane siloxánových oligomérov a polymérov, obsahujúcich funkčné akrylové skupiny. Ako príklady zosieťovacích činidiel s krátkou molekulou možno uviesť hexándiolakrylát, tri-propylénglykoldiakrylát. Ako príklady polymérnych zosieťovacích činidiel vhodných na injektovateľné aplikácie pre vnútročné šošovky možno uviesť kopolyméry alebo polyméry vyššieho poriadku, so začlenenými (metakryloxypropyl)metyl-siloxánovými jednotkami.

Predložený vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy elastoméru, výhodne vnútroočných šošoviek, pomocou prípravy polysiloxánových kopolymérov s funkčnými akrylovými skupinami, ako boli definované vyššie, zmiešaním uvedených kopolymérov s fotoiniciátorom a prípadne so zosieťovacím činidlom, injektovanie uvedenej zmesi do formy tvoriacej šošovky, ožiarením injektovanej zmesi so svetlom, tak aby sa vytvoril pevný elastomér. Predovšetkým výhodne sa podľa predloženého vynálezu zmes injektuje do ľudského oka, aby vytvorila implantát na nahradenie prirodzených šošoviek, avšak tento postup je taktiež využiteľný pri nechirurgických spôsoboch, ako je konvenčná príprava šošoviek pomocou injekčného vstrekovania.

Spôsob *in vivo* prípravy vnútroočných šošoviek bude zahŕňať kroky prípravy polysiloxánového kopolyméru obsahujúceho funkčné akrylové skupiny podľa predloženého vynálezu; primiešanie do kompozície uvedeného kopolyméru a fotoiniciátora, výhodne medicínsky prijateľného fotoiniciátora pri modrom svetle; injektovanie uvedenej kompozície obsahujúcej uvedený kopolymér a fotoiniciátor do kapsulárneho vaku oka; a iniciovanie polymerizačnej reakcie na vytvorenie šošovky v kapsulárnom vaku.

Predložený vynález sa taktiež týka elastoméru vyrobeného vyššie opísaným spôsobom. Takýto elastomér je výhodne vo forme očných šošoviek, ktoré výhodne vykazujú refrakčný index medzi 1,39 a 1,46, alebo, predovšetkým výhodne, s hodnotou blízkou 1,41. Aby sa získali očné šošovky vykazujúce požadovaný refrakčný index, podiely medzi prekurzormi kopolyméru by výhodne mali byť blízke

podielom demonštrovaným v nižšie uvedených príkladoch. Avšak, ako je uvedené vyššie, je možné získať šošovky s vyššími refrakčnými indexmi až do 1,60 podľa predloženého vynálezu, ak je potrebné získať špecifické refrakčné hodnoty pri určitých klinických aplikáciách. Ďalej sa pri použití polysiloxánov s funkčnými akrylovými skupinami, injektovateľného materiálu a spôsobov môžu získať šošovky podľa predloženého vynálezu s kompresným modulom vhodným na podrobenie sa akomodácii pôsobením sily oka. Typicky, šošovky, ktoré majú modul pod hodnotou 55 kPa a v rozsahu od približne 20 do 50 kPa, sa môžu ľahšie získať s použitím predloženého vynálezu, pričom tieto sú funkčne prispôsobiteľné prostredníctvom ľudského oka. Prípadne elastomér podľa predloženého vynálezu môže tiež obsahovať UV absorbujúcu zlúčeninu alebo ďalšie konvenčné prísady, ktoré sú pre odborníka v odbore známe.

Vynález sa ďalej týka medicínskeho kitu pozostávajúceho z časti (a) obsahujúcej polysiloxánové kopolyméry obsahujúce funkčné skupiny podľa predloženého vynálezu; a časti (b) obsahujúcej klinicky prijateľný fotoiniciátor. Kombinácia poskytuje kvapalné silikónové polyméry s regulovanou fotoreaktivitou, ktorá môže byť "ovládaná (command set)" pomocou fotopolymerizácie, na základe modrého svetla. Špecifikácia tohto foto-zosieťovacieho systému je odvodená od vzájomného spolupôsobenia viskozity a injekčnej hustoty počiatočného polymérneho roztoku, ako aj refrakčného indexu, modulu a kompresívnych charakteristík fotovytvrdivého gélu.

Špecifickou výhodou materiálov podľa tohto vynálezu je to, že začlenenie fluóralkylsiloxánu umožňuje, aby sa vytvorili materiály s vyššou špecifickou hmotnosťou, než ako bolo prv uvádzané pre silikóny na oftalmické použitie. Polydimetylsiloxán (PDMS) ktorý vykazuje hodnotu refrakčného indexu 1,403 a špecifickú hmotnosť približne 0,97 až 0,98, bol opísaný ako materiál na injektovateľné vnútročné šošovky. Avšak, zatiaľ čo refrakčný index PDMS približne zodpovedá refrakčnému indexu ľudských šošoviek, nižšia špecifická hmotnosť PDMS môže predstavovať značné ťažkosti pre chirurga, pretože PDMS sa vznáša vo vodnom roztoku. Toto sťažuje dokonalé naplnenie kapsulárneho vaku, s vylúčením vodnej kvapaliny, v prípade priamej injekcie. Kopolyméry dimetyl a difenylsiloxánov majú vyššiu špecifickú hmotnosť než PDMS. Avšak, obsah

difenyly kopolymérov zvyšuje refrakčný index, teda napríklad nie je možné, aby bol dimetyl-difenyl kopolymér so špecifickou hmotnosťou väčšou ako 1,0 a refrakčným indexom menej ako približne 1,44 . Materiály podľa predloženého vynálezu, ktorými sú kopolyméry, terpolyméry alebo polyméry vyššieho poriadku, ktoré majú začlenenú fluóralkylsiloxánovú jednotku, umožňujú, aby sa produkovali silikóny so špecifickou hmotnosťou vyššou ako 1,0 so širším rozsahom refrakčného indexu, než ako bolo publikované doteraz.

Podrobná a príkladová časť opisu

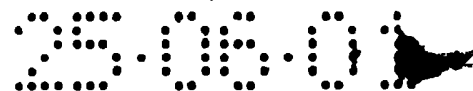
Nasledujúce príklady majú za cieľ ilustrovať spôsoby prípravy polysiloxánov obsahujúcich funkčné akrylové skupiny a ich následnú fotopolymerizáciu. Príprava siloxánov s terminálnou akrylovou skupinou bola vo všeobecnosti dobre opísaná (pozri Tomas, D. R., str. 610 v "Siloxane Polymers" (Clarson, S. J. a Semlyen, J. A., eds.) New Jersey, 1993) a nižšie uvedené príklady sú príkladmi, ktoré sú v každom smere výhodné. Príprava terpolymérov dimetylsiloxánu/difenylsiloxánu/-metyl-3,3,3-trifluór-propylsiloxánu s terminálnou akrylovou skupinou nebola doteraz opísaná.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava aminopropylom zakončeného poly(dimetyl-ko-difenyl)siloxánu

Destilovaný oktametylcyklotetrasiloxán (27,5 g, 92,9 mmol, 82,1 molárnych percent), rekryštalizovaný oktafenylcyklotetrasiloxán (16,1 g, 20,3 mmol, 17,9 molárnych percent), a 1,3-bis(3-aminopropyl)tetrametyldisiloxánu (0,641 g, 2,73 mmol) sa opatrne nadávkovali do trojhrdlej baničky. Banička sa vybavila s mechanickým miešadlom, prepláchla sa s dusíkom a potom sa pridal katalyzátor hydroxidu draselného (80 mg). Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 160 °C a miešala sa počas 24 hodín. Katalyzátor sa potom neutralizoval pridaním 0,24 g 36 %-nej vodnej kyseliny chlorovodíkovej, vo forme roztoku v 3 ml etanolu, za miešania, a zmes sa ochladila na teplotu 25 °C. Získaná číra bezfarebná silikónová kvapalina sa zriedila so 100 ml dietyléteru a preniesla sa do oddeľovacieho lievika. Po extrakcii dvakrát so 100 ml podielmi vody na odstránenie



katalyzátora, sa roztok vysušil so síranom horečnatým. Produkt sa odfiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo. Číra viskózna kvapalina sa zahriala na teplotu 110 °C vo vákuu (0,2 torr) na odstránenie zvyškov rozpúšťadla a prchavých produktov. Výťažok predstavoval 42,05 g (95 %).

Príklad 2

Príprava aminopropylom zakončeného poly(dimetyl-ko-difenyl-ko-trifluórpropylmetyl)siloxánu

Destilovaný oktametylcyklotetrasiloxán (83,56 g, 0,282 mol), oktafenylcyklotetrasiloxán (11,77 g, 0,0148 mol), a destilovaný 3,3,3-trifluórpropylmetylcyklotri-siloxán (27,56 g, 0,0588 mol) sa navážili do baničky a sušili sa vo vákuu pri teplote 80 °C počas 30 minút. Banička sa prepláchla dusíkom a injekčne sa pomocou priehradky pridal koncovač 1,3-bis(3-aminopropyl)tetrametyldisiloxán (0,107 g, 0,0125 mol). Pridal sa iniciátor silanolát draselný (0,055 g), teplota sa nechala vystúpiť na 160 °C, a zmes sa zahrievala počas 36 hodín. Číry bezfarebný produkt sa nechal ochladiť, zriedil sa s 57 ml chloroformu a premyl sa: trikrát s 88 ml podielmi vody; dvakrát s 88 ml podielmi metanolu; potom sa produkt zriedili so 44 ml tetrahydrofuránu a premyl sa dvakrát s 88 ml podielmi metanolu. Rozpúšťadlá a prchavé podiely sa odstripovali zahrievaním pri teplote 100 °C vo vákuu (pokles tlaku na < 1 mbar). Získaný produkt bol číry a bezfarebný. Výťažok: 90,72 g (71,9 %). Analýza vykazovala refrakčný index pri teplote 25 °C: 1,417 (teória: 1,417), hustotu: 1,048 g/ml (teória: 1,059) a molekulovú hmotnosť stanovenú pomocou permeačnej chromatografie (GPC) s polystyrénovými štandardmi: M_n 25 9000 M_w 71 800. (Vysoká polydisperzita preukázaná na základe výsledkov GPC naznačuje, že reakcia nebola ešte stále ukončená po 36 až 40 hodinách; tento problém by sa mohol zlepšiť použitím bisaminosiloxánového oligomérneho koncovača). Pomery polymérnych jednotiek s použitím H-NMR, 500 MHz, dimetyl/difenyl /trifluórpropyl predstavovali: 0,816/0,047/ 0,137 (pomery východiskových monomérov predstavovali: 0,792/0,042/0,165). Amino-zakončené polysiloxány pripravené týmto spôsobom, sa použili ako východiskový materiál na prípravu akrylamidoalkylom a metakrylamidoalkylom zakončených silikónov.

Príklad 3

Príprava aminopropylom zakončeného poly(dimetyl-ko-difenyl-ko-trifluórpropylmetyl)siloxánu

Príklad 2 sa opakoval s rozličnými kombináciami monomérov: oktametylcyklotetrasiloxán (84,54 g, 0,285 mol), oktafenylcyklotetrasiloxán (16,15 g, 0,0204 mol) a destilovaný 3,3,3-trifluórpropylmetylcyklotrisiloxán (21,20 g, 0,0452 mol), 1,3-bis(3-aminopropyl)tetrametyldisiloxán (3,118 g, 0,0125 mol) iniciátor silanolátu draselného (0,056 g). Výťažok predstavoval 88,44 g (70,6 %). Analýza vykazovala refrakčný index pri teplote 25 °C: 1,425 (teória: 1,426), hustota: 1,046 g/ml (teória: 1,0051) a molekulové hmotnosti: M_n 19 600 M_w 69 400. Pomery polymérnych jednotiek s použitím H-NMR, dimetyl/difenyl /trifluórpropyl predstavovali: 0,832/0,065/ 0,104 (pomery východiskových monomérov predstavovali: 0,8913/0,058/0,129).

Príklad 4

Príprava aminopropylom zakončeného poly(dimetyl-ko-difenyl-ko-trifluórpropylmetyl)siloxánu

Príklad 2 sa opakoval s rozličnými kombináciami monomérov: oktametylcyklotetrasiloxán (62,66 g, 0,211 mol), oktafenylcyklotetrasiloxán (34,38 g, 0,0433 mol) a destilovaný 3,3,3-trifluórpropylmetylcyklotrisiloxán (24,87 g, 0,0531 mol), 1,3-bis(3-aminopropyl)tetrametyldisiloxán (3,327 g, 0,0134 mol) iniciátor silanolátu draselného (0,055 g). Výťažok predstavoval 77,07 g (61,0 %). Analýza vykazovala refrakčný index pri teplote 25 °C: 1,455 (teória: 1,456), hustota: 1,083 g/ml (teória: 1,090). Pomery polymérnych jednotiek s použitím H-NMR, dimetyl/difenyl /trifluórpropyl predstavovali: 0,696/0,161/0,143 (pomery východiskových monomérov predstavovali: 0,686/0,141/0,173).

Príklad 5

Príprava hydroxyhexylom zakončeného poly(dimetyl-ko-difenyl)siloxánu

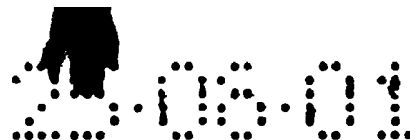


Destilovaný oktametylcyklotetrasiloxán (27,54 g, 92,9 mmol, 82,1 mol. percent) a rekryštalizovaný oktafenylcyklotetrasiloxán (16,11 g, 20,3 mmol, 17,9 mol. percent) sa opatrne nadávkovalo do trojhrdlej baničky. Reaktor sa vybavil s mechanickým miešadlom: prepláchol sa s dusíkom a pridal sa katalyzátor hydroxid tetrametylamónia (60 mg). Reakčná zmes sa zahrievala pri teplote 110 °C počas 2 hodín, pričom sa zmes stala viskóznou, s následným zahrievaním počas 3 hodín pri teplote 160 °C, za rozkladu katalyzátora hydroxidu tetrametylamónia. Pridal sa koncováč 1,3-bis(6-hydroxyhexyl)tetrametyldisiloxán (0,916 g, 2,74 mmol) (vypočítané Mn: 16 000) a 1 ml katalyzátora kyseliny trifluórméťansulfónovej a zmes sa miešala počas 6 hodín pri teplote 60 °C. Výsledná viskózna kvapalina sa zriedila so 100 ml tetrahydrofuránu a intenzívne sa miešala s 5 %-ným hydroxidom sodným pri teplote 25 °C, aby sa uvoľnila hydroxylová koncová skupina. Proces saponifikácie sa monitoroval pomocou IR spektroskopie, pričom vzorky sa odoberali z času na čas. Po 12 hodinách bol proces podľa IR ukončený na 95 %. (Pri dlhšom čase by bolo riziko odštiepenia koncovej skupiny vplyvom zásadito katalyzovaného procesu). Zmes sa preniesla do oddeľovacieho lievika, dve fázy sa oddelili a organická vrstva sa premyla s vodou (3 x 100 ml). Roztok sa vysušil najskôr so síranom sodným a potom so síranom horečnatým, a odfiltroval sa. Po počiatočnom odparení rozpúšťadla sa číra viskózna kvapalina zahrievala pri teplote 110 °C vo vákuu (0,2 torr) na odstránenie zvyškov rozpúšťadla a niektorých prchavých produktov, pričom sa získala bezfarebná viskózna kvapalina ako konečný produkt. Výťažok: 32,81 g (73,6 %). Zloženie kopolymérnej jednotky pomocou 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) predstavovalo 17,9 mol. percent difenylových jednotiek pred spracovaním vo vákuu a 19,1 mol. percent po spracovaní. Hydroxylom zakončený polysiloxán, pripravený týmto spôsobom sa môže použiť ako východiskový materiál na prípravu akryloxy- a metakryloxy-zakončených silikónov.

Príklad 6

Príprava akrylamidopropylom zakončeného poly(dimetyl-ko-difenyl)siloxánu

Aminopropylom zakončený poly(dimetyl-ko-difenyl)siloxán (40 g, 4,25 meq) pripravený v príklade 1, sa rozpustil v 100 ml suchého dichlórmetánu a v troch častiach sa pridal 2 g hydridu vápenatého. Zmes sa ochladila na teplotu 0 °C a



pridal sa akryloychlorid (640 mg, 570 μ l, 7,0 mmol). Suspenzia sa miešala cez noc a hydrid vápenatý a chlorid vápenatý sa odstránili pomocou filtrácie. Filtrát sa premyl vodou (100 ml), potom sa vysušil so síranom sodným (neskôr síranom horečnatým). Rozpúšťadlo sa odparilo, najskôr pri tlaku 20 torr, potom pri tlaku 0,2 torr, pri laboratórnej teplote Táto vzorka sa použila na reologické merania a injektovanie do očí kadáverov ošipáných. Avšak, následná GPC analýza ukázala, že sú prítomné cyklické nečistoty, takže sa uskutočnilo ďalšie premytie. Časť vzorky, 20,35 g, sa zriedilo s 20 ml toluénu a roztok sa vyzrážal za miešania do metanolu. Silikón sa nechal oddeliť a znova sa zriedil s toluénom a vyzrážal sa do metanolu, ako predtým. Silikón sa preniesol do baničky a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu (do 1,5 mbar) za mierneho postupného zahrievania. Táto vzorka sa uvádza ako príklad 6 „po premytí“. Akrylamidopropylové koncové skupiny s použitím NMR (500 MHz) poskytli M_n 21 000 (0,095 meq/g).

Príklad 7

Príprava akrylamidopropylom zakončeného poly(dimetyl-ko-difenyl-ko-trifluórpropylmetylsiloxánu

Aminopropylom zakončený terpolymér z príkladu 2 (15,02 g, 1,50 mmol vztiahnuté na teoretickú M_n 10 000) sa navázil do vysušenej baničky a aplikoval sa prúd dusíka. Pridal sa vysušený dichlórmetán (40 ml), s následným pridaním hydridu vápenatého (1 g), ktorý sa pridával v malých podieloch. Banička sa ochladila v zmesi ľad-voda až pokým teplota obsahu nedosiahla 0 °C, potom sa pridával destilovaný akryloychlorid (0,380 g, 4,2 mmol) cez priehradku. Reakčná zmes sa miešala počas 30 minút pri teplote 0 °C, potom sa ľad odstránil a zmes sa nechala zahriať na teplotu prostredia v priebehu 3,5 hodín. Zakalená zmes sa odfiltrovala pri zníženom tlaku, premyla sa s dichlórmetánom, na odstránenie CaH_2 a $CaCl_2$. Roztok sa premyl s 50 ml vody, vysušil sa síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, najskôr na rotačnej odparke a potom na kúpeli s teplotou 50 °C pri tlaku < 1 mbar. Výťažok: 13,28 g (87 %). H-NMR spektrum vykazovalo, že je prítomné nenaviazané voľné akrylové reakčné činidlo, tak že produkt sa znova dvakrát vyzrážal, vždy pri rozpustení v 20 ml dichlórmetánu a vyzrážaním do 200 ml metanolu za miešania. Rozpúšťadlo sa potom odstránilo za vákuu ako predtým,

príčom sa získal číry bezfarebný produkt. Výťažok: 6,43 g (42 %). Analýza pomocou 500 MHz H-NMR nevykazovala žiadne voľné akrylové reakčné činidlo a poskytla jednotkové pomery dimetylsiloxán / difenyl- / trifluórpropyl- / akrylamid s hodnotami 0,817 / 0,0468 / 0,131 / 0,0102 s Mn 17 800. Konverzia aminoskupín sa javila ako kvantitatívna.

Príklad 8

Príprava metakrylamidopropylom zakončeného poly(dimetyl-ko-difenyl-ko-trifluórpropylmetyl)siloxánu

Príklad 6 sa opakoval s použitím metakryloylchloridu ako modifikačného reakčného činidla. Aminopropylom zakončený terpolymér z príkladu 3 (15,11 g, 1,50 mmol, vzťahnuté na teoretickú Mn 10 000) sa nechal reagovať s destilovaným metakryloylchloridom (0,439 g, 4,2 mmol), pričom ďalšie reakčné činidlá a postup boli rovnaké. Konečný výťažok predstavoval 10,06 g (66 %). Analýza s použitím 500 MHz H-NMR poskytla jednotkové pomery dimetylsiloxán / difenyl- / trifluórpropyl- / akrylamid s hodnotami 0,827 / 0,064 / 0,099 / 0,0105 s Mn 17 200. Konverzia aminoskupín sa taktiež javila byť kvantitatívna.

Príklad 9

Reologické merania fotovytvrditeľných materiálov

Silikóny pripravené ako je opísané vyššie (príklady 6, 7 a 8) sa podrobili fotovytvrdeniu pomocou modrého svetla a pripravili sa bezfarebné, sklovito-číre elastoméry následne sa meral ich modul. Porovnanie sa uskutočnilo s elastomérmí z komerčne dostupných fotovytvrditeľných silikónov a merania sa uskutočňovali s a bez prídavného zosieťovacieho činidla. Kompozície na reologické testovanie sa pripravili v približne 3 g vsádzkach pri tlmenom svetle, s navážkou $\pm 0,01$ mg. Na zabezpečenie rozpustenia v silikóne, sa fotoiniciátor najskôr rozpustil v 1 až 1,5 ml dichlórmetánu a tento roztok sa miešal počas 3 minút so silikónom, potom sa rozpúšťadlo odstránilo vysušením vo vákuu na konštantnú hmotnosť pri laboratórnej teplote (typicky približne 30 minút pri tlaku 0,3 mbar). Disky pre analýzu sa odliali v teflónovej forme (priemer 25 mm, hĺbka 1,0 mm), ktorá sa naplnila s kompozíciou a potom sa zakryla s mikroskopickým krylom, tak aby sa

dosiahol hladký kontaktný povrch cez celý priemer formy, a kompozícia sa potom nechala vytvrdiť s použitím modrého svetla. (Zdrojom bola dentálna tryska Vivadent Heliolux DLX, emitujúca pri 400 až 525 nm, umiestnená 22 mm nad formou, pričom pri tejto vzdialenosti intenzita svetla predstavovala 13 až 14 mW/cm².) Merania modulu strihu (uloženie) sa potom uskutočnili na diskoch s použitím reometra Rheometrics RDA 2 pri teplote 35 °C. Použil sa fotoiniciátor aktívny v oblasti modrého svetla: bis(2,4,6-trimetylbenzoyl)-fenylfosfínoxid (Ciba Irgacure 819). Použitá koncentrácia fotoiniciátora predstavovala 0,20 % hmot./hmot. vo všetkých príkladoch, ktoré sú tu uvedené. Na porovnanie sa tiež uskutočnili štúdie komerčných fotovytvrditeľných silikónov: metakryloxypropylom zakončeného polydimetylsiloxánu (Gelest-ABCR DMS-R31), Mn 24 800 pomocou NMR, 0,081 meq/g metakryloxy; a akryloylom zakončený polydimetylsiloxán (Gelest-ABCR DMS-U22), Mn 768 pomocou NMR, 2,60 meq/g akryloxy, ktorý sa tu z dôvodu svojej nízkej Mn použil ako zosieťovacie činidlo. Alkylové zosieťovacie činidlo, tripropylénglykoldiakrylát, TPGDA (Genomer 1230), sa taktiež použil.

Príklad	Silikónový polymér	Zosieťovacie činidlo		Modul strihu G'/kPa pri 35 °C
		typ	% hmot./hmot	
9(a)	Metakryloxypropylom zakončený polymetylsiloxán ABCR DMS-R31	-	-	21,0
9(b)	"	TPGDA	0,57	46,1
9(c)	"	"	1,14	48,1
9(d)	"	Akryloylom zakončený polydimetylsiloxán ABCR DMS-U22	0,76	45,3
9(e)	Akrylamidopropylom zakončený poly(dimetyl-ko-difenyl)siloxán (príklad 6)	-	-	46,5
9(f)	"	TPGDA	1,05	51,6
9(g)	" (príklad 6: po premytí)	-	-	52,7
9(h)	Akrylamidopropylom zakončený poly(dimetyl-ko-difenyl-ko-trifluórpropyl)siloxán (príklad 7)	-	-	55,8
9(i)	" (príklad 8)	-	-	65,3

Príklad 10

Príprava fotovytvrditeľných vnútroočných šošoviek

Akrylamidopropylom zakončený poly(dimetyl-ko-difenyl)siloxán (príklad 2) obsahujúci fotoiniciátor (Irgacure 819, 0,20 % hmot./hmot.) a zosieťovacie činidlo (TPGDA, 0,57 %) sa pripravil ako pre príklad 9(b). Pripravil sa čerstvý kadáver ošipanej, s narezaním malého otvoru do kapsulárneho vaku a odstránením očných šošoviek. Silikónová kompozícia sa injektovala do kapsulárneho vaku s použitím 21 gauge kanyly, tak aby sa vak naplnil a poskytol vhodné zakrivenie. Silikón sa nechal vytvrdiť s použitím modrého svetla z dentálnej trysky Vivadent Heliolux DLX umiestnenej 0,5 až 1,0 cm pred rohovkou a šošovky sa extrahovali na vhodné preskúmanie. Číre bezfarebné nelepivé šošovky mali predný polomer $12,0 \pm 0,5$ mm, zadný polomer $5,19 \pm 1$ mm, hrúbku $5,06 \pm 0,02$ mm, priemer $8,9 \pm 0,1$ mm. Ich mohutnosť na vzduchu predstavovala 108 ± 2 dioptrie a ohnisková vzdialenosť $9,0 \pm 0,2$ mm (vo vode: $27,1 \pm 0,5$ dioptrií a ohnisková vzdialenosť $37,0 \pm 0,7$ mm).

Príklad 11

Príklad 11.1

(a) Príprava terpolymérov dimetylsiloxánu / difenylsiloxánu / metyl-3,3,3-trifluórpropyl-siloxánu

Oktametylcyklotetrasiloxán (D4) (6,0 g, 20 mmol), oktafenylcyklotetrasiloxán (DPh4) (1,7 g, 2 mmol) a trimetyl-tris-(3,3,3-trifluórpropyl)cyklotrisiloxán (23 % cis a 77 % trans, F3) (7,3 g, 16 mmol) sa pridali ku bis-(3-aminopropyl)dimetyldisiloxánu (0,15 až 0,3 g) a prepláchli sa s argónom. Teplota sa nechala vystúpiť na $+120$ °C a pridali sa katalyzátor polydimetylsiloxanolát bis(tetrametylamónia) (0,01 g) a reakčná zmes sa zahrievala počas 2 až 3 hodín pri teplote $+120$ °C a 3 hodiny pri teplote $+160$ °C. Po ochladení na teplotu prostredia sa polymér rozpustil v tetrahydrofuráne a vyzrážal sa a premyl s metanolom, odstredil a vysušil vo vákuu. Výsledný polysiloxán vykazoval číselne priemernú molekulovú hmotnosť > 10 kDa. a refrakčný index $> 1,40$ a hustotu $> 1,10$.

(b) Zavedenie akrylových skupín

Terpolymér dimetylsiloxán/difenylsiloxán/metyl-3,3,3-trifluórpropylsiloxán z prípravkov typu (a) uvedených vyššie, (4,0 g, 0,04 mmol) sa rozpustil v metyléndichloride, pričom sa získalo 10 až 20 hmotnostných percent roztoku,

pridal sa nadbytok jemne mletého CaH a výsledná suspenzia sa ochladila na teplotu 0 °C a prepláchla sa s argónom. Po kvapkách sa za miešania a chladenia pridali akryloylchlorid (0,15 g, 0,14 mmol) rozpustený v metyléndichloride (3 ml), tak aby sa zabezpečilo, že teplota reakčnej zmesi nevystúpi nad 0 °C. Po ukončení adície akryloylchloridu sa roztok miešal počas 4 hodín a nechal sa zahriať na laboratórnu teplotu. Suspenzia sa prefiltrovala a filtrát sa neutralizoval s NaHCO₃, premyl sa vodou, vysušil nad bezvodým MgSO₄ a odparil vo vákuu. Výsledný akrylom zakončený terpolymér sa stabilizoval pridaním 1 až 3 ppm hydrochinónu. Výsledný polysiloxán sa fotopolymerizoval za vzniku pružných šošoviek s veľmi nízkym modulom vystavením modrému svetlu, pričom zostával vo vhodnej forme, ako v kapsulárnom vaku očí kadáverov ošipovaných, alebo silikónových balónikoch alebo transparentnej plastickej forme. Fotoiniciácia je spôsobená začlenením napríklad 2 % TMPO pred izoláciou siloxánu, ktorý bol dokončený bez prítomnosti modrého svetla.

Príklad 1.2

(a) Tvorba polysiloxánu, zakončeného silanolom

Hexametylcyklotrisiloxán (D3) (6,0 g, 27 mmol), hexafenylcyklotrisiloxán (DPh3) (1,7 g, 2,7 mmol) a trimetyl-tris(3,3,3-trifluórpropyl)cyklotrisiloxán (cis a trans F3) (7,3 g, 21 mmol) sa rozpustili v metylénchloride, ku ktorému sa pridali trimetylsilyltriflát (TMST) (0,23 g) a 2,6-di-*terc*-butylpyridín (0,15 až 0,2 g) a prepláchli sa so suchým argónom. Terpolymerizácia sa uskutočňovala pri teplote prostredia a ukončila sa v rozsahu 24 hodín. Polymerizácia sa uskutočňovala pomocou mechanizmu nezakončeného rastu reťazca a tak molekulová hmotnosť kopolymérov závisela od pomeru monomérov ku TMST, reakcia sa ukončila pridaním nadbytku (viac ako TMST) NaHCO₃. Výsledný roztok terpolyméru sa premyl so zriedenou HCl (0,2 M) a s vodou (3x), vysušil sa nad bezvodým MgSO₄ a rozpúšťadlo a zostávajúce cyklické látky sa odstránili destiláciou vo vákuu pri nízkej teplote. Terpolymér siloxánu vykazoval číselne priemernú molekulovú hmotnosť > 10 kDa, refrakčný index > 1,40 a hustotu > 1,10. Namiesto TMST, sa môže použiť kyselina trifluórméтансульфоновá (kyselina triflová) a jej deriváty, napríklad benzyldimetyltriflát.

(b) Príprava akrylom zakončených terpolymérnych silanolov

Silanolom zakončený terpolymér hexametylcyklotrisiloxán (D3), hexafenylcyklotrisiloxán (DPh3) a trimetyltris(3,3,3-trifluórpropyl)cyklotrisiloxán (cis a trans F3) sa zmiešali s akryloxymetyldimetyl-akryloxysilánom (pripraveným ako opísali Chu a kol. v americkom patentovom spise č. U.S. 5,179,134, (1993, Loctite Corporation) v ekvimolárnom pomere, pri teplote prostredia. Po státi počas 2 hodín sa vedľajší produkt, kyselina akrylová, odstránila stripovaním za vákuu.

Príklad 11.3

Silanolom zakončený dimetyldifenylsiloxán (viskozita 2000 až 3000 cSt; molekulová hmotnosť 35 kDa; molárne percento difenyl-siloxánu 1 až 2) (4,0 g, 0,12 mmol) sa rozpustil v metylénchloride, pričom sa získal roztok 15 hmot. a pridal sa nadbytok jemne rozomletého CaH. Výsledný roztok sa prepláchal s argónom a ochladil sa na teplotu 0 °C, potom sa po kvapkách za miešania pridal acetoxyl(bis-akryloetyl)metylsilán (0,15 g, 1,4 mmol), rozpustený v metylénchloride, spolu s prídavkom 50 ppm dibutylcín-dilaurátu. V miešaní reakčnej zmesi sa pokračovalo počas ďalších 4 hodín a výsledná suspenzia sa prefiltrovala. Filtrát sa vysušil nad bezvodým Mg₂SO₄ a odparil sa do sucha vo vákuu.

Príklad 12

Fotopolymerizácia akrylom zakončených polysiloxánových terpolymérov

K dispozícii je celý rad svetelných fotoiniciátorov na iniciáciu akrylovej fotopolymerizácie akrylom zakončených D3/DPh3/F3 terpolymérov opísaných vyššie, a tieto zahrňujú titanocény, ako je bis(h⁵-cyklopentadienyl)-bis[2,6-difluór-3-(1H-pyr-1-yl)fenyl]titanium (Ti1) a acylfosfínoxidy, ako je 2,4,6-trimetylbenzoyldifenylfosfínoxid (TMPO) a varianty polymérov, ako je Lucirin (polymérny derivát TMPO; pozri Angiolini, L. a kol. (1995) J. Appl. Polym. Sci. 57, 519).

Príklad 12.1

Akrylom zakončený D3/DPh3/F3 terpolymér a Ti1 (0,5 %) sa zmiešali a ožiarili so svetlom zo 488 nm A-lasera. Kombinácia rýchlo zgélovateľa, pričom poskytla elastomér s nízkym modulom, refrakčným indexom > 1,40 a hustotou > 1,10.

Príklad 12.2

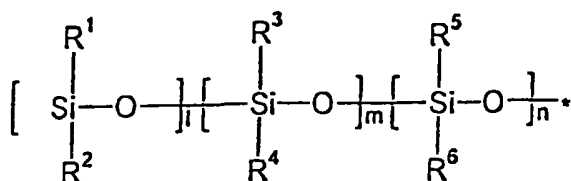
Akrylom zakončený D3/DPh3/F3 terpolymér a TMPO (3,0 %) sa zmiešali a ožiarili so svetlom z trysky s modrým svetlom. Kombinácia rýchlo zgélovateľa (menej ako 3 minúty), pričom poskytla elastomér s nízkym modulom, refrakčným indexom $> 1,40$ a hustotou $> 1,10$.

Príklad 12.3

Akrylom zakončený D3/DPh3/F3 terpolymér a Lucirin (2 %) sa zmiešali a ožiarili so svetlom z trysky s modrým svetlom. Kombinácia rýchlo zgélovateľa, pričom poskytla elastomér s nízkym modulom, refrakčným indexom $> 1,40$ a hustotou $> 1,10$.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Polysiloxánový kopolymér obsahujúci funkčné akrylové skupiny schopné fotopolymerizácie na pevné vnútročné šošovky, vykazujúce špecifickú hmotnosť vyššiu ako približne 1,0, refrakčný index vhodný na obnovenie refrakčnej sily prirodzených očných šošoviek, vyznačujúci sa tým, že uvedený polysiloxán obsahuje siloxánové monomérmé jednotky zvolené spomedzi substituovaných alebo nesubstituovaných arylsiloxánov, arylalkylsiloxánov a alkyl(alkyl)siloxánov.
2. Polysiloxánový kopolymér podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že najmenej jedna z arylsiloxánových, arylalkylsiloxánových a alkyl(alkyl)siloxánových monomérmých jednotiek je substituovaná jedným alebo viacerými atómami fluóru.
3. Polysiloxánový kopolymér podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje funkčné akrylové skupiny vo svojich terminálnych zakončeníach.
4. Polysiloxánový kopolymér podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že vykazuje refrakčný index vyšší ako približne 1,39.
5. Polysiloxánový kopolymér podľa nároku 1, ktorý sa môže získať z kopolyméru všeobecného vzorca



kde

R^1 a R^2 znamenajú nezávisle od seba C_1 - C_6 alkylovú skupinu;

R^3 predstavuje fenyli;

R^4 znamená fenyli alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu;

R^5 predstavuje $CF_3(CH_2)_x$, kde x znamená 1 až 5;

R^6 znamená C_1 - C_6 alkylovú skupinu alebo fluóralkylovú skupinu;

- l predstavuje rozsah molárnej frakcie od 0 až 0,95;
- m znamená rozsah molárnej frakcie od 0 do 0,7; a
- n predstavuje rozsah molárnej frakcie od 0 do 0,65.

6. Kopolymér podľa nároku 5, kde R^1 znamená metyl.
7. Kopolymér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 alebo 6, kde R^2 znamená metyl.
8. Kopolymér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 7, kde R^4 znamená fenyl.
9. Kopolymér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, kde x znamená 2.
10. Kopolymér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 9, kde R^6 znamená metyl.
11. Kopolymér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 10, ktorým je kopolymér difenyl- alebo fenylalkylsiloxánu a dialkylsiloxánu.
12. Kopolymér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 10, ktorým je kopolymér difenyl- alebo fenylalkylsiloxánu a trifluóralkylsiloxánu.
13. Kopolymér podľa nároku 12, ktorým je terpolymér alebo kopolymér vyššieho poriadku difenyl- alebo fenylalkylsiloxánu, dialkylsiloxánu a trifluóralkylsiloxánu.
14. Kopolymér podľa nároku 13, ktorým je terpolymér dimetylsiloxánu, difenylsiloxánu a trifluórpropylmetylsiloxánu.
15. Materiál, ktorý vykazuje vhodnú viskozitu na to aby bol injektovaný cez štandardnú kanylu, vyznačujúci sa tým, že obsahuje polysiloxány podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14, fotoiniciátor a prípadne zosieťovacie činidlo.
16. Injektovateľný šošovkový materiál podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že fotoiniciátor sa aktivuje modrým svetlom.
17. Injektovateľný šošovkový materiál podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že polysiloxány vykazujú viskozitu menej ako približne 60 000 cSt.



18. Spôsob výroby elastoméru, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje fotopolymerizáciu kopolyméru podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14, v prítomnosti fotoiniciátora.
19. Spôsob podľa nároku 18, vyznačujúci sa tým, že uvedeným fotoiniciátorom je medicínsky prijateľný fotoiniciátor modrého svetla.
20. Spôsob podľa nároku 19, vyznačujúci sa tým, že je nechirurgický proces.
21. Elastomér vyrobený spôsobom podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 20.
22. Elastomér podľa nároku 21, vo forme optických šošoviek.
23. Elastomér podľa nároku 22, vyznačujúci sa tým, že uvedené optické šošovky vykazujú refrakčný index blízky 1,41.
24. Elastomér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 21 až 23, vyznačujúci sa tým, že uvedené optické šošovky vykazujú modul kompresie menej ako 55 kPa.
25. Elastomér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 21 až 24, vyznačujúci sa tým, že prídavne zahrňuje UV absorbujúcu zlúčeninu.
26. Spôsob na *in vivo* výrobu vnútroočných šošoviek, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje kroky
 - (i) prípravy kopolyméru podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15;
 - (ii) zmiešanie uvedeného kopolyméru a fotoiniciátora na kompozíciu;
 - (iii) injektovanie uvedenej kompozície obsahujúcej uvedený kopolymér a fotoiniciátor do kapsulárneho vaku oka; a
 - (iv) iniciáciu a polymerizačnú reakciu na vytvorenie akomodačných šošoviek naplnením kapsulárneho vaku.
27. Spôsob podľa nároku 26, vyznačujúci sa tým, že uvedeným fotoiniciátorom je medicínsky prijateľný fotoiniciátor modrého svetla.
28. Medicínsky kit, vyznačujúci sa tým, že obsahuje (a) kopolymér podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15; a (b) medicínsky prijateľný fotoiniciátor.