

**Berichte der  
Österreichischen Studiengesellschaft  
für Atomenergie Ges. m. b. H.  
Forschungszentrum Seibersdorf**

COPOLYMERE FÜR WEICHE HYDROPHILE KONTAKTLINSEN:  
HERSTELLUNG UND UNTERSUCHUNGEN

GERHARD W. SCHWACH

COPOLYMERE FÜR WEICHE HYDROPHILE KONTAKTLINSEN:  
HERSTELLUNG UND UNTERSUCHUNGEN

Gerhard W. Schwach

Arbeitsbericht  
Als Manuskript vervielfältigt

Österreichische  
Studiengesellschaft für Atomenergie  
Ges.m.b.H.  
Lenaugasse 10 A-1082 Wien

FORSCHUNGSPLANUNG UND TECHNOLOGIEPROGNOSE

COPOLYMERE FÜR WEICHE HYDROPHILE KONTAKTLINSEN:  
HERSTELLUNG UND UNTERSUCHUNGEN

KURZFASSUNG

Zur Herstellung weicher hydrophiler Kontaktlinsen dienen in erster Linie niedere Ester der Methacrylsäure, die nach verschiedenen Methoden polymerisiert werden können; vielfach werden zur Verbesserung der optischen und mechanischen Eigenschaften andere Verbindungen vom Vinyl-Typ zugemischt. Mischungsverhältnisse und Möglichkeiten der Strahlenpolymerisation wurden getestet, bis Copolymere vorlagen, die eine Herstellung weicher hydrophiler Kontaktlinsen möglich machten.

Um eine ausreichende Verträglichkeit der Haftschaalen zu gewährleisten, müssen Quellungsverhalten und Permeabilität der Elastomere untersucht werden. Von besonderem Interesse ist außerdem das Problem, inwieweit bei den Copolymerisaten eine Kontaminierung durch Mikroorganismen möglich ist. Das Verhalten der Kontaktlinsen-Materialien in verschiedenen Chemikalien, die in Reinigungs- und Aufbewahrungslösungen Verwendung finden, wurde gleichfalls geprüft.

SCHLÜSSELWORTE

Kontaktlinsen, weiche hydrophile; Strahlenpolymerisation; Methacrylsäure-Ester; 1-Vinylpyrrolidon-(2); Quellungsverhalten hydrophiler Copolymere; Diffusionsgleichung (eindimensional, zeitabhängig); Permeabilität hydrophiler Copolymere; Kontaminierung weicher hydrophiler Kontaktlinsen durch Mikroorganismen; Reinigungs- und Aufbewahrungslösungen.

11

COPOLYMERS FOR SOFT HYDROPHILIC CONTACT LENSES:  
DEVELOPMENT AND INVESTIGATIONS

ABSTRACT

Low esters of methacrylic acid which may be polymerized by different methods are used predominantly for producing soft hydrophilic contact lenses. Compounds of the vinyl-type often are added to improve the optical and mechanical qualities. Composition as well as possibilities of polymerization by irradiation were tested so long until copolymers were found which finally allowed the production of soft hydrophilic contact lenses.

Swelling characteristics and permeability of the different elastomeres are to be investigated in order to guarantee sufficient compatibility of contact lenses. Contamination of the lens materials by microorganisms is also a point of special interest. The effects on the hydrophilic contact lens-copolymers by different substances used for cleaning and storage solutions have been investigated as well.

KEYWORDS

Contact lenses, soft hydrophilic; polymerization by irradiation; methacrylic acid esters; 1-vinyl-2-pyrrolidone; swelling characteristics of hydrophilic copolymers; diffusion equation (one dimensional, time dependent); permeability of hydrophilic copolymers; contamination of soft hydrophilic contact lenses by microorganisms; cleaning and storage solutions.

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Problemstellung</u>	1
2. <u>Material und Methoden</u>	6
2.1. Strahlenpolymerisation	6
2.2. Quellungsverhalten	9
2.3. Diffusionsuntersuchungen	10
2.4. Mikrobiologische Untersuchungen	12
2.5. Aufnahme kleiner Moleküle	14
3. <u>Ergebnisse</u>	15
3.1. Strahlenpolymerisation	15
3.2. Quellungseigenschaften	17
3.3. Diffusionsverhalten	18
3.4. Mikrobiologische Untersuchungen	19
3.5. Aufnahme kleiner Moleküle	24
4. <u>Zusammenfassung und Diskussion</u>	35
Literatur	37

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den Herren Bernhard NEZAVDAL und Peter ARNOLD vom Institut für Biologie für Ihre Mitarbeit bei den Bestrahlungen in der Co-60-Anlage.

COPOLYMERE FÜR WEICHE HYDROPHILE KONTAKTLINSEN:  
HERSTELLUNG UND UNTERSUCHUNGEN

1. PROBLEMSTELLUNG

Statistischen Untersuchungen zufolge sind rund siebenzig Prozent aller Menschen in irgendeiner Weise fehlsichtig (1), doch bedienen sich kaum mehr als 35 Prozent von ihnen einer Sehhilfe (2). Ametropien sind somit als angeborene Baufehler der menschlichen Augen anzusehen, wobei signifikante Unterschiede bei einzelnen Rassen beobachtet werden konnten: Myopie beispielsweise ist bei Indianern, Eskimos sowie manchen Negerstämmen und Steppenvölkern viel seltener zu finden als bei Europäern, während sie bei den Chinesen die häufigste Form der Fehlsichtigkeit darstellt; Hypermetropie hingegen ist bei Europäern mehr als doppelt so häufig als bei Chinesen (2).

Die neueste Art einer Sehhilfe stellen zweifelsohne die Kontaktlinsen dar, die innerhalb der vergangenen 25 Jahre

---

Anisometropie: Ungleichsichtigkeit auf beiden Augen  
Aphakie: Fehlen der Linse im Auge  
Astigmatismus: "Brennpunktlosigkeit" einfallender Lichtstrahlen  
Cornea: Hornhaut des Auges  
Emmetropie: Normalsichtigkeit  
Epithel(ium): oberste Zellschicht der Haut und Schleimhautgewebe  
Hypermetropie, Hyperopie: Weitsichtigkeit  
Keratokonius, Kerekktasie: kegelförmige Vorwölbung der Hornhaut  
Myopie: Kurzsichtigkeit  
Stroma: Grundgewebe  
Turgeszenz: Anschwellung, Quellungszustand (32)

eine immer größere Bedeutung bei der Behebung von Sehfehlern erlangt haben. Von besonderer Wichtigkeit sind sie bei der Korrektur von irregulärem Astigmatismus, von Keratokonus, von starken Anisotropien und vor allem von einseitiger Aphakie vorher emmetroper oder hypermetroper Augen (nach Staroperationen).

Die ersten brauchbaren Haftgläser wurden bereits vor rund neunzig Jahren unabhängig voneinander von A.E. FICK (1887) in der Schweiz und von Fr.A. MÜLLER (1888) in Deutschland entwickelt. Lange Zeit stand ausschließlich Glas zur Herstellung von Kontaktschalen zur Verfügung, bis es 1938 P.F.X. THIER in den Niederlanden gelang, durch Polymerisation von Methacrylsäuremethylester (Poly-MMA, Plexiglas<sup>®</sup>, Perspex<sup>®</sup>, Transpex<sup>®</sup>, Lucite<sup>®</sup>, Crystallite<sup>®</sup>) einen Kunststoff zu entwickeln, der es gestattete, Haftschalen nach Abgüssen der Augen zu pressen, thermisch zu verformen, zu schleifen und zu polieren.

Leider kam es sowohl bei den großen Sklerallinsen als auch bei den 1948 erfundenen wesentlich kleineren Korneallinsen vor allem bei längerem Tragen zu Unverträglichkeitserscheinungen: Durch leichte Druckstellen auf der Cornea und durch die völlige oder teilweise Behinderung des normalen Flusses der Tränenflüssigkeit über das Auge entsteht ein beträchtliches Sauerstoff-Defizit, das einen teilweisen Erstickungszustand in der Cornea verursacht; dadurch kommt es zu einer Änderung der Turgeszenz in der Stromaschicht und bei noch stärkerer Beeinträchtigung zu einer Ödembildung im Augenepithel. Beide Erscheinungen wirken sich auf die Durchsichtigkeit der Cornea aus und bedingen eine wesentliche Störung des Sehvermögens (3).

Die Erfindung der weichen hydrophilen Kontaktlinse (1960) aus Poly-Methacrylsäure-2-hydroxyäthylester (Poly-HEMA) durch O. WICHTERLE (4) gab allen Fehlsichtigen Hoffnung, die unter dem Fremdkörperreiz der harten Haftschalen gelitten hatten. Das Poly-HEMA hat den Vorteil, daß seine Polymermatrix eine definierte Wasseraufnahme ermöglicht und für nicht zu große Moleküle und Ionen permeabel ist, wodurch eine ausreichende

Versorgung der Cornea gewährleistet sein könnte.

Leider erfüllten weder dieses Material noch die anderen bis etwa 1971 erzeugten Elastomere alle Erwartungen: Die optische Qualität der neuen Linsen ließ sehr zu wünschen übrig und erreichte in keiner Weise die mit den harten Haftschalen erzielten Visus-Werte - in den meisten Fällen wurde vielmehr eine verminderte Sehleistung beobachtet; die Lebensdauer war eher gering. Da außerdem die Linsenkonstruktionen einen großen Gesamtdurchmesser erforderlich machten, um die optische Zone auf dem Auge zu stabilisieren, waren Behinderungen in der Zirkulation der Tränenflüssigkeit unter der Linse zwangsläufig die Folge - und damit Störungen im Metabolismus der Cornea.

Eine entscheidende Verbesserung bzw. eine Beseitigung all dieser Nachteile könnte nach meinen Überlegungen von einer Konstruktion erwartet werden, die die Vorteile beider Linsentypen in sich vereint - ein zäher hydrophiler Kern, umgeben von einer weicheren hydrophilen Randzone - ihre Nachteile jedoch möglichst vermeidet (5). Versuche in dieser Richtung sind in den USA, der BRD und Japan bereits vor Jahren gemacht worden, doch scheiterten sie an dem Problem, verschieden zusammengesetzte Materialien fest miteinander zu verbinden.

Das Hauptproblem der Arbeit bestand somit darin,

- polymerisierbare Comonomer-Gemische zu finden und
- die Schwierigkeiten des Aneinanderpolymerisierens verschiedener Elastomere zu lösen.

Da bei Auslösung der Polymerisationsreaktionen durch chemische Agentien immer Verunreinigungen in das Reaktionsgemisch eingebracht werden (Katalysator- und Inhibitorreste), wurde ausschließlich eine Polymerisierung mit Hilfe ionisierender Strahlen in Betracht gezogen.

Der erste Teil der Arbeit befaßte sich daher mit der Polymerisierung verschiedenster Comonomer-Gemische und der Prüfung der entstandenen Copolymerisate, wobei neben den Quellungs-



eigenschaften der Elastomere (wesentlich für ihre mechanische Stabilität und damit für ihre optischen Eigenschaften und ihre Lebensdauer!) auch das Verhalten der nichtgequollenen Produkte bei Anwendung spanabhebender Verfahren und gegenüber Schleif- und Poliermitteln untersucht werden mußte.

Für eine ausreichende Verträglichkeit von Kontaktlinsen ist unbedingt erforderlich, daß der Metabolismus der Cornea nicht beeinträchtigt wird; eine ständige Regenerierung vor allem des Sauerstoff-Partialdruckes im praecornealen Tränenfilm, ist daher unbedingt erforderlich (6, 7). Bei nicht zu fest sitzenden Linsen wird durch Lidbewegungen eine Zirkulation der Tränenflüssigkeit und damit ihre ständige Erneuerung erreicht; bei harten Haftschalen ist dies die einzige Möglichkeit (8). Weiche hydrophile Kontaktlinsen müssen jedoch aufgrund ihrer Größe zusätzlich zu diesem Pumpeffekt eine genügend hohe Permeabilität für kleine Metaboliten aufweisen. Eine Untersuchung der Durchdringbarkeit der in Frage kommenden Copolymerisate für einzelne Ionen ist daher notwendig.

Da für Sauerstoff kein geeignetes radioaktives Isotop zur Verfügung steht und seine Diffusion bei Elastomeren anderer Herkunft bereits von einer großen Zahl von Autoren bearbeitet worden ist (5), wurden in der vorliegenden Arbeit andere Substanzen eingesetzt. Die für tritiummarkiertes Wasser ermittelten Diffusionskonstanten können aber als Vergleichsbasis für die bei anderen Untersuchungen erhaltenen Werte dienen. Erste Vorarbeiten dazu sind bereits in früheren Berichten behandelt worden (9, 10).

Durch die Anwendung der hydrophilen Kontaktlinsen wurde ein weiteres sehr wesentliches Problem aufgeworfen: sind die für ihre Herstellung verwendeten Materialien aufgrund ihrer chemischen Struktur und Einlagerungen aus der Tränenflüssigkeit (Mineralsalze, Proteine, Mucine, Lipide u.a.m.) nicht eine Gefahr für ihren Träger, da sie unter Umständen einen guten Nährboden für Mikroorganismen abgeben könnten?

Obzwar bekannt ist, daß die hydrophilen Polymer-Produkte der Methacrylsäure-Ester im allgemeinen inert gegenüber Mikroorganismen sind und deren Wachstum nicht fördern, kann es unter besonderen Bedingungen zu einer - meist lokal begrenzten - Kontamination vor allem durch Schimmelpilze kommen. Wenn nun eine Verseuchung mit hohen Keimzahlen erreicht ist, wird der physiologische Abwehrapparat des Auges mit der Infektion nicht mehr fertig.

Dieses Problem einer möglichen Förderung des Wachstums von Mikroorganismen auf den neuentwickelten hydrophilen Kontaktlinsen-Materialien nach Quellung und Lagerung in physiologischer Kochsalzlösung (bei pH 7,4) wurde bereits in einer eigenen Arbeit untersucht (11).

Glücklicherweise sind die Mikroorganismen, die Infektionen im Auge verursachen können, vegetativer Spezies - zumindest in dem einschränkenden Sinne, daß sie keine ausgeprägte Widerstandsfähigkeit gegenüber Hitze (12) oder bakterizid wirkende Chemikalien haben (13, 14). Eine Desinfizierung und aseptische Aufbewahrung von weichen hydrophilen Kontaktlinsen ist daher verhältnismäßig leicht zu erreichen.

Bei Gegenüberstellung der chemischen Zusammensetzungen von Reinigungs-, Desinfizierungs- und Aufbewahrungslösungen auf der einen Seite und der Eigenschaften der neuen weichen hydrophilen Kontaktlinsen auf der anderen Seite taucht ein Problem auf, dem bisher viel zu wenig Beachtung geschenkt wurde: In der Polymermatrix des Linsenmaterials gibt es zahlreiche Stellen, an denen auch große Moleküle eingelagert werden können; nach einiger Zeit kann es somit unter Umständen zu beträchtlichen Anreicherungen in den Elastomeren kommen, wobei dann Konzentrationen erreicht werden können, die nachteilige Auswirkungen nicht nur auf das Material, sondern auch auf die Verträglichkeit der Linsen haben.

Klinische Erfahrung hat gezeigt, daß weiche Kontaktlinsen wesentlich länger getragen werden können, wenn nur sogenannte "kalte" Sterilisierungsmethoden angewendet werden, das heißt,

daß ausschließlich bakterizid wirkende Chemikalien zum Einsatz kommen. Eine Untersuchung über die Aufnahme derartiger Moleküle in gequollene hydrophile Copolymere wurde durchgeführt und lieferte wesentliche Informationen über die Verträglichkeit und Anwendbarkeit der für Reinigung und Aufbewahrung von weichen Kontaktlinsen verwendeten Lösungen (15).

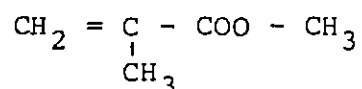
Es sei an dieser Stelle außerdem angemerkt, daß Kontaktlinsen-Anpasser in Europa vielfach die Erfahrung gemacht haben, daß das Auskochen weicher hydrophiler Kontaktlinsen - regelmäßig über einen längeren Zeitraum durchgeführt - nachteilige Folgen zeitigt: die aus der Tränenflüssigkeit bzw. durch Verschmutzung auf die Linsenoberflächen gelangten Proteine, Lipide und anderen organischen Verbindungen werden durch das Auskochen denaturiert und zu einem weißlichen, weitgehend unlöslichen Belag auf den Linsenoberflächen zusammengebacken (31).

## 2. MATERIAL UND METHODEN

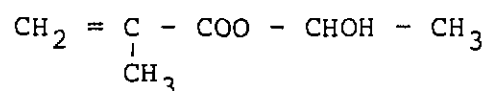
### 2.1. Strahlenpolymerisation

Zur Herstellung von weichen hydrophilen Kontaktlinsen werden in erster Linie Ester der Methacrylsäure herangezogen, die nach den verschiedensten Verfahren zu Elastomeren polymerisiert werden können. In vielen Fällen werden außerdem andere Komponenten wie beispielsweise Vinylpyrrolidon in die Copolymere eingebaut, um einerseits das Wasseraufnahmevermögen der Materialien zu vergrößern und andererseits eine Erhöhung der Quervernetzung zu erreichen. In der vorliegenden Arbeit wurden als Copolymeromere eingesetzt:

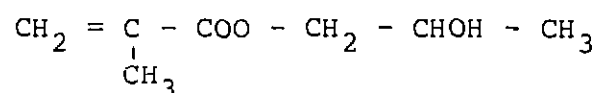
Methacrylsäure-methylester (MMA)



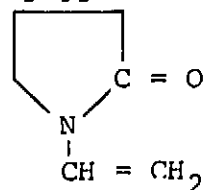
Methacrylsäure-2-hydroxyäthylester (HEMA)



Methacrylsäure-2-hydroxypropylester (HPMA)



1-Vinylpyrrolidon-(2) (VP)



Die bei vollständiger Polymerisation erhaltenen Makromoleküle weisen praktisch die gleiche prozentuale Zusammensetzung wie die Gemische der Ausgangsmomeren auf; es ändern sich jedoch die chemischen und physikalischen Eigenschaften. So nehmen beispielsweise Schlagzähigkeit, Reißfestigkeit, Viskosität, Zähigkeit und Filmbildungsvermögen bis zu einem bestimmten Grenzwert mit dem Molekulargewicht zu, während sich die Löslichkeit bzw. das Quellungsvermögen verringern.

Die vier Ausgangssubstanzen wurden miteinander vermischt, mit Hilfe von  $^{60}\text{Co}$ -Gamma-Strahlung polymerisiert und anschließend auf ihre Verwendbarkeit zur Herstellung weicher hydrophiler Kontaktlinsen untersucht. Die Versuche wurden mit verschiedenen Konzentrationen, variierenden Bestrahlungsdosen und Dosisleistungen fortgesetzt, bis schließlich geeignete Basismaterialien für Linsen erhalten wurden. Als Kriterien für die Eignung dienten nicht nur das Quellungsverhalten und die Diffusions- sowie optischen Eigenschaften der Elastomere, sondern auch ihre Bearbeitbarkeit auf der Drehbank und ihr Verhalten Schleif- und Poliermitteln gegenüber.

Angaben über die Mischungsverhältnisse der Copolymere und Daten über Bestrahlungsdosen und Dosisleistungen sind dem Österreichischen Patent Nr. 324.731 vom 10. September 1975 zu entnehmen.

Die Konzentrationen für HEMA betragen etwa 40 bis 45 Prozent, für HPMA etwa 10 bis 15 Prozent, während die Anteile von MMA und VP entsprechend variiert werden.

Elf Milliliter der Mischung der flüssigen Comonomeren wurden in kleine Aluminium-Zylinder (Innendurchmesser 19 Millimeter, Höhe 45 Millimeter) eingefüllt, und diese in speziell angefertigte Bestrahlungsgefäße aus Aluminium (Innendurchmesser 61 Millimeter, Höhe 100 Millimeter) gestellt (5).

Sauerstoff kann bei Polymerisationsreaktionen sowohl beschleunigend als auch verzögernd wirken: Verzögerung der Reaktion tritt dadurch ein, daß Sauerstoff bei der Bestrahlung ein sehr reaktionsfähiges Biradikal ergibt, das sich wesentlich schneller als die Comonomere an die Makroradikale anlagert; das resultierende Radikal ist aufgrund seiner höheren Resonanzstabilität weniger reaktionsfreudig. Eine Beschleunigung hingegen ist auf den Zerfall von primär gebildeten Per-Verbindungen zurückzuführen; er tritt jedoch erst bei höheren Temperaturen auf. Um beide Effekte auszuschließen, mußten die Bestrahlungsgefäße sorgfältig mit Stickstoff gespült werden; der Stickstoff-Druck betrug zu Beginn der Bestrahlungen etwa drei bis vier Atmosphären.

Die für die Polymerisationen erforderlichen Bestrahlungsdosen lagen zwischen 0,8 und 1,2 MRad, die Dosisleistungen variierten zwischen 250 kRad/h und 1,0 MRad/h (5). Um eine für alle Proben gleichmäßige Bestrahlung zu gewährleisten, wurden die Gefäße während des gesamten Bestrahlungsvorganges mit Hilfe von stufenlos regelbaren Rührmotoren gedreht. Die Dosimetrie erfolgte mit Hilfe von modifizierten FRICKE-Dosimetern (16) und Thermolumineszenz-Dosimetern.

Ob die neu entwickelten hydrophilen Materialien jedoch auch tatsächlich zur Herstellung von weichen Kontaktlinsen zu verwenden seien, konnte nur durch ausgedehnte Untersuchungen über ihr Quellungsverhalten sowie über ihre Permeabilitätseigenschaften ermittelt werden.

## 2.2. Quellungsverhalten

Das Quellungsverhalten der durch Gamma-Bestrahlung hergestellten hydrophilen Copolymerisate (im folgenden mit Code-Nummern bezeichnet) interessierte vor allem auch deswegen, weil es eine erste Beurteilung darüber erlaubte, ob die verschiedenen Bestrahlungschargen einheitliche Produkte lieferten.

Die Proben für diese Untersuchungen wurden auf einer Spezialdrehbank von den Copolymer-Zylindern in Form von Scheibchen mit einem Durchmesser von 16 Millimetern und einer Dicke von 1 Millimeter abgedreht; auf eine Polierung der Oberflächen wurde verzichtet.

Die Copolymer-Plättchen wurden dann in sterile physiologische Kochsalzlösung eingelegt. Bei den ersten Versuchen wurden ausschließlich Lösungen mit einem pH-Wert von 7,4 verwendet - entsprechend den in der medizinischen Literatur angegebenen Durchschnittswerten für die Tränenflüssigkeit. Bei den folgenden Untersuchungen wurden die Auswirkungen von Änderungen des pH-Wertes auf die Quellungseigenschaften der hydrophilen Elastomere beobachtet; die Lösungen wurden täglich mit Natriumhydroxid auf den entsprechenden pH-Wert eingestellt.

Bei allen Tests wurde die Wasseraufnahme durch Messung der Gewichtszunahme während der Hydratation in variierenden Zeitintervallen bis zur Sättigung bestimmt; insgesamt erstreckten sich die Untersuchungen für jede Probe über 360 Stunden. Für die einzelnen Wägungen wurden die Plättchen aus den Lösungen herausgenommen, und ihre Oberflächen sorgfältig abgetrocknet. Die Wägung erfolgte auf einer Mikrowaage; pro Polymer-Material und pH-Wert wurden zehn Plättchen getestet.

Im Anschluß an diese Versuche wurden in gleicher Weise für alle Materialien Langzeituntersuchungen über einen Zeitraum von 1200 Stunden bei pH 7,4 durchgeführt; dafür wurden je nach Copolymer zwischen fünf (bei V - 99) und 92 Plättchen (bei V - 110) eingesetzt.

Nach Abschluß des Quellungsvorganges wurden von allen Elastomeren mit Hilfe eines ABBE-Refraktometers (Fa. Carl Zeiss, Jena) die Brechungsindices gemessen.

### 2.3. Diffusionsuntersuchungen

Untersucht wurden die Diffusionseigenschaften der durch Gamma-Bestrahlung hergestellten hydrophilen Copolymere und von reinem Poly-HEMA. Die Polymer-Plättchen wurden wie oben beschrieben hergestellt und in steriler physiologischer Kochsalzlösung bei pH 7,4 hydratisiert. Auf eine Polierung der Oberflächen wurde auch bei diesen Versuchen verzichtet, da es erst gegen Abschluß der vorliegenden Arbeit nach ausgedehnten und schwierigen Versuchen gelungen ist, die Probleme zu lösen, die beim Schleifen und Polieren der thermoplastischen Copolymerisate auftreten (Diese Arbeiten wurden von der Firma GUMPELMAYER OPTIK KG, Linz, durchgeführt).

Für die Diffusionsuntersuchungen wurden eigens dafür angefertigte Glasgefäße verwendet (Abb. 1): sie bestehen aus zwei getrennten Kammern, die mit Hilfe von zwei Trovidur-Ringen wasserdicht miteinander verbunden werden. Die hydratisierten Polymer-Plättchen werden zwischen zwei Teflon-Platten mit einer Dicke von fünf Millimeter und einer Mittelbohrung von acht Millimeter Durchmesser eingespannt.

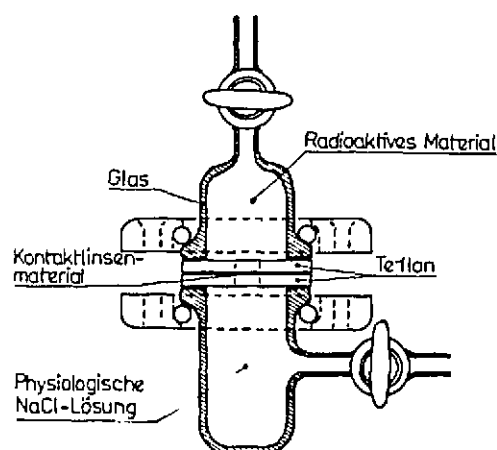


Abb. 1

Zur Bestimmung der jeweiligen Diffusionskoeffizienten wurden radioaktiv markierte Verbindungen (von der New England Nuclear Corporation, Boston, USA) in steriler physiologischer Kochsalzlösung eingesetzt, und zwar 3H - Wasser

3H - Lactat

14C - Glucose

14C - Citrat

14C - Hydrogencarbonat

14C - L-Aminosäurengemisch

32P - Phosphat

Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt.

Um eine etwaige Abhängigkeit der Diffusionskoeffizienten von der Konzentration der interessierenden markierten Verbindungen feststellen zu können, wurden bei den einzelnen Versuchen jeweils verschiedene Aktivitätsmengen eingesetzt.

Zu Beginn der Untersuchungen wurden aus den oberen Glasgefäßen zweimal 0,5 Milliliter entnommen; sie dienten später als Standard ( $C_0$ ) bei der Berechnung der Diffusionskoeffizienten der einzelnen Materialien. Aus den unteren Glasgefäßen wurden täglich mit einer Injektionsspritze 0,5 Milliliter entnommen und durch die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung ersetzt. Die Messungen erstreckten sich im allgemeinen über eine Zeitspanne von etwa fünf Wochen. Danach wurden sowohl die Standard-Lösungen als auch die einzelnen Proben in einem Flüssig-Szintillationszähler (TRI-CARB der Fa. PACKARD Model 3375) gemessen.

Als Szintillator-Flüssigkeit diente die BRAY'sche Lösung:

60 g Naphthalin, 4 g PPO, 0,2 g POPOP, 100 ml Methylalkohol und 20 ml Äthylenglykol werden mit Dioxan auf ein Volumen von einem Liter aufgefüllt.

Um die Genauigkeit der Radioaktivitätsmessungen zu erhöhen, wurden alle Proben drei- bis fünfmal gemessen. Aus den Mittelwerten wurden mit Hilfe eines Computers (anfangs ein IBM Modell 1130, später ein IBM Modell 360/30) aufgrund



einer neu aufgestellten theoretischen Diffusionsgleichung (20) nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate die Regressionskurven berechnet (21) und daraus dann die jeweiligen Diffusionskoeffizienten ermittelt (5).

Die Berechnung der Diffusionskoeffizienten erfolgte gemäß

$$D = \frac{al}{t} \ln \frac{C_0}{C_0 - A C(t)}$$

Die Dimension der Glasgefäße ( $a = 6$  cm) und die Dicke der hydratisierten Plättchen ( $l = 0,5$  bis  $0,65$  mm) sind bekannt; die Anfangskonzentration  $C_0$ , die Zeit  $t$  und die Konzentration  $C(t)$  ergeben sich jeweils aus dem Versuch, wobei der vom Computer entsprechend der theoretischen Diffusionsgleichung korrigierte  $C(t)$ -Wert für die Berechnung der Diffusionskoeffizienten  $D$  herangezogen wurde.  $A$  ist ein Korrekturfaktor, der die verschiedenen Volumina der Glasgefäße und die nach jeder Probennahme zugegebene inaktive Kochsalzlösung berücksichtigt (5).

#### 2.4. Mikrobiologische Untersuchungen

Für die mikrobiologischen Tests wurden von den neuentwickelten hydrophilen Elastomeren vier Produkte (V - 110, V - 111, V - 113, V - 116) herangezogen; als Vergleichsmaterial diente wiederum ein Poly-HEMA (11). Die Polymer-Plättchen wurden in steriler physiologischer Kochsalzlösung mit einem pH-Wert von 7,4 bis zum Sättigungswert hydratisiert.

Um die möglichen mikrobiologischen Auswirkungen zu untersuchen, wurde je ein typischer Organismus der Spezien Bakterien, Schimmelpilze und Hefen ausgesucht: als Bakterium wurde *Salmonella typhimurium* gewählt, als typisch für die Gattung der Schimmelpilze *Penicillium varians* (G. Smith) und als Hefe *Candida utilis*.

Zur Wachstumskontrolle der Mikroorganismen wurde eine chemisch definierte Nährlösung (17) gewählt, in der Glucose als einzige Kohlenstoff-Quelle zur Verfügung stand. Die Organismen wurden fünf Tage bei 26° C bebrütet.

Die gequollenen hydrophilen Copolymer-Plättchen wurden in Petrischalen mit je zehn Milliliter obiger Nährlösung eingelegt; allerdings fehlte Glucose, da die Kontaktlinsen-Materialien in diesem Substrat den Mikroorganismen als Kohlenstoff-Quelle dienen sollten. Pro Petri-Schale wurde von jeder Stammkultur ein Milliliter Suspension in der Phase exponentiellen Wachstums zugegeben, das entsprach einer Zellzahl von etwa  $10^8$ . Anschließend wurden die Kulturen vier Wochen lang bei 26° C bebrütet.

Danach wurden die hydrophilen Kontaktlinsen-Plättchen abgespült, wieder in physiologische Kochsalz-Lösung (pH 4,7) eingelegt und nach einigen Tagen mit Hilfe eines Stereomikroskopes unter Aufsicht untersucht.

Da die nach dieser Methode durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß die in Form von Plättchen verwendeten Kontaktlinsen-Materialien durch die eingesetzten Mikroorganismen offensichtlich nicht angegriffen werden, wurde eine zweite Versuchsserie angesetzt, durch die eine wesentlich genauere Kontrolle eines etwaigen Wachstums ermöglicht werden sollte: die hydrophilen Elastomere wurden in hartem Zustand feinst zerrieben und mit 2 MRad  $^{60}\text{Co}$ -Gamma-Strahlung sterilisiert. Jeweils ein Gramm davon wurde in zwanzig Milliliter Nährlösung eingebracht; das Kontaktlinsen-Material sollte wiederum als Kohlenstoff-Quelle für die Mikroorganismen dienen.

Auch zu diesen Lösungen wurden etwa  $10^8$  Zellen von jeder der drei Mikroorganismen-Spezies zugesetzt; die Kontrolle der Zellzahl erfolgt am Anfang der Versuchsreihe und in wöchentlichen Abständen durch Auszählung mit Hilfe einer Zählkammer nach BÜRKER-TÜRK bzw. durch Trübungsmessungen mit einem Medico-Photometer von LANGE. Die Lösungen wurden in Erlenmeyer-

Kölbchen bei 26° C bebrütet; die Gesamtdauer der Beobachtung betrug vier Wochen.

#### 2.5. Aufnahme kleiner Moleküle

Drei Linsenmaterialien wurden getestet: zwei der neuentwickelten Copolymerisate (V - 110, V - 113) und chemisch polymerisiertes HEMA. An Chemikalien wurden untersucht:

Aqua bidestillata

1-Vinylpyrrolidon-(2) (5 %ige Lösung)

Natrium-äthylmercurithiosalicylat (Thiomersal, Merthiolat, 20 %ige Lösung)

Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid, Hyamine 3500, 20 %ige Lösung)

Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA, gesättigte Lösung)

Glucose (gesättigte Lösung)

zusätzlich dienten

Natriumchlorid (3,5 %ige Lösung) und

Tri-Natriumphosphat (gesättigte Lösung)

zur Beobachtung der Wirkungen kleiner Elektrolytionen (15).

Die gequollenen hydrophilen Copolymer-Plättchen wurden auf einer Mikrowaage gewogen, in die interessierenden Lösungen eingebracht und etwaige sich ergebende Gewichtsveränderungen festgehalten. In der Anfangsphase wurden die Proben in Abständen von zehn Minuten, anschließend von dreißig Minuten gewogen, bis sich ein Gleichgewichtszustand erkennen ließ, und letztlich wurde bis zur zwölften Stunde stündlich eine Wägung durchgeführt.

Nach zwanzig Stunden wurden die Plättchen aus den Lösungen genommen und wieder in sterile physiologische Kochsalzlösung (pH 7,4) eingelegt; die auftretenden Gewichtsänderungen wurden anfangs wieder in Intervallen von zehn Minuten, danach von dreißig Minuten beobachtet, bis schließlich neuerlich ein Gleichgewichtszustand erreicht war. Nach insgesamt

dreißig Stunden wurden alle Versuche abgebrochen. Um Mittelwerte mit möglichst kleinem mittleren Fehler zu erhalten, wurden pro Linsen-Material und untersuchter Lösung neun bis 36 Plättchen eingesetzt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Strahlenpolymerisation

Bei den ersten Versuchen wurden nur die drei Methacrylsäure-Ester verwendet; die Polymer-Produkte, die dabei entstanden, erwiesen sich als völlig unbrauchbar: aufgrund der ursprünglich angewendeten hohen Dosisleistungen und der mit steigender Viskosität immer trägeren Wärmeabfuhr traten während des Polymerisationsvorganges Wärmestauungen im Medium auf; es kam zu Temperaturen, die über dem Siedepunkt von MMA ( $100,6^{\circ}\text{C}$ ) lagen. Als Folge davon bildete das verdampfende Monomere in der zähflüssigen, sich verfestigenden Masse eine Vielzahl von größeren und kleineren Bläschen. Weiters wiesen die Copolymere opalisierende Schlieren und andere optisch inhomogene Zonen auf, sie waren außerdem entweder sehr hart und spröde oder weich und klebrig.

(Bei manchen Comonomer-Zusammensetzungen wäre eine genauere Untersuchung für ihre Anwendung als Klebstoff für verschiedene Kunststoffe bzw. Glas zu überlegen!)

Rein qualitativ konnte festgestellt werden, daß bei einem zu

- hohen Prozentsatz an MMA Materialien entstanden, die sich bei der Bearbeitung auf der Drehbank als zu hart und spröde erwiesen und bei der Hydratisierung zu wenig Wasser aufnahmen,
- hohen Prozentsatz an HPMA Materialien entstanden, die zu weich und zum Teil sogar klebrig waren und auf der Drehbank überhaupt nicht bearbeitet werden konnten,
- niedrigen Prozentsatz an HEMA Materialien entstanden, die bei der Hydratisierung zu wenig Wasser aufnahmen.

Aufbauend auf diese Erkenntnisse gelang es in den nächsten Versuchen dann zwar, Comonomer-Gemische zusammenzustellen, die nach der Polymerisierung hinreichend feste und mit span-abhebenden Verfahren bearbeitbare Elastomere ergaben; doch waren, bedingt durch die noch immer zu hohen Dosisleistungen (0,8 bis 1,0 MRad/h) bei diesen Bestrahlungen, Bläschen und optisch inhomogene Streifen auch bei diesen Proben nicht zu vermeiden. Zur Herstellung von weichen hydrophilen Kontaktlinsen konnten diese Copolymerisate nicht verwendet werden.

Ein Übergang zu niedrigeren Dosisleistungen (unter 0,4 MRad/h) schuf vorerst einmal ein wenig Abhilfe: die Erwärmung des Reaktionsgemisches in der Gelphase hielt sich in Grenzen (bis maximal rund 70° C). Allerdings waren die entstandenen Copolymer-Materialien weder bei der Quellung in physiologischer Kochsalzlösung noch in optischen bzw. in mechanischen Belangen besonders befriedigend.

Bei den folgenden Versuchen wurde 1-Vinylpyrrolidon-(2) den Comonomer-Mischungen als vierte Substanz beigegeben. Zwei Gründe waren dafür vor allem maßgebend:

- einerseits ist VP aufgrund der beiden Doppelbindungen in der Lage, eine größere Zahl von Quervernetzungen zu bilden und dadurch die Festigkeit und Elastizität der Endprodukte wesentlich zu erhöhen,
- andererseits werden die Quellungseigenschaften der auspolymerisierten Elastomere durch den elektronegativen Stickstoff, an dem sich ein Wasser-Molekül anlagern kann, günstig beeinflusst.

Nach einer Vorarbeit von über eineinhalb Jahren konnten somit schließlich Copolymer-Produkte erhalten werden, die - nach Quellung in steriler physiologischer Kochsalzlösung - in optischer und mechanischer Hinsicht Erfolg versprachen. Nachdem auch die rein technisch-handwerklichen Probleme der Bearbeitbarkeit auf der Drehbank zumindest in groben Zügen gelöst worden waren, konnten erstmals Elastomer-Plättchen mit

polierten Oberflächen hergestellt werden.

Die von solchen Plättchen mit Hilfe eines PMQ II-Spektral-  
photometers aufgenommenen Absorptionsspektren lieferten  
einen ersten, doch sehr wesentlichen Hinweis auf ihre Ver-  
wendbarkeit als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von  
weichen hydrophilen Kontaktlinsen.

Die Abbildungen 2 bis 5 zeigen - als Auswahl - die Ab-  
sorptionsspektren der nach Abschluß der Arbeiten schließlich  
für hydrophile Linsen am besten geeigneten Copolymerisate  
V - 110 und V - 113.

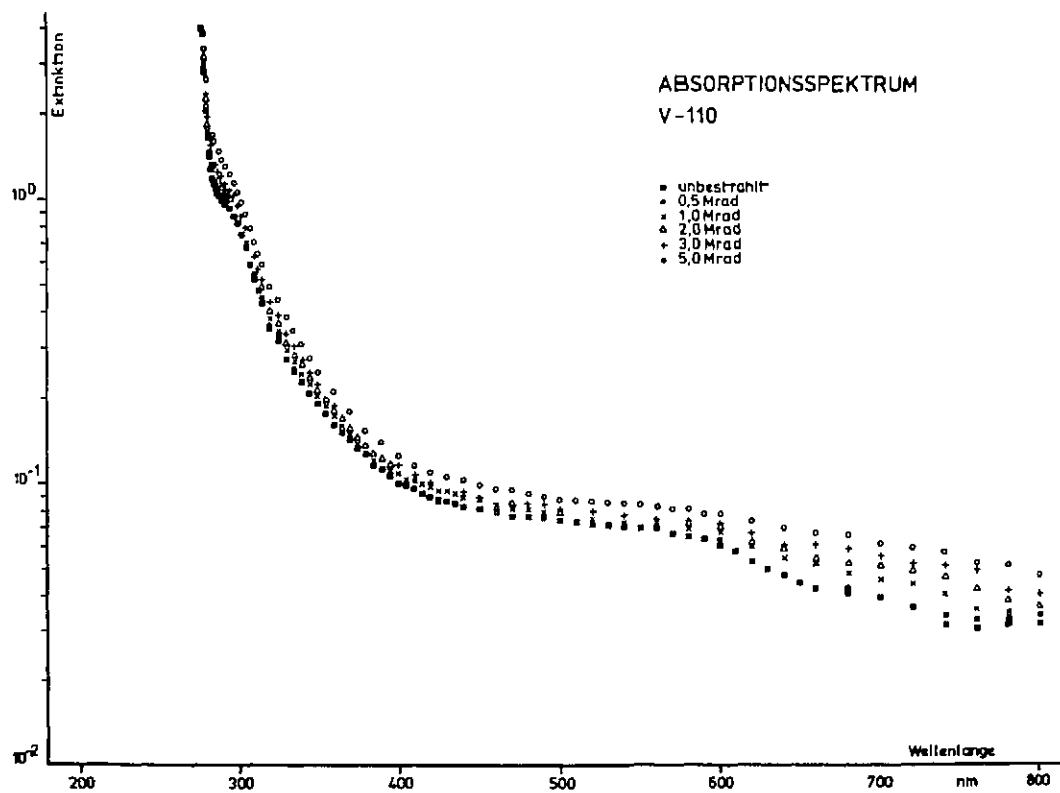


Abb. 2

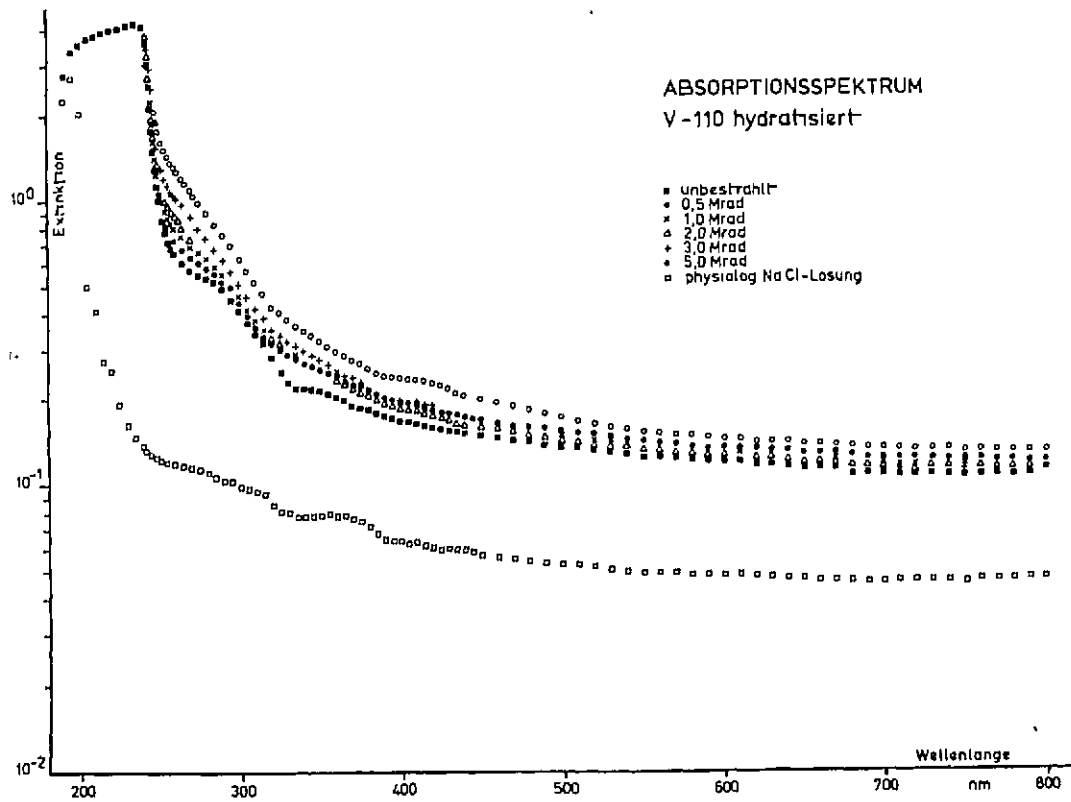


Abb. 3

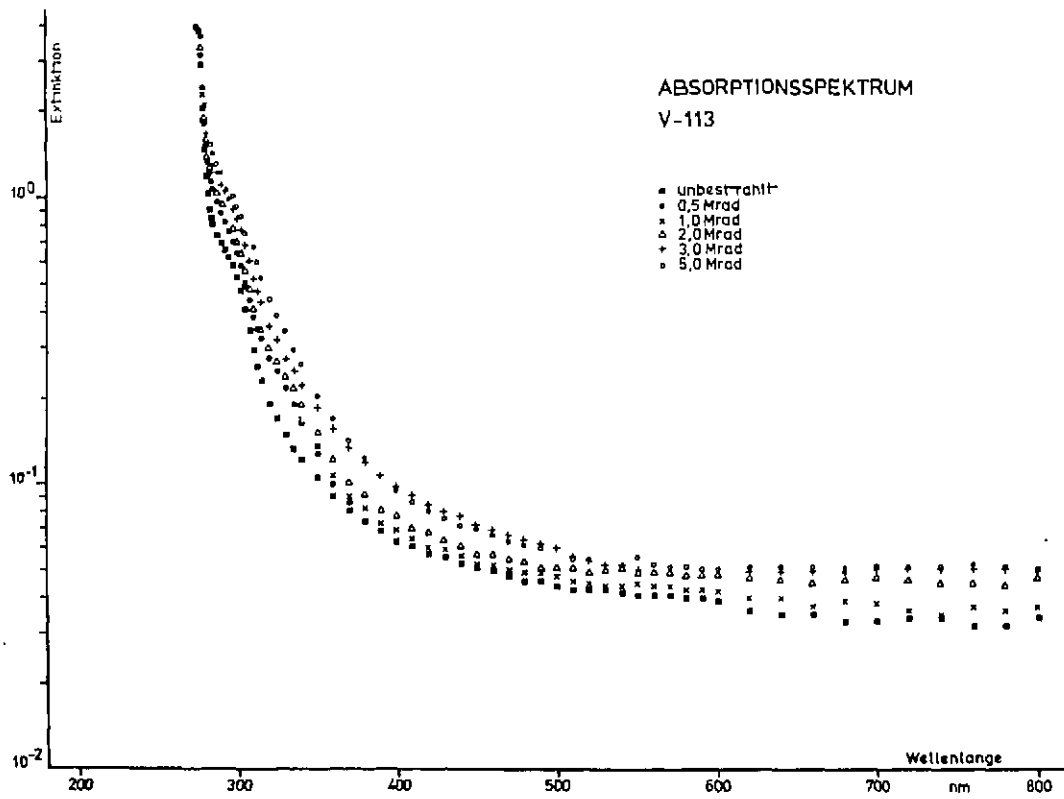


Abb. 4

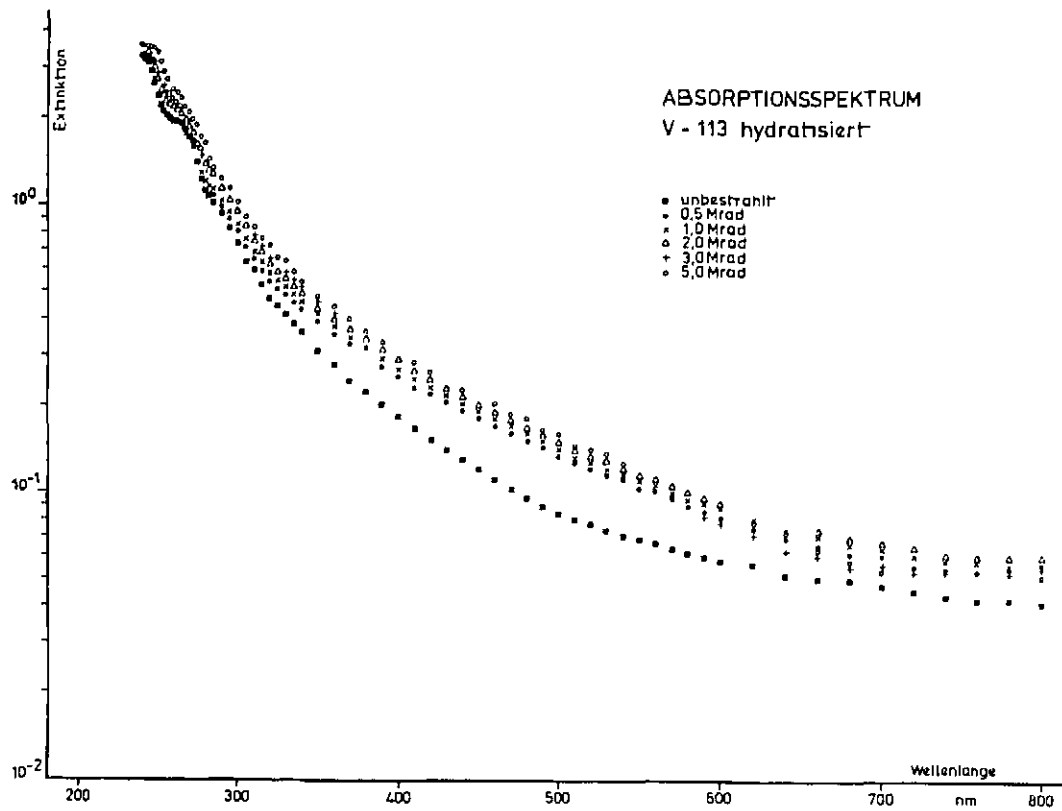


Abb. 5

Die Spektren sowohl der wasserfreien als auch der hydratisierten Elastomere weisen eine hohe Absorption im nahen Ultraviolett auf (günstig bei starker Sonneneinstrahlung!), während sie im sichtbaren Bereich eine Durchlässigkeit von über neunzig Prozent (für Plättchen mit einer Dicke von 1 Millimeter) erkennen lassen. Brillenglas hat im Vergleich dazu eine Durchlässigkeit von etwa 96 Prozent (18), andere Kontaktlinsen-Materialien liegen gleichfalls zwischen 90 und 95 Prozent (19).

Bedingt durch die von mir geplante Herstellung einer hydrophilen Kontaktlinse mit einer weicheren Randzone und einem härteren Mittelteil, ist es nicht zu vermeiden, eines der beiden Copolymerisate nach der Bearbeitung auf der Drehbank und der Polierung ein zweites Mal zu bestrahlen. Es interessierte daher auch das Problem, wie sich die neuentwickelten



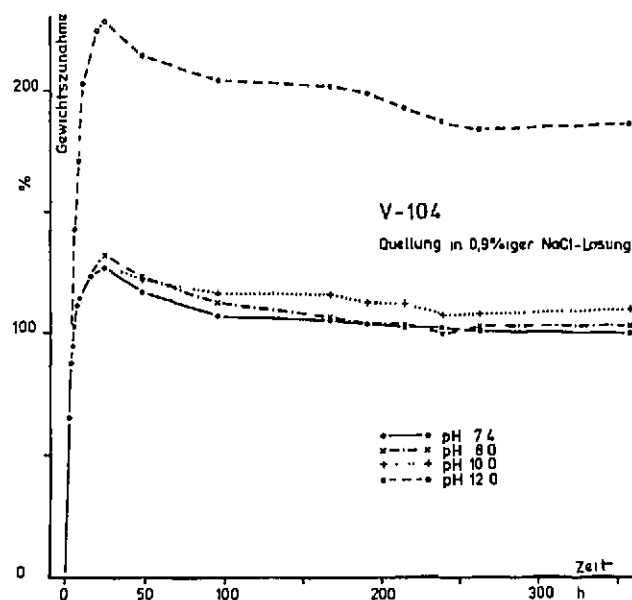
Elastomere bei weiterer Gamma-Bestrahlung nach der Auspolymerisierung verhalten: die Copolymer-Plättchen wurden bei einer Dosisleistung von 0,9 MRad/h mit 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 und 5,0 MRad bestrahlt; danach wurden jeweils wieder die Absorptionsspektren aufgenommen (Abb. 2 bis 5).

Aus diesen Diagrammen läßt sich klar erkennen, daß durch die Bestrahlungen weder bei den wasserfreien Copolymerisaten noch durch die Radiolyse-Produkte des Wassers bei den hydratisierten Elastomeren wesentliche Veränderungen an den Spektren auftreten.

### 3.2. Quellungseigenschaften

Nach Umrechnung der Gewichtszunahmen bei jedem einzelnen Copolymer-Plättchen auf Prozent des Ausgangsgewichtes und Ermittlung der entsprechenden Durchschnittswerte wurden folgende Diagramme erhalten: die Abbildungen 6 bis 10 zeigen die Hydratationskurven der Copolymeren in sterilen physiologischen Kochsalzlösungen mit verschiedenen pH-Werten.

Wie aus diesen Kurven zu erkennen ist, hat eine Änderung des pH-Wertes der NaCl-Lösungen im Bereich von 7,4 bis 10,0 einen nur sehr geringen Einfluß auf die Gewichtszunahmen und Wasseraufnahmen durch die hydrophilen Copolymeren und damit auch auf ihr Quellungsverhalten.



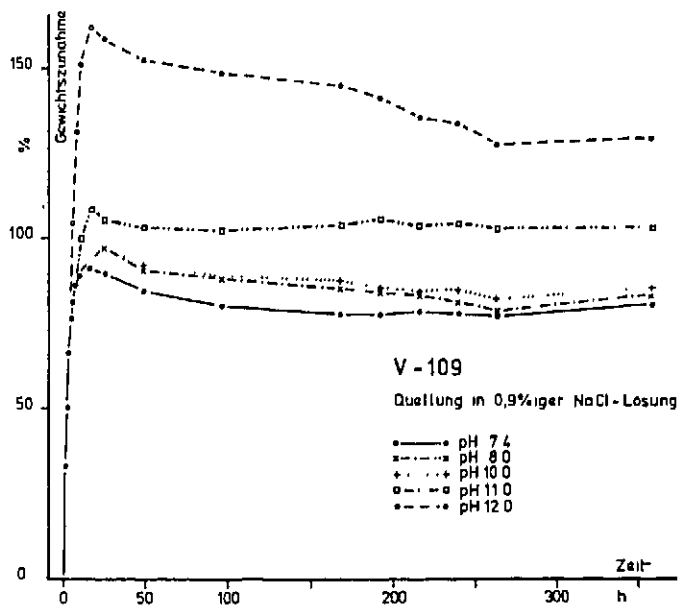


Abb. 7

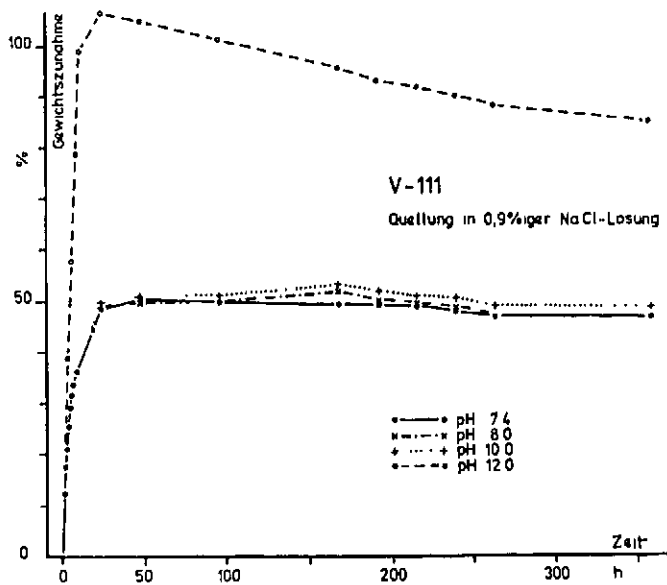


Abb. 8

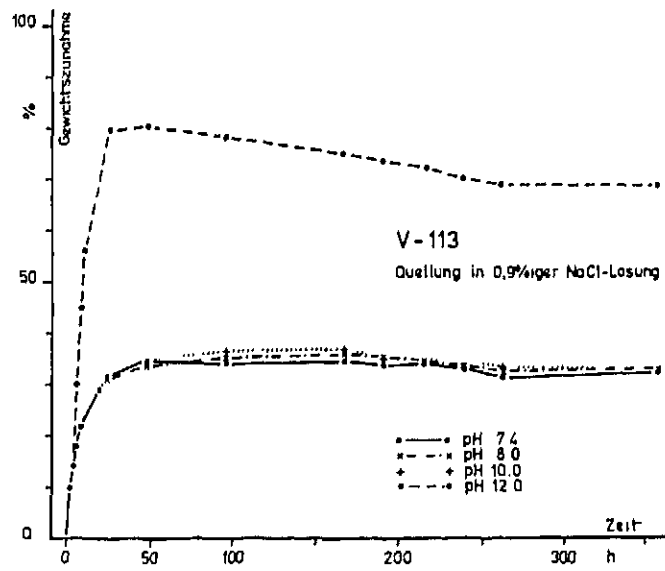


Abb. 9

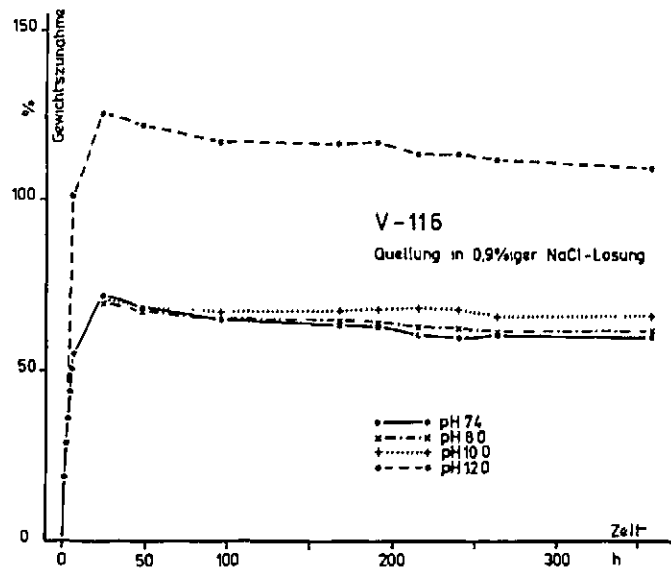


Abb. 10

In physiologischer Kochsalzlösung mit einem pH-Wert von 12,0 kommt es bei allen Elastomeren zu einer ganz wesentlichen Erhöhung des Wassergehaltes, die bis zu hundert Prozent der Werte, die bei pH 7,4 erreicht werden, betragen kann. Verbunden mit diesem starken Anschwellen kommt es zu einer Zerstörung des Linsenmaterials, verursacht durch die großen mechanischen Kräfte, die bei der Verdoppelung des Volumens der Plättchen - bezogen auf den Trockenzustand - auftreten. Bei Quellung in physiologischen Kochsalzlösungen mit einem pH-Wert im Neutralbereich hingegen liegen die Volumenzunahmen bei maximal etwa fünfzehn bis zwanzig Prozent (für V - 110 und V - 104), bei den anderen Copolymeren sind sie noch niedriger.

Aus den Untersuchungen läßt sich ableiten, daß die verschiedenen Copolymer-Produkte bei jeweils gleichem MMA-Gehalt jedoch unterschiedlicher Bestrahlungsdosis (zwischen 0,8 und 1,2 MRad) auch gleiches Quellungsverhalten zeigen. Eine Änderung der Dosisleistung bei der Strahlenpolymerisation zwischen 250 kRad und 1,0 MRad hatte gleichfalls keinen Einfluß auf Geschwindigkeit und Gesamtmenge der Wasseraufnahme.

Die Abbildungen 11 bis 14 zeigen die entsprechenden Kurven, die man erhält, wenn die prozentuellen Gewichtszunahmen der fünf Copolymer-Typen bei jeweils gleichem pH-Wert in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen werden.

Es war von sehr großer Bedeutung, in Erfahrung zu bringen, wie sich die in der vorliegenden Arbeit entwickelten hydrophilen Copolymere bei Aufbewahrung in physiologischer Kochsalzlösung bei pH 7,4 über einen längeren Zeitraum verhalten. Die Gewichtsveränderungen der Materialien wurden daher einhalb Monate lang möglichst täglich festgestellt.

Aus diesen Hydratationskurven (Abb. 15) läßt sich ableiten, daß sich die hydrophilen Copolymere nach Erreichung des jeweiligen Sättigungswertes als stabil erweisen: das heißt, daß die Elastomere offensichtlich weitgehend bis vollständig auspolymerisiert sind und keine Monomere mehr in der Polymermatrix

"eingefroren" enthalten, die durch Wasser herausgelöst werden könnten.

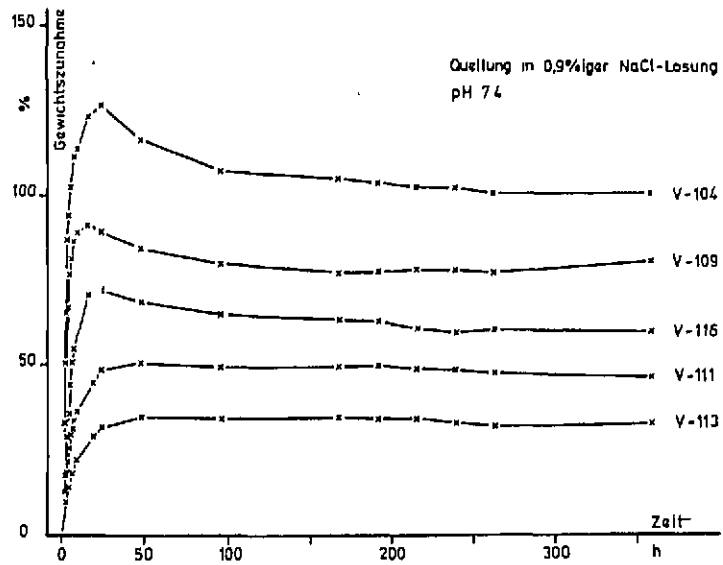


Abb. 11

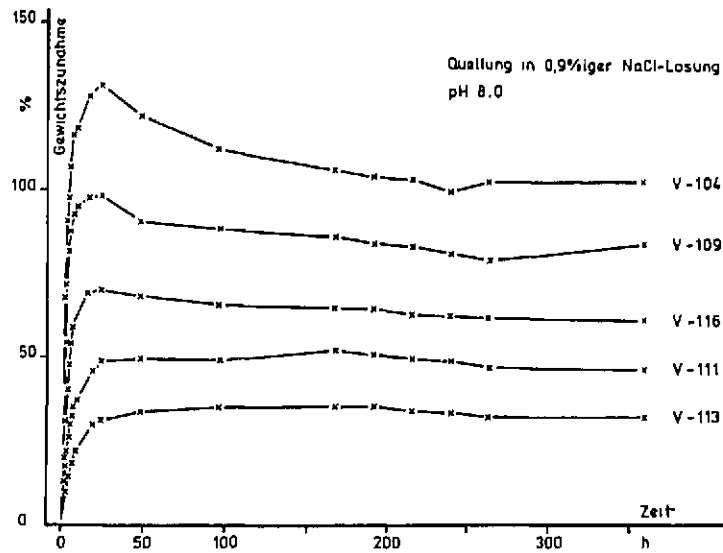


Abb. 12

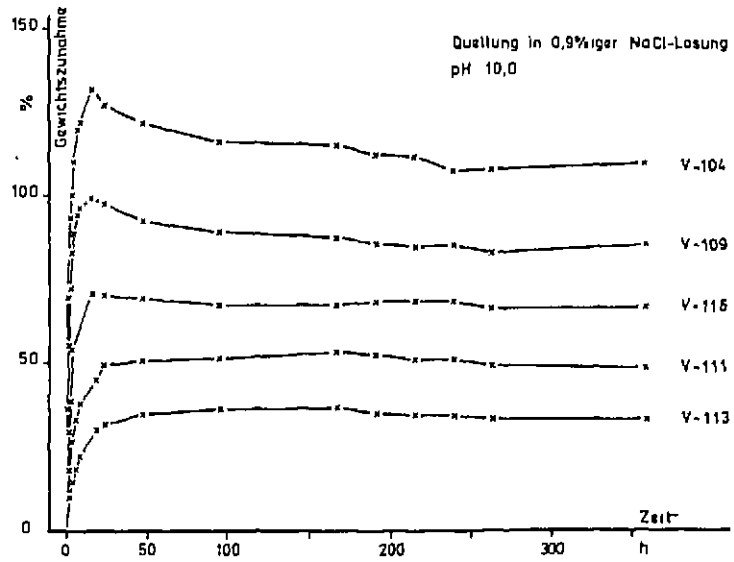


Abb. 13

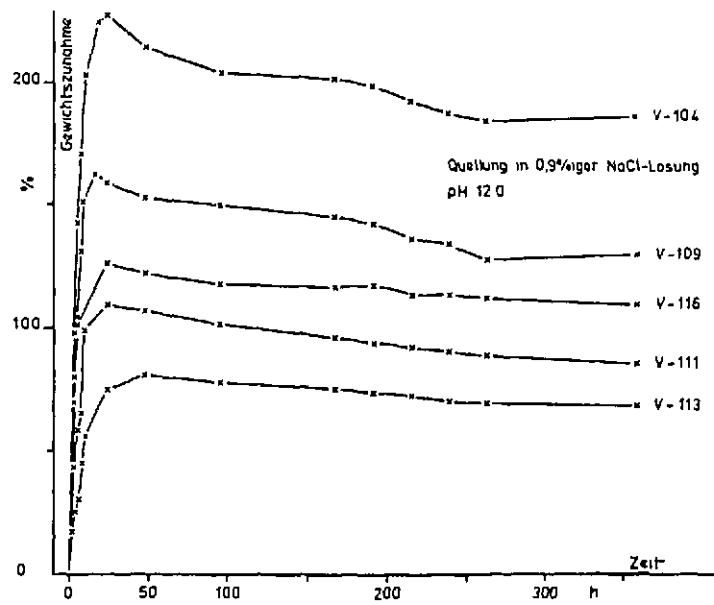


Abb. 14

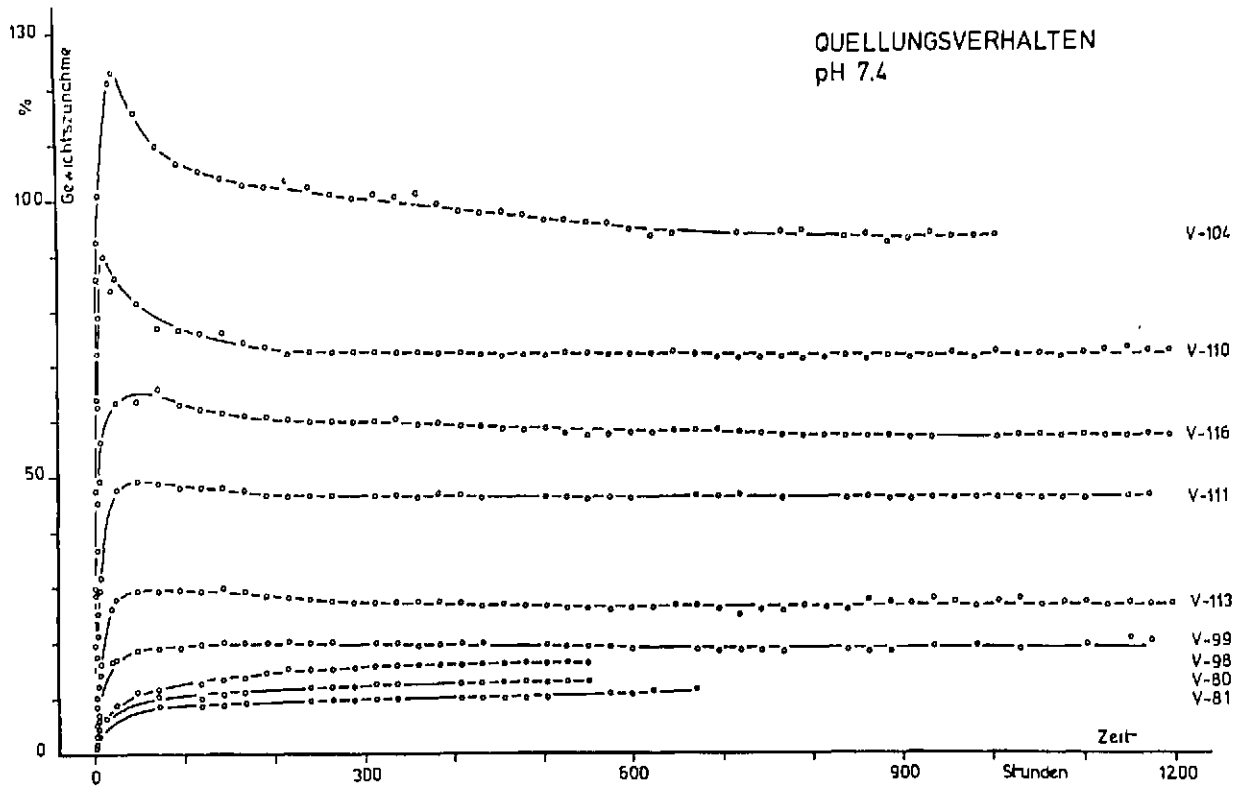


Abb. 15

Die einzige Ausnahme stellen die Copolymer-Produkte mit der Code-Bezeichnung V - 104 dar, die ihren stabilen Endwert erst nach rund fünfhundert bis sechshundert Stunden erreichen; sie wurden daher für die Herstellung weicher hydrophiler Kontaktlinsen nicht mehr in Betracht gezogen. Abgesehen davon, erwies es sich auch bei der Bearbeitung auf der Drehbank als rein mechanisch nicht geeignet; das Verhalten gegenüber Schleif- und Poliermitteln ließ eine weitere Verwendung gleichfalls nicht zu. Die Diffusionskoeffizienten für tritiummarkiertes Wasser wurden allerdings noch ermittelt, um eine Vergleichsbasis mit den anderen Materialien zu erhalten.

Aus den durchschnittlichen prozentuellen Gewichtszunahmen lassen sich entsprechend der Formel

$$\% \text{ Wassergehalt} = \frac{\% \text{ Gewichtszunahme}}{\text{Feuchtgewicht}} \times 100$$

die Wassergehalte der hydrophilen Copolymere berechnen.

Tabelle 1 zeigt die Zusammenhänge zwischen der Konzentration an MMA und der maximalen Gewichtszunahme bei der Quellung sowie dem Wassergehalt der hydrophilen Elastomere nach Erreichen der Sättigung einerseits, andererseits läßt sich die Abhängigkeit der Brechungsindices von eben dieser MMA-Konzentration deutlich erkennen.

Tabelle 1

Code-Nr.	MMA-Konzentration %	Gewichtszunahme %	Wassergehalt %	Brechungsindex
V - 104	10	96,50	49,11	1,4113
V - 110	15	72,17	41,92	1,4239
V - 116	20	58,21	36,79	1,4349
V - 111	25	46,37	31,68	1,4471
V - 113	30	26,87	21,18	1,4579
V - 99	35	19,85	16,56	
V - 98	40	16,08	13,85	
V - 80	42,5	12,62	11,21	
V - 81	45	10,25	9,30	
HEMA		53,37	34,80	

Abbildung 16 ist eine graphische Darstellung der in Tabelle 1 angegebenen Werte: je höher - bei gleichbleibender HEMA- und HPMA-Konzentration - der Anteil an MMA ist, desto geringer ist die Wassermenge, die in die Polymermatrix aufgenommen werden kann. Weiters ist zu ersehen, daß auch die Brechungsindices sehr eng mit dem MMA-Gehalt der Copolymere verknüpft sind.

Aufgrund dieser eindeutigen Zusammenhänge, die in dieser Arbeit erstmals ermittelt wurden, ist es also offenbar möglich, bei gleichbleibenden HEMA- und HPMA-Anteilen nur durch Variierung der MMA-Konzentration und entsprechende Änderung bei VP in den Comonomer-Mischungen ein hydrophiles Elastomer mit dem jeweils erforderlichen Wassergehalt bzw. dem gewünschten Brechungsindex zu polymerisieren.



Abhängigkeit der Wasseraufnahme und des Brechungsindex von der MMA-Konzentration

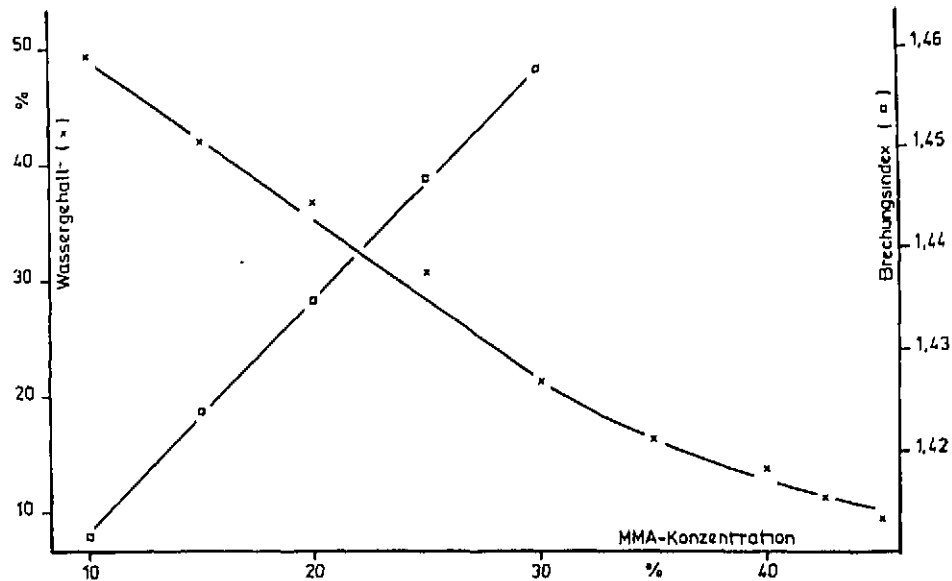


Abb. 16

In Verbindung mit den Quellungsuntersuchungen interessierte schließlich noch das Problem, inwieweit durch Auskochen Schäden an den Copolymerisaten verursacht werden können. Die mit den neuentwickelten Materialien durchgeführten Versuche erlaubten den Schluß, daß die hydrophilen Elastomere keine durch Kontrolle des Gewichtes und des Brechungsindex jedes einzelnen Plättchens erkennbare Schädigung erleiden. Ein Einwand gegen eine Sterilisierung der weichen hydrophilen Kontaktlinsen durch Auskochen, wie sie von der Food and Drug Administration (F.D.A.) in den USA gefordert wird, besteht somit - natürlich nur vom Polymer-Material aus gesehen! - nicht.

### 3.3. Diffusionsverhalten

Die im TRI-CARB-Szintillations-Spektrometer gemessenen Aktivitätswerte sowie die vom Computer entsprechend der von A. NEVYJEL aufgestellten Diffusionsgleichung (20, 21) berechneten Regressionskurven wurden auch graphisch ausgewertet. Die Abbildungen 17 - 21 sind typisch für das weichere hydrophile Linsenmaterial mit einer Zusammensetzung von fünfzehn

Prozent MMA und vierzig Prozent HEMA, die Abbildungen 22 bis 24 für chemisch polymerisiertes HEMA.

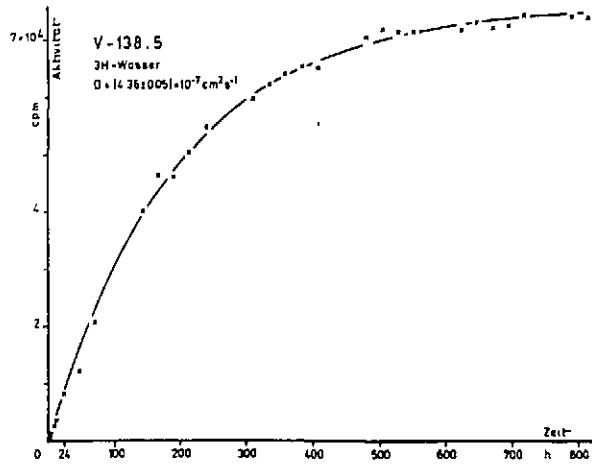


Abb. 17

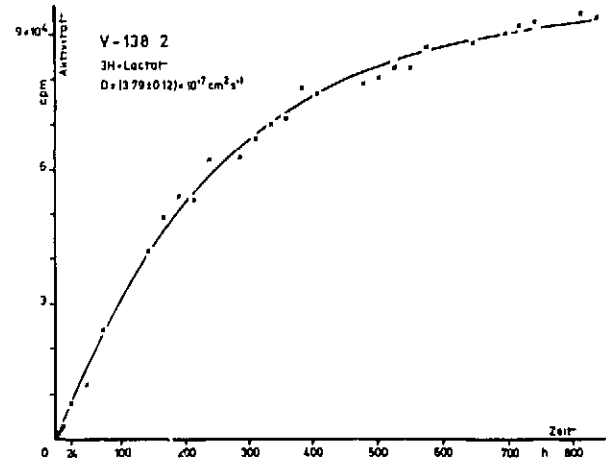


Abb. 18

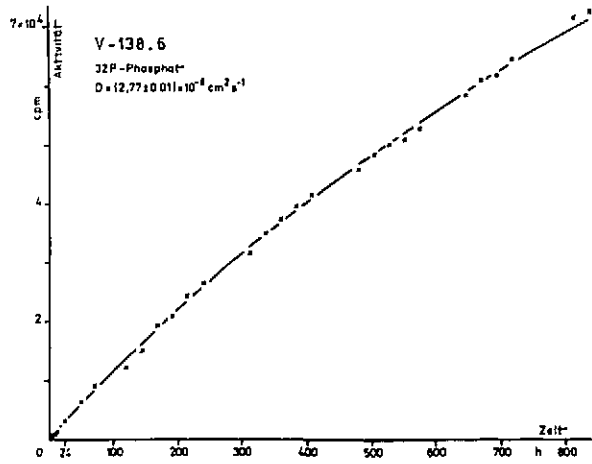


Abb. 19

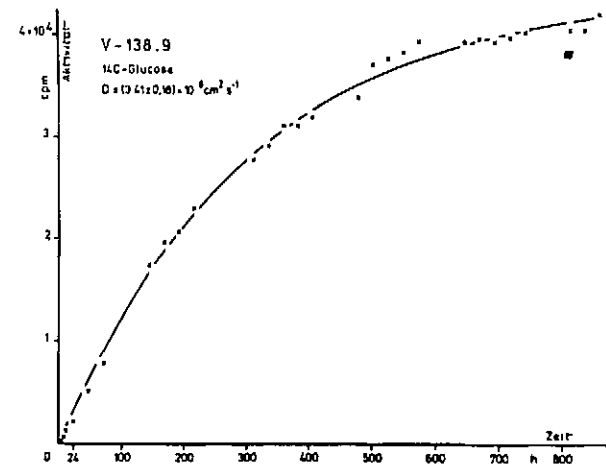


Abb. 20

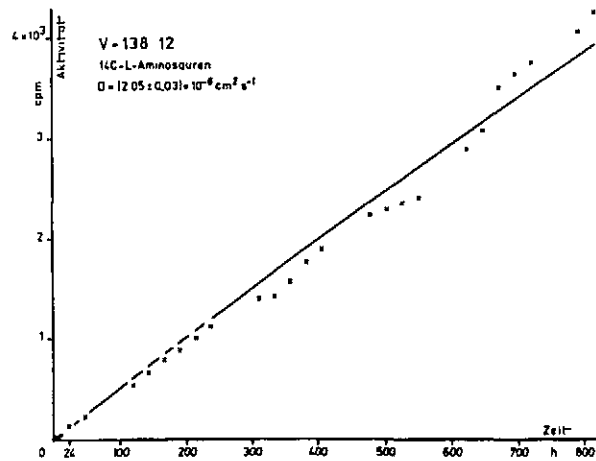


Abb. 21

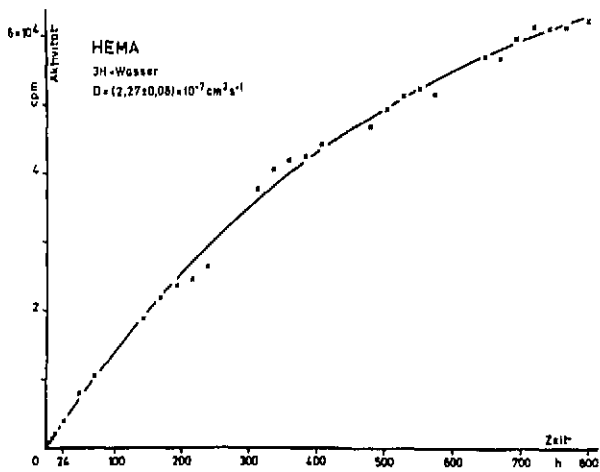


Abb. 22

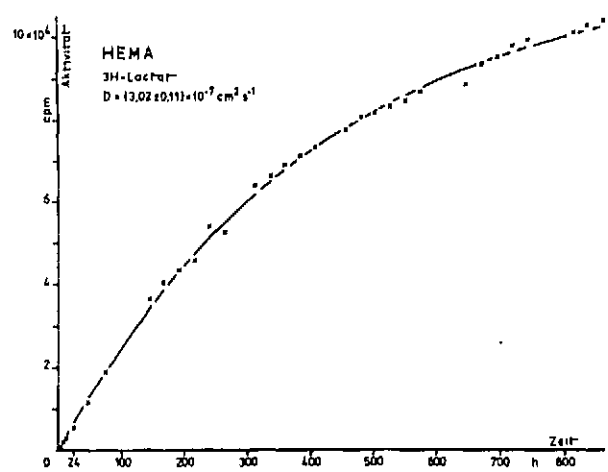


Abb. 23

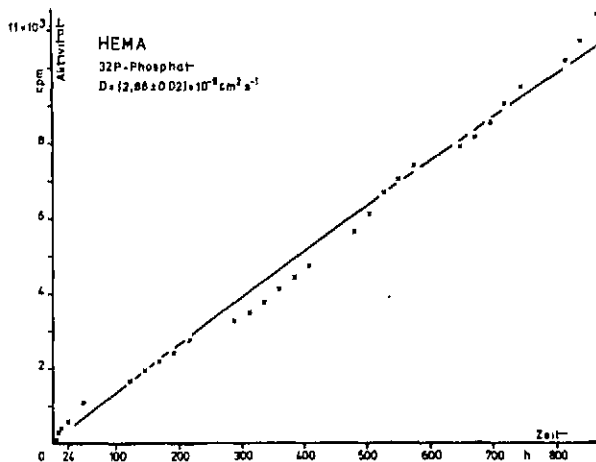


Abb. 24

Die mit  $^{14}\text{C}$ -Hydrogencarbonat und  $^{14}\text{C}$ -Citrat durchgeführten Diffusionsmessungen konnten nicht ausgewertet werden, da diese negativ geladenen Ionen ein von den anderen Substanzen abweichendes Verhalten zeigen und vermutlich in den hydrophilen Gelen angelagert werden; diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von F.J. HABERICH (22).

Für die anderen in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Substanzen wurden die Mittelwerte der aus den einzelnen Versuchen errechneten Diffusionskoeffizienten in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Code-Nr.	Diffusionskoeffizienten D (cm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> )				
	<sup>3</sup> H-Wasser	<sup>3</sup> H-Lactat	<sup>32</sup> P-Phos.	<sup>14</sup> C-Gluc.	<sup>14</sup> C-L-AS
V - 104	4,62x10 <sup>-7</sup>				
V - 110	4,11	3,38x10 <sup>-7</sup>	2,79x10 <sup>-8</sup>	3,04x10 <sup>-8</sup>	2,10x10 <sup>-8</sup>
V - 116	3,61	2,79	1,52	1,44	7,35x10 <sup>-9</sup>
V - 111	2,33	2,79	5,64x10 <sup>-9</sup>	8,26x10 <sup>-9</sup>	2,89
V - 113	8,82x10 <sup>-8</sup>	1,03	1,78	4,28	1,21
V - 99	3,07				
V - 98	1,83				
HEMA	2,08x10 <sup>-7</sup>	3,01	2,77		

Aus den Untersuchungen läßt sich ableiten, daß die Diffusionskoeffizienten D in einem mehr oder weniger eindeutigen Zusammenhang mit der Zusammensetzung der hydrophilen Elastomere und damit mit ihrem Wassergehalt einerseits sowie der Molekülgröße der eingesetzten radioaktiv markierten Verbindungen andererseits stehen. Das läßt sich nicht nur aus Tabelle 2 ersehen, sondern graphisch noch wesentlich deutlicher hervorheben (Abb. 25).

Ebenso deutlich ergibt sich, daß die verschiedenen Copolymerere mit gleichem MMA-Gehalt aber unterschiedlicher Bestrahlungsdosis (zwischen 0,8 und 1,2 MRad) gleiche Permeabilitätseigenschaften zeigen.

Durch Vergleich der jeweiligen Diffusionskoeffizienten läßt sich nachweisen, daß eine Variierung der HEMA-Konzentration um fünf Prozent (40 bzw. 45 Prozent) bei gleichbleibendem MMA-Gehalt keinen Einfluß auf die Diffusionsvorgänge hat.

Obwohl in der Literatur (zum Beispiel: 22, 23, 24) mehrfach Diffusionskoeffizienten angegeben wurden, die bis zu zwei Zehnerpotenzen größer sind als die von mir ermittelten Werte, zeigt ein Vergleich mit den Diffusionskoeffizienten der ver-

wendeten Moleküle in Wasser (25, 26, 27), daß die in der vorliegenden Arbeit entwickelten Vorstellungen eher der Realität entsprechen.

Abhängigkeit der Diffusionskoeffizienten von der MMA-Konzentration

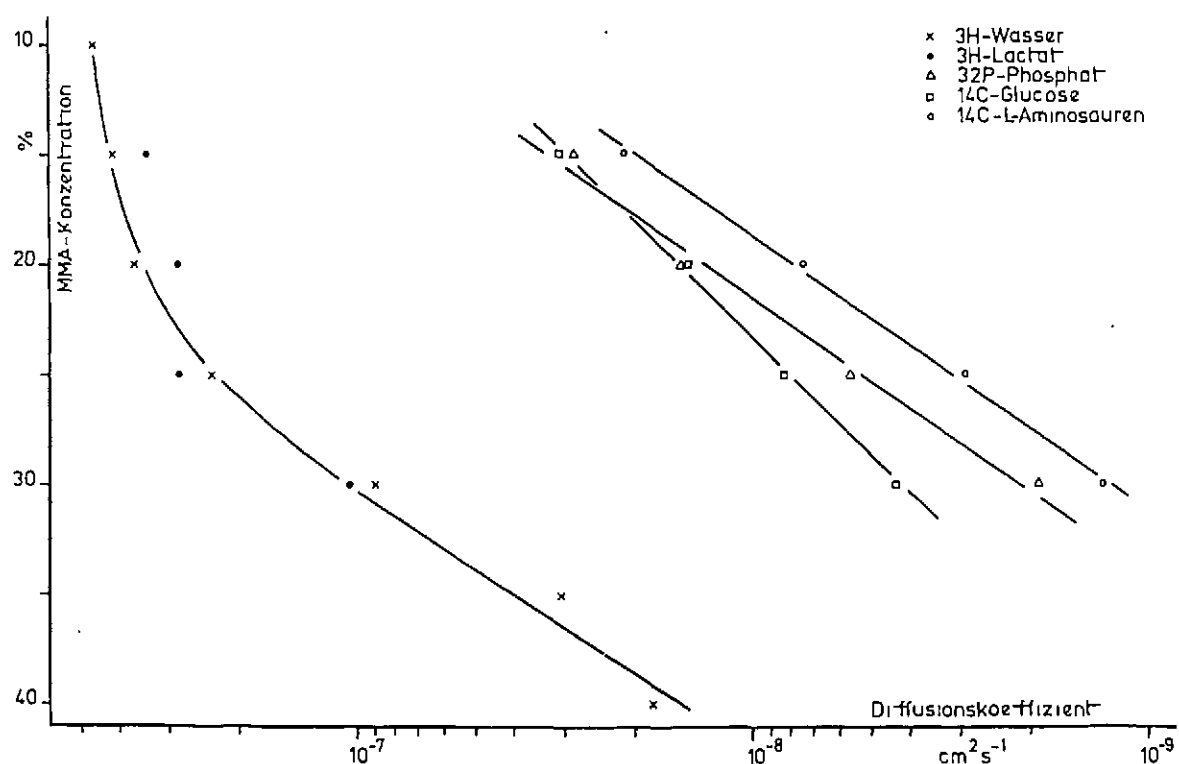


Abb. 25

Es erscheint selbstverständlich, daß die Diffusion durch ein hydrophiles Polymer langsamer sein muß als durch eine Wasserschicht. Die aus dem Drei-Kammer-System abgeleitete Diffusionsgleichung (20) ergibt offensichtlich ein exakteres Bild der tatsächlichen Diffusionsvorgänge in hydrophilen Polymeren als die unkritische Übernahme und Anwendung der klassischen Diffusionstheorie, in der die Membran zwischen den beiden Flüssigkeitsschichten als unendlich dünn angenommen wird, wie sie etwa bei F.J. HABERICH (22) zu finden ist.

Zu ergänzen ist, daß die für die vorliegende Arbeit entwickelten theoretischen Vorstellungen ausschließlich für freie Diffusionsprozesse Gültigkeit haben und auf andere Systeme nicht streng übertragen werden können. Auch über Effekte, die durch große Konzentrationsänderungen bedingt sind - wie sie beispielsweise in Extremfällen vor der Cornea auftreten können -, kann keine Aussage gemacht werden.

Abschließend kann jedoch festgestellt werden, daß gegen eine Verwendung der mit den Code-Nummern V - 110 und V - 113 bezeichneten Copolymere als Grundmaterialien zur Herstellung weicher hydrophiler Kontaktlinsen aufgrund ihrer Diffusionskoeffizienten keine Bedenken bestehen!

#### 3.4. Mikrobiologische Untersuchungen

Die Untersuchungen der hydrophilen Kontaktlinsen-Plättchen mit Hilfe eines Stereomikroskopes nach Bebrütung erbrachten keinerlei Hinweise darauf, daß die Elastomere von dem jeweils verwendeten Mikroorganismus angegriffen werden: die Ränder und Oberflächen ließen keinerlei Zersetzungserscheinungen erkennen; die optische Beobachtung erfolgte bei fünfzigfacher Vergrößerung.

Im Verlauf der zweiten Versuchsserie konnten bei *Salmonella typhimurium* und *Candida utilis* weder bei der Auszählung mit der Zählkammer nach BÜRKER-TÜRK noch bei den Trübungsmessungen mit dem Medico-Photometer von LANGE eine Zunahme an Mikroorganismen festgestellt werden. Auch die mit *Penicillium varians* beimpften Proben, die laufend mikroskopisch kontrolliert wurden, zeigten kein Wachstum der Schimmelpilze (11).

Ein Befall weicher hydrophiler Kontaktlinsen durch Mikroorganismen ist also nur in Ausnahmefällen zu erreichen, da beispielsweise nicht einmal Lysozym mit einem Molekulargewicht von rund 14.000 in das Linsen-Material eindringen kann - und selbst die kleinsten Mikroorganismen sind etwa hundertmal größer als dieses Molekül (28).

### 3.5. Aufnahme kleiner Moleküle

Wenn hydrophile Copolymere in Lösungen hoher Konzentration eingebracht werden, hängt ihre Stabilität weitgehend von der Art des gelösten Moleküls und damit von den Eigenschaften der Lösung ab. Änderungen des pH-Wertes verursachen dabei meist nur geringe Wirkungen (29). So sind es weitgehend die Tonizität und Effekte aufgrund molekularer Wechselwirkungen, die für die in den Elastomeren beobachteten Veränderungen verantwortlich sind (15).

Die Zerstörung der Copolymeren, die nach Einlegen in Aqua bidestillata, Vinylpyrrolidon und Thiomersal festgestellt werden kann, ist zum Teil durch rein mechanische Kräfte bedingt, die durch den schnellen Gewichtszuwachs, verbunden mit einer beträchtlichen Volumenvergrößerung, erzeugt werden; sie führen zu Bindungsbrüchen innerhalb der Polymerstruktur und sind irreparabel. Da allerdings diese Zerstörung auch bei HEMA in Aqua bidestillata - wo es zu nur kleinen Gewichtszunahmen kommt - beobachtet werden kann, müssen außerdem noch Austauschreaktionen angenommen werden, die im Polymer durch die Milieuänderung eingeleitet werden.

Reines Poly-HEMA erweist sich in den verwendeten Lösungen als widerstandsfähiger als die komplizierter aufgebauten Copolymere; dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß der höhere Wassergehalt von V - 110 in signifikanter Weise zu den bei diesem Elastomer auftretenden Effekten beiträgt.

Ein Einbau von Elektrolyt-Ionen in großen Mengen ist unwahrscheinlich: aufgrund reversibler Diffusionsprozesse wird nur eine geringe Menge absorbiert. Die Aufnahme der anderen untersuchten Moleküle hängt wesentlich vom Wassergehalt der hydrophilen Elastomere ab und kann daher beträchtlich sein.

Aus den Untersuchungen läßt sich weiters eindeutig ableiten, daß die Dauer der Verwendbarkeit weicher hydrophiler Kontaktlinsen weitgehend von ihrer mechanischen Behandlung und der chemischen Zusammensetzung der Lösungen abhängt, in die sie

zur Sterilisierung bzw. Aufbewahrung eingelegt werden. Insbesondere dürften Änderungen in der Tonizität der Flüssigkeit die Lebensdauer der weichen Kontaktlinsen deutlich heruntersetzen. Da die beobachteten Effekte von einer Lösung zur anderen variieren, ist zu fordern, daß die Auswirkungen aller Moleküle und Elektrolyte, die für Reinigungs- und Aufbewahrungsflüssigkeiten verwendet werden, vor ihrer Anwendung gründlich untersucht werden.

#### 4. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Ein erster greifbarer Erfolg in der vorliegenden Arbeit zeichnete sich ab, nachdem es nach etwa siebzig bis achtzig Fehlversuchen gelungen war, durch Strahlenpolymerisation aus den drei Methacrylsäure-Estern MMA, HEMA und HPMA bei einer Dosisleistung unter 0,4 MRad/h Copolymerisate herzustellen, die zwar sowohl in optischer als auch in mechanischer Hinsicht einigermaßen zufriedenstellten, bei der Untersuchung ihres Quellungsverhaltens aber eine viel zu geringe Wasseraufnahme zeigten. Sie sind im Rahmen dieser Untersuchungen nicht behandelt worden, da sie letztlich nur dazu dienten, die Grenzen für die nachfolgenden Versuche abzustecken.

Bei den nächsten Bestrahlungschargen wurde deswegen 1-Vinylpyrrolidon-(2) zugemischt; an sein elektronegatives Stickstoff-Atom kann ein Wassermolekül angelagert werden. Ein weiterer Grund für die Verwendung dieser Substanz liegt darin, daß durch die zweite Doppelbindung eine Erhöhung der Quervernetzung und damit eine größere Elastizität und mechanische Festigkeit des Endproduktes erreicht wird.

Nach rund achtzehn Monaten systematischer Grundlagenuntersuchung konnten nunmehr Elastomere synthetisiert werden, die - günstiges Quellungsverhalten in physiologischer Kochsalzlösung vorausgesetzt - in optischer und mechanischer Hinsicht eine optimale Eignung zur Herstellung weicher hydrophiler Kontaktlinsen versprochen.



Bei der Überprüfung des Quellungsverhaltens der Copolymerisate in steriler 0,9 prozentiger Natriumchlorid-Lösung (pH 7,4 bis 10,0) ergaben sich zwei wesentliche Tatsachen:

- die Hydratationskurven (Abb. 6 bis 13) ließen erkennen, daß die neuentwickelten Materialien nach Erreichen ihrer Sättigungswerte stabil sind; sie sind voll polymerisiert und enthalten keine Monomermoleküle in ihrer Polymerstruktur eingefroren.
- die Wasseraufnahme hängt eindeutig von der Konzentration an MMA ab und geht mit steigendem Anteil gegen Null (Abb. 16) - in Übereinstimmung damit, daß reines Poly-MMA (Plexiglas<sup>®</sup>) praktisch inert gegen Wasser ist.

Auch die Brechungsindices der von mir entwickelten hydrophilen Elastomere folgen einer einfachen Gesetzmäßigkeit: erstmals konnte durch die vorliegende Arbeit nachgewiesen werden, daß mit steigender MMA-Konzentration auch der Brechungsindex linear zunimmt. Aufgrund dieser Zusammenhänge ist es also offensichtlich möglich, bei gleichbleibenden HEMA- und HPMA-Anteilen nur durch Variierung der MMA-Konzentration und entsprechender Änderung bei VP in den Comonomer-Mischungen einen hydrophilen Kunststoff mit dem erforderlichen Wassergehalt bzw. dem gewünschten Brechungsindex zu polymerisieren.

Da sich bei der Quellung sowohl der Krümmungsradius als auch die Dicke in der Mitte der Kontaktlinse ändern, mußte untersucht werden, wie sich die optische Stärke (gemessen in Dioptrien) einer in wasserfreiem festem Zustand vorgeformten Linse nach Wasseraufnahme verändert. Bereits 1966 wurde von O. WICHTERLE eine Hilfsformel zur Abschätzung dieser Änderung angegeben (30). Ausgehend von der optischen Stärke  $D_d$  in wasserfreiem Zustand läßt sich mit Hilfe der entsprechenden Brechungsindices ( $n_d$ ,  $n_w$ ) die optische Stärke  $D_w$  des hydratisierten Materials berechnen zu

$$D_w = \frac{1}{A} \frac{n_w}{n_d} D_d$$

wobei A eine vom Material abhängige Größe ist, die sich auf die lineare Vergrößerung bei der Quellung bezieht; sie liegt im allgemeinen zwischen 1,15 und 1,20, bei den von mir entwickelten hydrophilen Elastomeren beträgt sie 1,12 bzw. 1,18.

Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen in der praecornealen Tränenflüssigkeit führt zu einem teilweisen Erstickungszustand in der Cornea; dadurch kommt es zu einer Änderung der Turgeszenz in der Stromaschicht und bei noch stärkerer Beeinträchtigung zu einer Ödembildung im Augenepithel. Beide Erscheinungen wirken sich auf die Durchsichtigkeit der Cornea aus und bedingen eine wesentliche Störung des Sehvermögens.

Die aus den fast dreihundert Permeabilitätstests (5) mit Hilfe der neuen Diffusionsgleichung (20) ermittelten Diffusionskoeffizienten liegen in einer Größenordnung, die - was die ausreichende Versorgung der Cornea mit den erforderlichen Metaboliten betrifft - gegen eine Verwendung der neuentwickelten Elastomere zur Herstellung weicher hydrophiler Kontaktlinsen keine Einwände aufkommen läßt.

Ein wesentlicher Vorteil meiner Materialien ist in diesem Zusammenhang noch darin zu sehen, daß aus ihnen Kontaktlinsen mit einer geringeren Dicke (0,1 bis 0,25 Millimeter) hergestellt werden können als bei den bisher verwendeten Polymeren. Zurückzuführen ist dieser für den Träger vorteilhafte Effekt auf den höheren Brechungsindex sowie auch auf ihre bessere mechanische Festigkeit und Elastizität; der Fremdkörperreiz wird dadurch auf ein Minimum beschränkt.

Unabhängig von diesen Untersuchungen mußten in mühevoller Kleinarbeit die technisch-handwerklichen Schwierigkeiten bei der Bearbeitung und Formgebung der Kontaktlinsen auf der Drehbank gelöst werden. Daran schlossen sich langwierige Versuche mit den verschiedenartigsten Schleif- und Poliermitteln an, bis schließlich eine zufriedenstellende optische Qualität der Linsen erzielt und somit eine mechanische Reizung des Auges durch etwaige Unebenheiten vermieden werden konnte. Dieser Teil der Arbeiten wurde von der Firma GUMPELMAYER OPTIK KG, Linz, durchgeführt.

Zwei Punkte, die nun noch für jedes Copolymer zu untersuchen waren, bezogen sich auf eine etwaige Verwertbarkeit durch Mikroorganismen (11) und auf die Möglichkeiten der Reinigung und Desinfizierung (15). Aufgrund der mikrobiologischen Tests ergab sich, daß ein Befall der neuentwickelten Kontaktlinsen-Materialien durch Bakterien, Hefezellen oder Spaltpilze weitgehend auszuschließen und nur in Extremfällen zu erreichen ist.

Von der Food and Drug Administration (F.D.A.) in den USA sind bakterizid wirkende Chemikalien zur Sterilisierung weicher hydrophiler Kontaktlinsen nicht zugelassen, sondern als einziges Desinfizierungssystem ist das Auskochen der Linsen gestattet worden; empfohlen wird eine physiologische Kochsalzlösung mit einem pH-Wert im Neutralbereich, die für zehn Minuten auf eine Temperatur von mindestens 90° C erhitzt werden soll. Die neuentwickelten Kontaktlinsen-Materialien wurden dieser Prozedur unterzogen; auch bei mehrmaliger Wiederholung konnten keine Veränderungen in optischer oder mechanischer Hinsicht an ihnen festgestellt werden.

Die Arbeiten mit den Chemikalien, die in den heute üblichen Reinigungs- und Aufbewahrungsflüssigkeiten für weiche hydrophile Kontaktlinsen verwendet werden, ergaben, daß hier eine gewisse Vorsicht angebracht ist, da diese Substanzen unter Umständen in der Polymermatrix der Copolymere gespeichert werden und dabei so hohe Konzentrationen erreichen können, daß weder eine Zerstörung der Elastomere zu vermeiden noch eine Reizung der Augen auszuschließen ist. Das gilt sowohl für meine Materialien als auch für Kontaktlinsen anderer Provenienz und stellt eines der wesentlichsten Probleme beim Umgang mit weichen hydrophilen Linsen dar.

Die Dauer der Verwendbarkeit von weichen hydrophilen Haftschaalen hängt somit weitgehend von ihrer mechanischen Behandlung und der chemischen Zusammensetzung der Lösung ab, in die sie zur Sterilisierung eingelegt werden. Gründliche Reinigung mit Hilfe geeigneter Flüssigkeiten und Lagerung in

steriler physiologischer Kochsalzlösung bei pH 7,0 bis 7,5 dürfte in den meisten Fällen den im Handel erhältlichen Lösungen vorzuziehen sein. Außerdem ist eine sorgfältige Hygiene anzuraten, da gerade solche Mikroorganismen, die Infektionen in den Augen verursachen können, als Parasiten im Dickdarm existieren.

Als somit nach Abschluß aller Untersuchungen feststand, daß aus den neuentwickelten Copolymerisaten optisch und mechanisch brauchbare Kontaktlinsen herzustellen sind und daß - von außerordentlicher Wichtigkeit für die Produktion - bei den einzelnen Bestrahlungschargen sich gleich verhaltende Produkte entstehen, wurde auch die Arbeit am Hauptproblem intensiviert:

- War eine Aneinanderpolymerisierung zweier verschieden weicher hydrophiler Elastomere möglich?
- War diese Verbindung auch nach Quellung in physiologischer Kochsalzlösung bei pH 7,4 bis 10,0 noch dauerhaft und beständig?

Nach der experimentellen Erprobung mehrerer Dutzend verschieden gestalteter Körper konnte schließlich eine geeignete stereometrische Form für den härteren Linsenkern gefunden und auch diese Aufgabe gelöst werden.

Als wesentlichste Ergebnisse der behandelten Fragenkomplexe sind somit festzuhalten, daß die in der Einleitung geforderte Herstellung einer Kontaktlinse - zusammengesetzt aus einem stabileren hydrophilen Kern und einer weicherem hydrophilen Randzone - als voll gelungen angesehen werden kann und daß, mit Hilfe der Hauptabteilung für Mathematik eine theoretisch gut fundierte Gleichung (20, 21) für die Permeabilitäts-Eigenschaften solcher Linsen abgeleitet werden konnte.

Durch Polymerisation mit Hilfe von Gamma-Strahlen ist es möglich ein Material zu erzeugen, das neben guten optischen Eigenschaften und einer hohen mechanischen Stabilität auch eine ausreichende Durchlässigkeit für eine große Zahl von Metaboliten aufweist.

Abschließend möchte ich daher der Hoffnung Ausdruck verleihen, daß die von mir entwickelten hydrophilen Kontaktlinsen-Elastomere auch tatsächlich als Sehhilfen für ametrope Menschen eingesetzt werden bzw. zumindest als richtungsweisend für eine Weiterentwicklung dienen.

LITERATUR

1. GREEFF, K.R.: Unsere heutigen Kenntnisse von der Entstehung der Kurzsichtigkeit. In: Beiträge zur Geschichte der Brille, Stuttgart, 1958.
2. BALDWIN, W.R.: Clinical Research and Procedures in Refraction. Annual Meeting of the American Academy of Optometry, Chicago, Illinois, December 12, 1965. Am. Acad. of Optom. Ser. Vol. 5: Synopsis of the Refractive State of the Eye. A Symposium (Ed. M.J. HIRSCH), 1967, 39 - 59.
3. HOLLY, F.J. and M.A. LEMP: Surface Chemistry of the Tear-film; Implications for Dry Eye Syndromes, Contact Lenses and Ophthalmic Polymers. Contact Lens Society of America. J. 5 (1971).
4. WICHTERLE, O. and D. LIM: Hydrophilic Gels for Biological Use. Nature 185 (1960) 117 - 118.
5. SCHWACH, G.W.: Herstellung und Untersuchung von Copolymeren für weiche hydrophile Kontaktlinsen. Dissertation Univ. Wien, 1977
6. TAKAHASHI, G.H. and I. FATT: The Diffusion of Oxygen in the Cornea. Exp. Eye Research 4 (1965) 4 - 12.
7. HILL, R.M. and J.P. SCHOESSLER: Tear Pumps: Reservoir Oxygen Measured in situ. J. Am. Optom. Associat. 40 (1969) 1102 - 1105.
8. FATT, I.: Oxygen Tension Under A Contact Lens During Blinking. Am. J. Optom. 46 (1969) 654 - 662.
9. GUMPELMAYER, T.F. and G.W. SCHWACH: Diffusion Properties of Hydrophilic Contact Lens Materials. A Preliminary Report, Contacto 16 (1972) 11 - 17.
10. GUMPELMAYER, T.F. and G.W. SCHWACH: Diffusion Properties of Hydrophilic Materials. Am. J. Optom. 50 (1973) 904 - 913. SGAE-Ber. No. 2228, Jänner 1974.

11. SCHWACH, G.W. und K. TURANITZ: Mikrobiologische Untersuchungen an weichen hydrophilen Kontaktlinse-Materialien. SGAE Ber. No. 2670, Juni 1976.
12. MOTE, E.M., J.A. FILPPI and R.M. HILL: Does Heating Arrest Organisms in Hydrophilic Cases? J. Amer. Optom. Assoc. 43 (1972) 302 - 304.
13. GASSET, A.R. and Y. ISHII: Die toxische Wirkung von Chlorhexidin auf die lebende Zelle. Übersetzt von H. SCHMICKL, o. J.
14. ROCKERT, H.: Desinfektionsmethoden weicher Kontaktlinsen. In: 22. Sonderdruck der WVAO, Bad Godesberg, 1972, 97.
15. SCHWACH, G.W. und T.F. GUMPELMAYER: Aufnahme kleiner Moleküle in hydrophile Kontaktlinsematerialien. SGAE Ber. No. 2467, Juli 1975.  
Absorption and Diffusion of Small Molecules in Hydrophilic Materials. The Optician, Spec. Suppl., January 1976, 44 - 48.
16. GETOFF, N.: Flüssige Dosimetersysteme. In: Strahlenchemie. Grundlagen, Technik, Anwendung (Hrg. K. KAINDL & E.H. GRAUL). Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, 1967.
17. VOGEL, H.J. and D.M. BONNER: Minimal Agar Mixtures. J. Biolog. Chem. 218 (1956) 97.
18. KREIDL, N.J. and J.L. ROOD: Optical Materials. In: Applied Optics and Optical Engineering (Ed. R. KINGSLAKE), Vol. 1, Academic Press, New York, 1965.
19. KAUTTER, C.T: Die Stellung der Polyakrylate unter den Thermoplasten. Kunststoffe 45 (1955) 131.
20. BRUNEDER, H. und A. NEVYJEL: Theoretisches Modell zum zeitabhängigen Diffusionsverhalten in einem 3-Kammer-system. SGAE Ber. No. 2058, November 1972.
21. NEVYJEL, A. und E. SCHOITSCH: Modifikationen und Anleitungen zum Gebrauch der Least square fit Programme. SGAE Ber. No. 2066, Dezember 1972.

22. HABERICH, F.J.: Physiologische Aspekte bei der Anpassung weicher Kontaktlinsen. 22. Sonderdruck der WVAO, Bad Godesberg, 1972, 126 - 135.
23. MORRISON, D.R. and H.F. EDELHAUSER: Permeability of Hydrophilic Contact Lenses. Investigative Ophthalmology 11 (1972) 58 - 63.
24. HOLLY, F.J. and M.F. REFOJO: Oxygen Permeability of Hydrogel Contact Lenses. J. Amer. Optom. Assoc. 43 (1972) 1173 - 1180.
25. D'ANS-LAX: Taschenbuch für Chemiker und Physiker. Band 1, 3. Auflage 1967.
26. DIEM, K. und C. LENTNER: Wissenschaftliche Tabellen (Hrg.: CIBA-GEIGY AG), 7. Auflage 1968, Wiederabdruck 1971.
27. HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS. Chemical Rubber Co., Cleveland, 49th edition 1967/68.
28. KNOLL, H.A.: Microbiology and Hydrophilic Contact Lenses. Amer. J. Optom. 48 (1971) 840 - 844.
29. GUMPELMAYER, T.F.: Stability and Predictability of Soft Lens Materials. Contacto 19 (1975) 4 - 8.
30. WICHTERLE, O.: Mechanical and Optical Aspects in Soft Lens Fitting. First International Symposium on Contact Lenses, München-Feldafing, August 1966. S. Karger, Basel-New York, 1967, 133 - 138.
31. ERIKSEN, St.: Cleaning Hydrophilic Contact Lenses. Allergan Report Series, Allergan Pharmaceutical Inc., Irvine, California, USA.
32. DUDEN-FREMDWÖRTERBUCH. Bibliographisches Institut-Mannheim, Duden-Verlag, 1960.



SGAE-Berichte

Eigentümer, Herausgeber, Verleger und Druck:

Österreichische Studiengesellschaft für Atomenergie Ges.m.b.H.

Nach dem Pressegesetz verantwortlich: Prof. Dr. Hans GRÜMM,  
alle Lenaugasse 10. 1082 Wien, Tel. (0222) 42 75 11, Telex 7-5400.

Für diesen Bericht behalten wir uns alle Rechte vor.