

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G02B 1/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580044305.1

[43] 公开日 2007年12月12日

[11] 公开号 CN 101088029A

[22] 申请日 2005.11.3

[21] 申请号 200580044305.1

[30] 优先权

[32] 2004.12.22 [33] US [31] 11/020,541

[86] 国际申请 PCT/US2005/039731 2005.11.3

[87] 国际公布 WO2006/068705 英 2006.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.22

[71] 申请人 博士伦公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 J·G·林哈特 J·C·萨拉莫内

小D·M·安蒙 D·J·胡克

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威

权利要求书4页 说明书20页

[54] 发明名称

可聚合的表面活性剂及其作为形成器件的共聚单体的用途

[57] 摘要

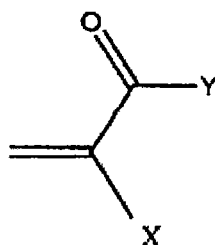
本发明描述了可聚合的表面活性剂作为共聚单体在形成眼用器件如接触镜、眼内透镜、角膜植入物等中的用途。

1. 一种眼用器件，其包括：
一种聚合的共聚单体混合物，其包括至少一种可聚合的表面活性剂，所述可聚合的表面活性剂选自至少一个末端被官能化的泊洛沙姆、至少一个末端被官能化的反向泊洛沙姆、至少一个末端被官能化的泊洛沙胺、至少一个末端被官能化的反向泊洛沙胺及其混合物。
2. 根据权利要求1所述的眼用器件，其中所述眼用器件为接触镜。
3. 根据权利要求2所述的眼用器件，其中所述接触镜为硬性透气接触镜。
4. 根据权利要求2所述的眼用器件，其中所述镜片为软性接触镜。
5. 根据权利要求2所述的眼用器件，其中所述镜片为水凝胶接触镜。
6. 根据权利要求1所述的眼用器件，其中所述镜片为眼内透镜。
7. 根据权利要求6所述的眼用器件，其中所述镜片为有晶状体眼内透镜。
8. 根据权利要求6所述的眼用器件，其中所述镜片为无晶状体眼内透镜。
9. 根据权利要求1所述的眼用器件，其中所述器件为角膜植入物。
10. 根据权利要求1所述的眼用器件，其还包括作为所述共聚单体混合物的一部分的有机硅化合物。
11. 根据权利要求10所述的眼用器件，其中所述硅化合物选自：硅氧烷基(甲基)丙烯酸酯、硅氧烷基(甲基)丙烯酰胺、siloxynyl 乙烯基氨基甲酸酯、可聚合的硅氧烷低聚物和大分子单体及其混合物。

12. 根据权利要求 10 所述的眼用器件,其还包括作为所述单体混合物的一部分的选自交联剂、内部湿润剂、亲水单体和增韧剂的至少一元。

13. 根据权利要求 12 所述的眼用器件,其中所述亲水单体选自亲水的含丙烯酸的单体、含甲基丙烯酸的单体、含衣康酸的单体、含苯乙烯基的单体、含丙烯酰胺的单体、含甲基丙烯酰胺的单体和含乙烯基的单体及其混合物。

14. 根据权利要求 13 所述的眼用器件,其中所述亲水单体选自由下式代表的含有丙烯酸基团的单体:



其中 X 为氢或甲基且 Y 为--O--、--OQ--、--NH--、--NQ--和--NH(Q)--,且 Q 为烷基或取代烷基; 及其混合物。

15. 根据权利要求 13 所述的眼用器件,其中所述含乙烯基的亲水单体选自 N-乙烯基内酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基甲酰胺、N-乙烯基甲酰胺及其混合物。

16. 根据权利要求 13 所述的眼用器件,其中所述亲水单体选自 N,N-二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸-2-羟乙酯、甘油甲基丙烯酸酯、2-羟乙基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸、丙烯酸及其混合物。

17. 根据权利要求 1 所述的眼用器件,其还包括作为所述共聚单体混合物的一部分的选自烯键式不饱和聚氧化烯、烯键式不饱和聚丙烯酰胺、烯键式不饱和聚乙烯吡咯烷酮、烯键式不饱和聚乙烯醇、烯键式不饱和聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、烯键式不饱和 N-烷基-N-乙烯基乙酰胺及其混合物的烯键式不饱和亲水单体。

18. 根据权利要求 17 所述的眼用器件, 其中烯不饱和度由选自(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、苯乙烯基、烯基、乙烯基碳酸酯、乙烯基氨基甲酸酯基团及其混合物的基团提供。

19. 根据权利要求 1 所述的眼用器件, 其还包括疏水单体。

20. 根据权利要求 19 所述的眼用器件, 其中所述疏水单体选自(甲基)丙烯酸烷基酯、N-烷基(甲基)丙烯酰胺、乙烯基碳酸烷基酯、乙烯基氨基甲酸烷基酯、(甲基)丙烯酸氟烷基酯、N-氟烷基(甲基)丙烯酰胺、N-氟烷基乙烯基碳酸酯、N-氟烷基乙烯基氨基甲酸酯, 含硅酮的(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、乙烯基碳酸酯、乙烯基氨基甲酸酯, 苯乙烯单体例如苯乙烯、 α -甲基苯乙烯、 ρ -甲基苯乙烯、 ρ -叔丁基一氯苯乙烯和 ρ -叔丁基二氯苯乙烯; 聚氧丙烯(甲基)丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、十二烷基甲基丙烯酸酯、八氟戊基甲基丙烯酸酯、全氟辛基甲基丙烯酸酯、异丁烯酰基丙氧基三(三甲基硅氧烷基)硅烷(TRIS)及其混合物。

21. 根据权利要求 1 所述的眼用器件, 其还包括选自有机过氧化物如过氧化乙酰、过氧化月桂酰、过氧化癸酰、过氧化硬脂酰、过氧化苯甲酰、过氧化新戊酸叔丁酯、过氧化二碳酸酯及其混合物的自由基热聚合引发剂。

22. 根据权利要求 1 所述的眼用器件, 其还包括紫外引发剂。

23. 一种形成眼用器件的方法, 其包括:

提供包括共聚单体混合物的可聚合的混合物, 所述共聚单体混合物包括至少一种可聚合的表面活性剂, 所述可聚合的表面活性剂选自至少一个末端被官能化的泊洛沙姆、至少一个末端被官能化的反向泊洛沙姆、至少一个末端被官能化的泊洛沙胺、至少一个末端被官能化的反向泊洛沙胺及其混合物;

使所述可聚合的混合物处于聚合条件; 并

把所述可聚合的混合物加工成所述眼用器件的期望的形状。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述加工步骤发生在使所述可聚合的混合物处于聚合条件之后。

25. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述加工步骤包括切割、车削、抛光及其组合。

26. 根据权利要求 23 所述的方法,其还包括在使所述可聚合的混合物处于聚合条件之前,在模具中放置所述包括共聚单体混合物的可聚合的混合物,所述共聚单体混合物包括至少一种可聚合的表面活性剂,所述可聚合的表面活性剂选自至少一个末端被官能化的泊洛沙姆、至少一个末端被官能化的反向泊洛沙姆、至少一个末端被官能化的泊洛沙胺、至少一个末端被官能化的反向泊洛沙胺及其混合物。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述聚合步骤在选自旋压模具和固定模具的模具中进行。

28. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述聚合步骤在合适的模具或容器中进行以形成纽扣状物、盘状物或棒状物。

29. 根据权利要求 23 所述的方法,其还包括水合经聚合的混合物的步骤。

30. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所形成的眼用器件选自硬性透气接触镜、软性接触镜、眼内透镜、有晶状体眼内透镜、无晶状体眼内透镜和角膜植入物。

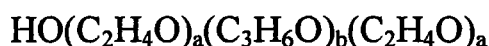
可聚合的表面活性剂及其作为形成器件的共聚单体的用途

发明领域

本发明描述了可聚合的泊洛沙姆和泊洛沙胺作为共聚单体在形成聚合器件如接触镜、眼内透镜、生物过滤器等中的用途。

发明背景

泊洛沙姆嵌段共聚物是已知化合物且通常以商标 PLURONIC 购得。泊洛沙姆一般具有下述通式：



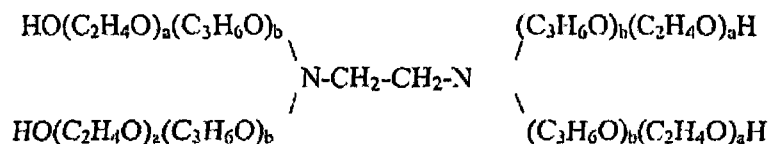
反向(reverse)泊洛沙姆也是已知的嵌段共聚物并通常具有下述通式：



其中 a 和 b 具有不同的长度。

泊洛沙姆和反向泊洛沙姆具有可被官能化的末端羟基。末端被官能化的泊洛沙姆的一个例子是泊洛沙姆二甲基丙烯酸酯(Pluronic F-127 二甲基丙烯酸酯)，如在 Cellesi 等人的美国专利公布 2003/0044468 中公开的。美国专利 6,517,933 公开了聚乙二醇和聚丙二醇的缩水甘油基封端的共聚物。

泊洛沙姆和反向泊洛沙姆是具有依据不同的 a 和 b 的值而不同的 HLB 值的表面活性剂，a 代表存在于分子中的亲水聚环氧乙烷单元(PEO)的数目且 b 代表存在于分子中的疏水聚环氧丙烷单元(PPO)的数目。尽管泊洛沙姆和反向泊洛沙姆被认为是双官能分子(在末端羟基的基础上)，但它们也可按四官能形式得到，被称为泊洛沙胺，商品名 TETRONIC。对于泊洛沙胺，该分子为以伯醇羟基为末端并通过中央的二元胺连接的四官能嵌段共聚物。泊洛沙胺具有下述通式结构：



反向泊洛沙胺也是已知的并具有依据 a 对 b 的相对比而不同的 HLB 值。

存在于基材表面的聚醚已长期被认为抑制细菌黏附和减少脂质和蛋白沉积的量(不污表面)。在本发明中,我们化学改性了泊洛沙姆和泊洛沙胺嵌段共聚物(BASF Corp.)并在形成眼用器件的配制品中包括它们。

医疗器件如镜片通常可再分为两大类,即:水凝胶类和非水凝胶类。非水凝胶类不吸收显著量的水,而水凝胶类可以吸收并保持水处于平衡态。

水凝胶类广泛用作软性接触镜材料。已知增加接触镜表面的亲水性将改善接触镜的润湿性。这又与接触镜的改善的佩戴舒适有关。另外,镜片的表面可影响在镜片佩戴期间,镜片对从泪液沉积的蛋白和脂质的总的敏感性。蓄积的沉积物可引起眼不适或甚至炎症。在长期佩戴镜片的情况下(即:使用镜片而无需在每日睡前摘掉),所述表面是特别重要的,因为长期佩戴的镜片必须为经历长期时间阶段的高度舒适和生物相容性标准设计。因此新的有可能得到改善的表面性质的配制品仍是这个技术领域中所期望的。

附图简述

图 1a 和 1b 是根据本发明制备的样品材料的 X 射线光电子能谱(XPS)谱图。

图 2 至 5 显示了根据本发明制备的样品材料的 XPS 谱图的碳 1s (C1s) 光电子区域。

图 6-8 显示了对于含有未改性的和改性的 PLURONICS 和 TETRONICS 的镜片,在紫外可见分光光度计上在 500 nm (4 nm 狭缝宽度)测量的光学透明度。

图9显示了向镜片配制品中添加官能化的表面活性剂对得到的镜片的模量或撕裂强度的作用。

发明详述

共聚单体和低聚物

在本发明中有用的生物材料的实例在以下美国专利中被教导：Kunzler 等人的 5,908,906、Kunzler 等人的 5,714,557、Kunzler 等人的 5,710,302、Lai 等人的 5,708,094、Bambury 等人的 5,616,757、Bambury 等人的 5,610,252、Lai 的 5,512,205、Lai 的 5,449,729、Kunzler 等人的 5,387,662 和 Lai 的 5,310,779；这些专利如同在本文中详细阐述一样被引作参考。

硬性透气(RGP)材料一般包括含有少于 5 wt.%水的疏水交联聚合物系统。用于本发明中的 RGP 材料包括那些在以下美国专利中教导的：Ellis 的 4,826,936、Ellis 的 4,463,149、Ellis 的 4,604,479、Ellis 等人的 4,686,267、Ellis 的 4,826,936、Ellis 等人的 4,996,275、Baron 等人的 5,032,658、Bambury 等人的 5,070,215、Valint 等人的 5,177,165、Baron 等人的 5,177,168、Valint 等人的 5,219,965、McGee 与 Valint 的 5,336,797、Lai 等人的 5,358,995、Valint 等人的 5,364,918、Bambury 等人的 5,610,252、Lai 等人的 5,708,094 和 Valint 等人的 5,981,669。Ellis 等人的美国专利 5,346,976 教导了一种制得 RGP 材料的优选的方法。

本发明适用于广泛的多种聚合材料，无论硬性或软性的。特别优选的聚合材料是镜片，包括接触镜、有晶状体眼内透镜和无晶状体眼内透镜以及角膜植入物，但包括生物材料在内的全部聚合材料均被认为在本发明的范围内。水凝胶类包括水合的、含有处于平衡态的水的交联聚合系统。这样的水凝胶类可以是硅酮水凝胶类，其通常具有大于约 5 重量%的含水量，且更常见在约 10-80 重量%之间。通常通过聚合含有至少一种含硅氧烷的单体和至少一种亲水单体的混合物制备这样的材料。用于形成硅酮水凝胶类适用的含硅氧烷的单体单元是本领域熟知的，且在

美国专利 4,136,250、4,153,641、4,740,533、5,034,461、5,070,215、5,260,000、5,310,779 和 5,358,995 中提供了许多实例。此外,已发现使用具有某些氟化侧基(即:-(CF₂)-H)的含硅氧烷的单体改善亲水和含硅氧烷的单体单元间的相容性,如美国专利 5,387,662 和 5,321,108 中描述的。

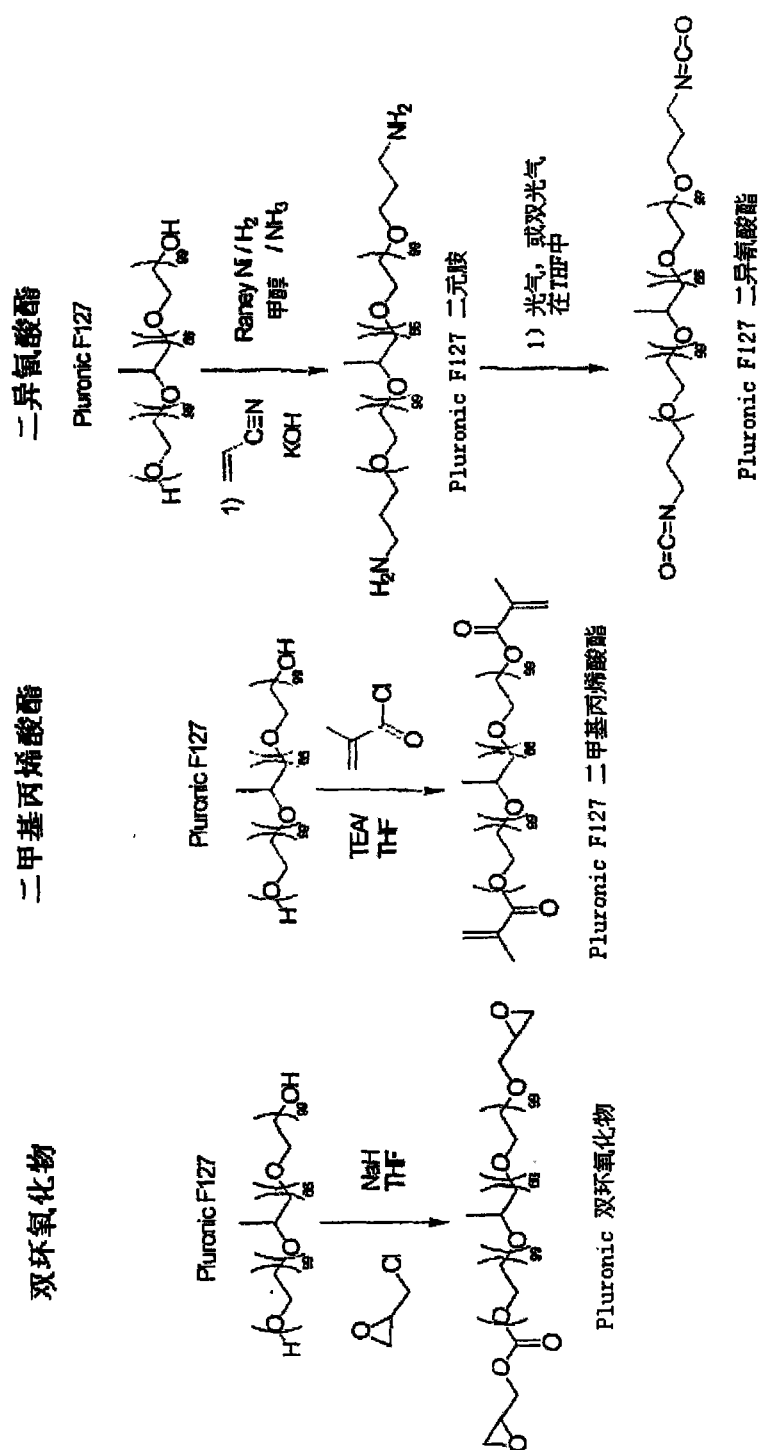
官能化的表面活性剂

在分子末端官能化泊洛沙姆和/或泊洛沙胺以提供期望的反应性。官能度可以不同并依据官能化的含 PEO 和 PPO 的嵌段共聚物的预期用途确定。也就是说,反应所述含 PEO 和 PPO 的嵌段共聚物以提供末端官能度,其与预期的形成器件的单体混合物互补。通过嵌段共聚物,我们意在将泊洛沙姆和/或泊洛沙胺定义为在它们的聚合主链中具有两个或多个嵌段。

通过在单体混合物中反应分子的官能团确定末端官能团的选择。例如:如果所述反应分子含有羧酸基团,那么甲基丙烯酸缩水甘油酯可提供甲基丙烯酸酯端基。如果所述反应分子含有羟基或氨基官能团,那么异氰酰乙基甲基丙烯酸酯或(甲基)丙烯酰氯可提供甲基丙烯酸酯端基且乙烯基氯甲酸酯(vinyl chloro formate)可提供乙烯基端基。烯键式不饱和端基和反应分子的广泛的多种合适的组合对本领域普通技术人员会是显而易见的。例如:所述官能团可包括选自胺、胍、酰胍、硫醇(亲核基团)、羧酸、包括酰亚胺酯、原酸酯、碳酸酯、异氰酸酯、异硫氰酸酯的羧酸酯、醛、酮、硫酮、烯基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酰胺、砜、马来酰亚胺、二硫化物、碘代、环氧、磺酸酯、硫代磺酸酯、硅烷、烷氧基硅烷、卤代硅烷和氨基磷酸酯的基团。这些基团的更具体的实例包括琥珀酰亚胺基酯或琥珀酰亚氨基碳酸酯、咪唑基酯或咪唑基碳酸酯、苯并三唑酯或苯并三唑碳酸酯、对硝基苯基碳酸酯、乙烯基砜、氯乙基砜、乙烯基吡啶、吡啶基二硫化物、碘乙酰胺、乙二醛、二酮(dione)、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和三氟乙基磺酸酯(tresylate)。也包括其他活化的羧酸衍生物以及任何上述基团的水合物或保护的衍生物(如:醛水合物、半缩醛、缩醛、酮水合物、半缩酮、缩酮、酮缩硫醇、硫缩

醛)。优选的亲电基团包括琥珀酰亚胺基碳酸酯、琥珀酰亚胺基酯、马来酰亚胺、苯并三唑碳酸酯、缩水甘油醚、咪唑基酯(imidazolyl ester)、对硝基苯基碳酸酯、丙烯酸酯、三氟乙基磺酸酯、醛和邻吡啶基二硫化物。

上述反应顺序意在说明性的，而非限定的。下文提供了反应顺序的实例，通过其可将含 PEO 和 PPO 的嵌段共聚物末端官能化。



此外, 本文提供了一些典型的, 但非限制性的用于对含 PEO 和 PPO 的嵌段共聚物提供官能化的末端的反应实例。要理解的是, 本领域普通技术人员无需从事过量实验就能确定其他反应方法。也应被理解的是, 所示的任何特定的嵌段共聚物分子仅是参考材料的多元分散系总数的一条链长度。

目前, 含 PEO 和 PPO 的嵌段共聚物是优选的。可用于本发明的方法的一种这样的共聚物是 Pluronic® F127: 一种具有[(聚环氧乙烷)₉₉-(聚环氧丙烷)₆₆-(聚环氧乙烷)₉₉]的结构嵌段共聚物。官能化所述共聚物的末端羟基以允许所述共聚物与其他形成器件的单体反应。

形成器件的添加剂和共聚单体

根据需要且在不损害本发明的目的和效果的限度内, 所述可聚合的组合物还可含有多种添加剂如: 抗氧化剂、着色剂、紫外吸收剂和润滑剂。

在本发明中, 根据得到的成形聚合物制品的最终用途等, 可通过使用一种或至少两种上述共聚单体及低聚物和官能化的表面活性剂, 并当情况需要时, 使用一种或多种交联剂来制备所述可聚合的组合物。

当所述成形聚合物制品是例如医学产品, 特别是接触镜时, 适宜地从一种或多种硅化合物如硅氧烷基(甲基)丙烯酸酯、硅氧烷基(甲基)丙烯酰胺和硅酮低聚物制备所述可聚合的组合物以得到具有高透氧性的接触镜。

本发明的单体混合物可包括另外的组分如交联剂、内部湿润剂、亲水单体单元、增韧剂及其他本领域熟知的组分。

尽管不是必需的, 本发明范围内的组合物可包括增韧剂, 优选数量小于约 80 重量%, 如: 从约 5 至约 80 重量%, 且更典型地从约 20 至约 60 重量%。合适的增韧剂的实例描述于美国专利 4,327,203 中。这样的试剂包括丙烯酸环烷基酯或甲基丙烯酸环烷基酯, 如: 丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸叔丁基环己酯、丙烯酸异丙基环戊酯、甲基丙烯酸叔戊基环庚酯、丙烯酸叔丁基环己酯、丙烯酸异己基环戊酯和丙

烯酸甲基异戊基环辛酯。适合的增韧剂的另外的实例描述于美国专利 4,355,147 中。此参考文献描述了多环丙烯酸酯或多环甲基丙烯酸酯,如: 异冰片基丙烯酸酯或异冰片基甲基丙烯酸酯、二环戊二烯基丙烯酸酯和二环戊二烯基甲基丙烯酸酯、金刚烷基丙烯酸酯和金刚烷基甲基丙烯酸酯, 以及异松蒎基丙烯酸酯和异松蒎基甲基丙烯酸酯。增韧剂的更多实例被提供在美国专利 5,270,418 中。此参考文献描述了支链烷基羟基环烷基丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺。代表性的实例包括: 4-叔丁基-2-羟基环己基甲基丙烯酸酯(TBE); 4-叔丁基-2-羟基环戊基甲基丙烯酸酯; 甲基丙烯酰氧基氨基-4-叔丁基-2-羟基环己烷、6-异戊基-3-羟基环己基甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酰氧基氨基-2-异己基-5-羟基环戊烷。

内部湿润剂也可用于增加这种水凝胶组合物的润湿性。合适的内部湿润剂的实例包括 N-烯酰基三烷基甲硅烷基胺化产物, 如美国专利 4,652,622 中描述的。这些试剂可用下述通式表示:



其中:

E 为氢或甲基,

G 为 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OSi}(\text{V})_3$ 或氢,

V 为甲基、乙基或丙基,

q 为从 1 到 15 的整数,

r 为从 1 到 10 的整数,

q+r 为从 1 到 15 的整数, 在下文中称为 NATA。

丙烯酰氧基和甲基丙烯酰氧基、单羧基氨基酸和二羧基氨基酸、下文中的 NAA, 给予聚硅氧烷聚合物期望的表面润湿特性, 但在聚合完成前, 从不含硅氧烷单体的单体混合物中沉淀出。NAA 可被改性形成三烷基甲硅烷基酯, 其更易于被引入聚硅氧烷聚合物中。优选的 NATA 是三甲基甲硅烷基-N-甲基丙烯酰氧基谷氨酸酯、三乙基甲硅烷基-N-甲基丙烯酰氧基谷氨酸酯、三甲基-N-甲基丙烯酰氧基-6-氨基己酸酯、三

甲基甲硅烷基-N-甲基丙烯酰氧基氨基十二烷酸酯和双三甲基甲硅烷基-N-甲基丙烯酰氧基天冬氨酸酯。

优选的湿润剂也包括丙烯酸和甲基丙烯酸及其衍生物。典型地，这样的润湿剂占所述组合物的少于5重量%。

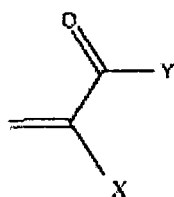
其他优选的内部湿润剂包括噁唑酮，如于1989年3月7日授权的Friends等人的美国专利4,810,764中描述的，其内容被在此引作参考。这些优选的内部湿润剂具体包括2-异丙烯基-4,4-二甲基-2-噁唑啉-5-酮(IPDMO)、2-乙烯基-4,4-二甲基-2-噁唑啉-5-酮(VDMO)、环己烷-螺-4'-(2'-异丙烯基-2'-噁唑-5'-酮)(IPCO)、环己烷-螺-4'-(2'-乙烯基-2'-噁唑-5'-酮)(VCO)和2-(1-丙烯基)-4,4-二甲基噁唑-5-酮(PDMO)。这样的噁唑酮的制备是本领域已知的并描述于美国专利4,810,764中。

这些优选的内部湿润剂具有使它们成为特别理想的湿润剂的两个重要特征：(1) 它们是相对非极性的，并与疏水单体(聚硅氧烷类及增韧剂)相容，及(2) 它们经温和水解转化为高度极性的氨基酸，其给予重要的润湿特征。当在其他成分存在下聚合时，形成共聚物。这些内部湿润剂通过碳碳双键与聚硅氧烷单体的封端(endcap)聚合，并与增韧剂聚合，形成在生物医学器件，尤其是接触镜中特别有用的共聚材料。

如指出的，本发明的水凝胶组合物包括亲水单体单元。合适的亲水单体单元的实例包括那些描述于美国专利4,259,467、4,260,725、4,440,918、4,910,277、4,954,587、4,990,582、5,010,141、5,079,319、5,310,779、5,321,108、5,358,995、5,387,662中的，其全部被在此引作参考。优选的亲水单体的实例包括含丙烯酸的单体和含乙烯基的单体，如亲水的含丙烯酸的单体、含甲基丙烯酸的单体、含衣康酸的单体、含苯乙烯基的单体、含丙烯酰胺的单体、含甲基丙烯酰胺的单体和含乙烯基的单体。

优选的亲水单体可以是含丙烯酸的或含乙烯基的。这样的亲水单体本身可被用作交联剂。术语“乙烯基型”或“含乙烯基的”单体指的是含有乙烯基($\text{CH}_2=\text{CQH}$)的单体，且通常是高反应性的。已知这样的亲水

的含乙烯基的单体聚合相对容易。“丙烯酸型”或“含丙烯酸的”单体指的是那些由下式表示的含有丙烯酸基团的单体：



其中 X 优选为氢或甲基且 Y 优选为--O--、--OQ--、--NH--、--NQ--和--NH(Q)--，其中 Q 通常为烷基或取代烷基。已知这样的单体易于聚合。

可被引入本发明的水凝胶类的优选的亲水的含乙烯基的单体包括单体例如：N-乙烯基内酰胺类(如 N-乙烯基吡咯烷酮(NVP))、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基甲酰胺、N-乙烯基甲酰胺，以 NVP 为最优选的。

可被引入本发明的水凝胶的优选的亲水的含丙烯酸的单体包括亲水单体例如：N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、甲基丙烯酸-2-羟乙酯、甘油甲基丙烯酸酯、2-羟乙基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸和丙烯酸，以 DMA 为最优选的。

合适的烯键式不饱和亲水单体包括烯键式不饱和聚氧化烯、聚丙烯酰胺、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)或聚(HEMA)以及 N-烷基-N-乙烯基乙酰胺。烯键式不饱和度可由(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、苯乙烯基、烯基、乙烯基碳酸酯和乙烯基氨基甲酸酯基团提供。优选的亲水大分子单体包括分子量从 200 至 10,000 的甲氧基聚氧乙烯甲基丙烯酸酯，更优选的是分子量从 200 至 5,000 的甲氧基聚氧乙烯甲基丙烯酸酯，且最优选的是分子量从 400 至 5,000 的甲氧基聚氧乙烯甲基丙烯酸酯。另外优选的亲水大分子单体包括分子量从 500 到 10,000 的聚(N-乙烯基吡咯烷酮)甲基丙烯酸酯。更优选的是分子量从 500 到 5,000 的聚(N-乙烯基吡咯烷酮)甲基丙烯酸酯且最优选的是分子量从 1000 到 5,000 的聚(N-乙烯基吡咯烷酮)甲基丙烯酸酯。其他优选的亲水

大分子单体包括分子量从 500 到 10,000 的聚(N,N-二甲基丙烯酸酯胺甲基丙烯酸酯)。更优选的是分子量从 500 到 5,000 的聚(N,N-二甲基丙烯酸酯胺甲基丙烯酸酯)且最优选的是分子量从 1000 到 5,000 的聚(N,N-二甲基丙烯酸酯胺甲基丙烯酸酯)。

合适的烯键式不饱和疏水单体包括(甲基)丙烯酸烷基酯、N-烷基(甲基)丙烯酸酯、乙烯基碳酸烷基酯、乙烯基氨基甲酸烷基酯、(甲基)丙烯酸氟烷基酯、N-氟烷基(甲基)丙烯酸酯、N-氟烷基乙烯基碳酸酯、N-氟烷基乙烯基氨基甲酸酯，含硅酮的(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酸酯、乙烯基碳酸酯、乙烯基氨基甲酸酯，苯乙烯单体[选自苯乙烯、 α -甲基苯乙烯、 ρ -甲基苯乙烯、 ρ -叔丁基一氯苯乙烯和 ρ -叔丁基二氯苯乙烯]以及聚[氧丙烯(甲基)丙烯酸酯]。优选的疏水单体包括甲基丙烯酸甲酯、十二烷基甲基丙烯酸酯、八氟戊基甲基丙烯酸酯、六氟异丙基甲基丙烯酸酯、全氟辛基甲基丙烯酸酯、异丁烯酰基丙氧基三(三甲基硅氧烷基)硅烷(methacryoyloxypropyltris(trimethylsiloxy), TRIS)。

当含丙烯酸的单体和含乙烯基的单体都被引入本发明时，可使用另外的具有乙烯基和丙烯酸可聚合基团的交联剂，如于 1994 年 5 月 10 日授权的美国专利 5,310,779 的主题的交联剂，其全部内容被在此引作参考。这样的交联剂有助于致使得到的共聚物完全地可紫外光固化。然而，所述共聚物也可仅通过加热，或者结合紫外光和热方案被固化。固化所述共聚物所需的光和/或热引发剂将包括在所述单体混合物中，正如本领域技术人员熟知的。其他可引入含硅酮的水凝胶的交联剂包括那些先前所述的。用于增加组合物的湿润性的其他技术也可在本发明的范围内使用，如：本领域熟知的等离子体表面处理技术。

特别优选的水凝胶组合物包括从约 0.1 至约 50 重量%的官能化的泊洛沙姆和/或泊洛沙胺，从约 0.1 至约 30 重量%的官能化的泊洛沙姆和/或泊洛沙胺，和从约 0.1 至约 4.9 重量%的官能化的泊洛沙姆和/或泊洛沙胺。使用少于 5%的官能化的泊洛沙姆和/或泊洛沙胺的一个优点是在官能化的泊洛沙姆和/或泊洛沙胺的更高浓度下，所述器件的光传输倾

向于减少。

通过如通常用于聚合烯键式不饱和化合物中的常规方法，例如紫外光聚合或热聚合或其组合可易于固化应用于本发明中的单体混合物以固化为期望的形状。代表性的自由基热聚合引发剂是有机过氧化物，如过氧化乙酰、过氧化月桂酰、过氧化癸酰、过氧化硬脂酰、过氧化苯甲酰、过氧化新戊酸叔丁酯、过氧化二碳酸酯等，它们以总的单体混合物的约0.01至1重量%的浓度应用。代表性的紫外引发剂是本领域已知的，如：安息香甲醚、安息香乙醚、DAROCUR 1173、1164、2273、1116、2959、3331 (EM Industries)和 IGRACUR 651 和 184 (Ciba-Geigy)。

末端官能化的泊洛沙姆和/或泊洛沙胺与其他共聚单体的聚合通常在稀释剂的存在下进行(与交联剂)。则聚合产物将是凝胶的形式。如果所述稀释剂是非水的，那么所述稀释剂必须从所述凝胶中除去并通过使用本领域普通技术人员熟知的提取和水合方法以水替代。也可能在无稀释剂存在下进行聚合以得到干凝胶。如本领域熟知的，这些干凝胶可接着被水合以形成水凝胶。

除上述聚合引发剂外，本发明的共聚物也可包括将对本领域普通技术人员显而易见的其他单体。例如：所述单体混合物可包括着色剂或紫外吸收剂，例如那些在接触镜领域已知的。

本发明提供的材料可有效用于假体的制造，所述假体例如心脏瓣膜和眼内透镜、薄膜、手术器件、心脏瓣膜、血管代用品、宫内避孕器、膜及其他薄膜、膈、手术植入物、血管、人工输尿管、人造乳房组织和膜，其意在在身体外与体液取得接触，如：用于肾透析和人工心肺机等膜、导管、护口器、托牙分离剂、眼用器件且特别是接触镜。

本发明的聚合物可通过旋压铸造过程(如那些在美国专利 3,408,429 和 3,496,254 中公开的)、注模、车削切割或用于制得器件的任何其他的已知方法形成眼用器件。相应于期望的形状，聚合可在旋压模具或固定模具中进行。遇必要时，所述眼用器件还可进行机器修整。聚合也可在合适的模具或容器中进行以形成纽扣状物、盘状物或棒状物，其可接着

被加工(如:经由车床或激光切割或抛光)得到具有期望形状的眼用器件。

当用于形成水凝胶(软性)接触镜时,优选的是本发明的水凝胶具有从约 20 至约 90 重量%的含水量。此外,优选的是这样的水凝胶具有从约 20 g/mm² 至约 150 g/mm² 的模量,且更优选从约 30 g/mm² 至约 20 g/mm²。

下文提供了一些实施例作为本发明的说明。这些实施例仅用来进一步说明本发明的一些方面,而不应解释为限制本发明。

实施例

实施例 1 官能化的表面活性剂的合成

在圆底烧瓶中放置 6.00 g 的 PLURONIC F127, 并经甲苯(100ml)的共沸蒸馏充分干燥。接着给圆底烧瓶配以回流冷凝管并将反应物置于氮气中。向该烧瓶中加入无水四氢呋喃(THF) (60 ml), 并将反应物冷却至 5°C, 同时加入 15 当量(以羟基端基计)的三乙胺(TEA) (2.0 ml)。通过加料漏斗向该反应混合物滴加 1.4 ml 的甲基丙烯酰氯(15 当量), 并使该反应混合物升温至室温, 接着搅拌过夜。然后加热该反应混合物至 65 °C, 持续 3 小时。过滤从反应混合物沉淀出的盐(TEA-HCl), 浓缩滤液至约 355 ml 的体积并在冷的己烷中进行沉淀。另外进行两次再沉淀以降低 TEA-HCl 盐的量至小于 0.2 重量%。最终的聚合物的 NMR 分析显示大于 90%的羟基端基转化为甲基丙烯酸化的端基。

实施例 2 环氧化物表面活性剂的合成

在圆底烧瓶中放置 10.00 g 的 PLURONIC F38 (2.13E-03 mol), 并经甲苯的共沸蒸馏充分干燥, 接着溶解在 100 ml 的 THF 中。向烧瓶中加入 10 当量的固体 NaH (0.51 g; 2.13E-02 mol)。接着向反应混合物中加入 1.67 ml 的表氯醇(2.13E-03 mol)并适当混合, 然后加热该反应混合物至回流, 持续 24 小时。冷却该反应混合物并加入一勺硫酸镁和硅胶以除去任何的水。适当混合 5 分钟并接着滤掉不溶物。浓缩滤液至约 30 ml

最终体积，产物在庚烷中沉淀出并通过过滤分离。NMR 确证了环氧化物基团在聚合物的末端上存在。

实施例 3 官能化的表面活性剂的纯化

不同的 PLURONICS 和 TETRONICS 必须根据它们的沉淀能力和它们在水中的溶解性，通过不同技术进行纯化。用于各实施例的纯化技术列于下表中：

二甲基丙烯酸化的 PLURONICS 和 TETRONICS 的表

#	Pluronics	分子量	%EO / HLB	形式	方法	水溶性
1	Pluronic F127	12,600	70 / 72	固体	沉淀/透析	+
2	Pluronic P105	6,500	50 / 15	糊状物	透析	+
3	Pluronic P123	5,750	30 / 8	糊状物	透析	+
4	Pluronic F38	4,700	80 / 31	固体	沉淀/透析	+
5	Pluronic L101	3,800	10 / 1	液体	水/离心	-
6	Pluronic L121	4,400	10 / 1	液体	水/离心	-
	反向 Pluronics					
7	Pluronic 10R5	1,950	50 / 15	液体	透析	+
8	Pluronic 31R1	3,250	10 / 1	液体	水/离心	-
9	Pluronic 25R4	3,600	40 / 8	糊状物	透析	+
	Tetronics					
10	Tetronic 1107	15,000	70 / 24	固体	沉淀/透析	+
11	Tetronic 904	6,700	40 / 15	糊状物	透析	+
12	Tetronic 908	25,000	80 / 31	固体	沉淀/透析	+
13	Tetronic 1301	6,800	10 / 2	液体	水/离心	-
	反向 Tetronics					
14	Tetronic 150R1	8,000	10 / 1	液体	水/离心	-
15	Tetronic 90R4	7,240	40 / 7	液体	透析	+
	Other					
16	PEO	10,000	100 / >31	固体	沉淀/透析	+
17	PPO	3,500	0 / <1	液体	水/离心	-

-方法栏指的是可用于纯化得到官能化的表面活性剂的方法。沉淀表示该聚合物可溶解在四氢呋喃(THF)中并在己烷中沉淀，几次再沉淀得到纯的产品(3×)。500-1000 分子量的可溶于水的官能化的表面活性剂的透析切断透析袋，继之以冷冻干燥，这是对于纯化所有可溶于水的 PLURONICS 和 TETRONICS 可行的技术。离心表示官能化的表面活性剂在水中搅拌，接着通过离心分离不溶于水的官能化的表面活性剂并倾析上部水层。在水溶性栏中，+ 表示官能化的表面活性剂是水溶性的，而 - 表示它是在水中不溶的。

实施例 4-13 包含官能化的泊洛沙姆和泊洛沙胺的聚合材料的合成

实例/化合物	可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 大分子	甲基丙烯酸-2-羟乙酯	V2D25	M2D25	2-羟乙基-1-甲氧基聚氧乙烯醚	山梨醇	2-羟乙基-1-甲氧基聚氧乙烯醚	甲氧基聚氧乙烯醚	非离子	2-羟乙基-1-甲氧基聚氧乙烯醚	聚氧乙烯醚	Tri-like 共聚物	羧基聚氧乙烯醚	双六氟丙基聚氧乙烯醚	TRIS-VC	2-羟乙基-1-甲氧基聚氧乙烯醚	甲氧基聚氧乙烯醚	新戊基二氧基聚氧乙烯醚	色值 (在波中浓度以 ppm 计)
4	1.0 ^a	X	X	11.9	X	X	X	22.9	X	X	X	8.0	X	29.9	X	X	3.4	10.0	97
5	9.0 ^b	82.0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9.0	X	X	X
6	1.0 ^c	31.7	X	X	0.1	X	14.8	X	X	X	0.5	X	X	X	X	7.9	X	X	60
7	10.0 ^d	X	X	X	X	X	X	X	90.0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
8	1.0 ^e	X	X	5.0	X	X	15.0	X	X	X	X	X	X	X	55.0	X	X	X	150
9	5.0 ^f	27.0	X	X	X	X	X	X	15.0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	60
10	3.0 ^g	81.6	X	X	0.3	X	14.9	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	60
11	10.0 ^h	X	X	X	X	X	60.0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12	1.0 ⁱ	X	X	7.0	X	X	X	X	X	X	X	25.0	X	X	X	X	6.0	7.0	130
13	9.0 ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9.0	X	X	X

a = 使用的可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 已包括 F127-DM、F38-DM 和 P105-DM。

b = 使用的可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 已包括 F127-DM、F38-DM、10R5-DM、F38-DM、10R5-DM、25R4-DM 和 T1107-DM。

c = 使用的可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 已包括 F127-DM、F38-DM、P105-DM、P123-DM、L101-DM、L121-DM、10R5-DM、31R1-DM、25R4-DM、T1107-DM、T904-TM、T908-TM、T1301-TM、T150R1-TM 和 T90R4-TM。

d = 使用的可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 已包括 F127-DM、P105-DM、F38-DM、10R5-DM、T1107-DM、T904-TM、T908-TM 和 T90R4-TM。

e = 使用的可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 已包括 F127-DM、P123-DM、L121-DM、10R5-DM、31R1-DM、T1107-DM、T1301-TM、和 T90R4-TM。

f = 可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 将包括 F127-DM、P123-DM 和 T1107-DM。

g = 使用的可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 已包括 F127-DM、P123-DM、L121-DM、10R5-DM 和 31R1-DM。

h = 可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 将包括 F127-DM、P105-DM 和 L121-DM。

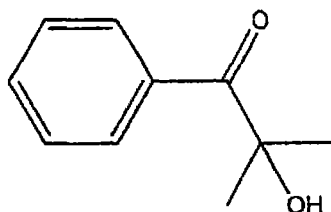
i = 使用的可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 已包括 F127-DM 和 P123-DM。

j = 使用的可聚合的 Pluronic 或 Tetronic 已包括 F127-DM、F38-DM 和 P105-DM。

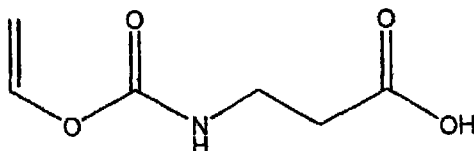
在上述实施例中，使用的缩写如下所述，除非另有说明，所有数字均代表重量份：

色调 = 可见色

DAROCUR 1173 - 紫外引发剂



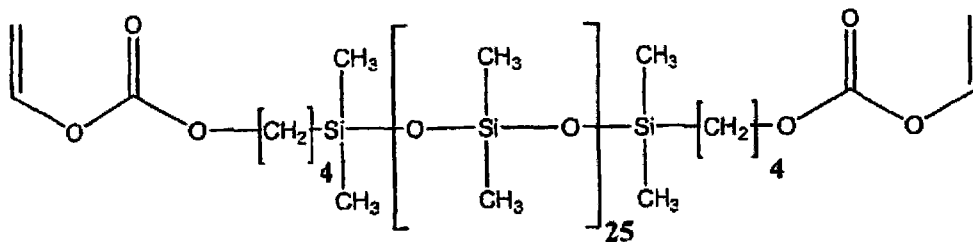
维纳尔酸 - 湿润助剂



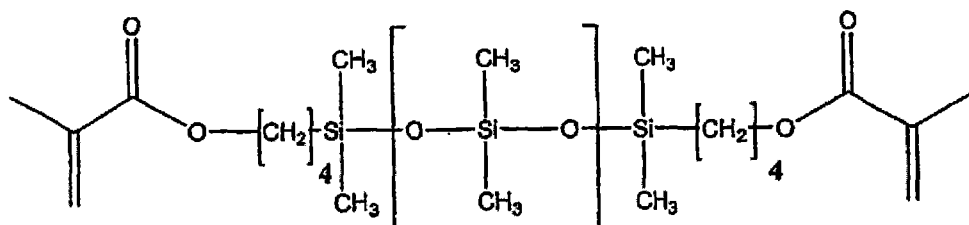
壬醇 - 稀释剂



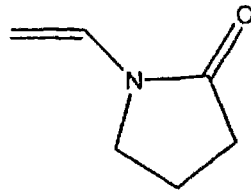
V2D25 - 硅大分子单体



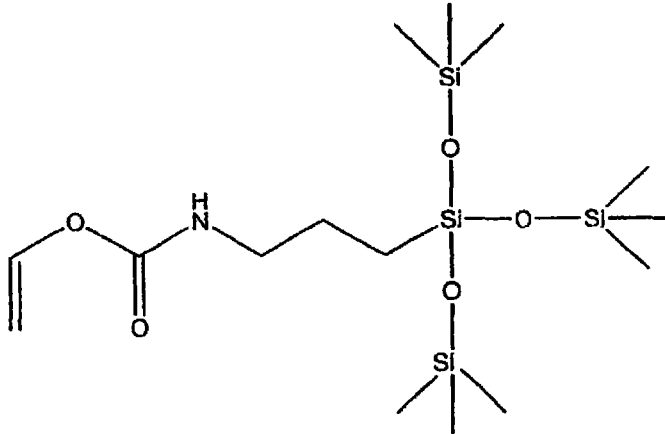
M2D25 - 硅大分子单体



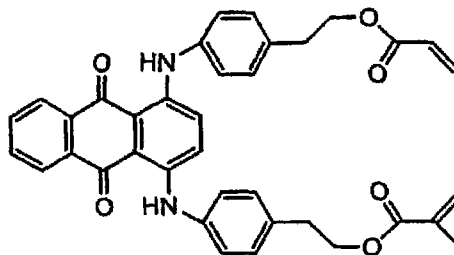
NVP - 产生亲水凝胶



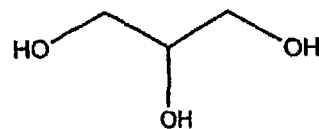
TRIS-VC - 硅单体



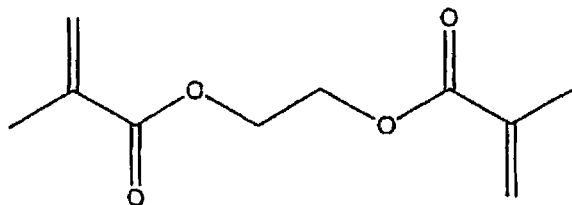
IMVT - 用于镜片中的可见色



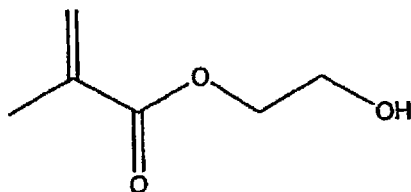
甘油 - 稀释剂



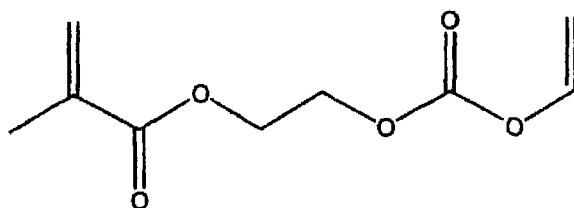
EGDMA - 交联剂



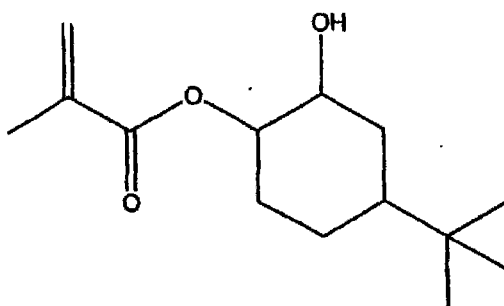
HEMA - 产生亲水凝胶



HEMA VC- 交联剂



TBE - 增加撕裂强度



如实施例 4-13 中所描述制备一些配制品。样品配制品被浇铸于聚丙烯模具之间，或者被制备成聚合的纽扣状物，纽扣状物接着被车床切割以提供样品镜片。

实施例 14 样品灭菌之前和之后的表面分析

从前述表中的实施例 4-14 所公开的一些配制品制备的接触镜的表

面通过使用 X 射线光电子能谱法(XPS)和次级离子质谱法(SIMS)检查。在高压灭菌器灭菌前和几个灭菌循环后测量镜片。如图 1a (顶部)中所示,样品中在 XPS 谱图中 C1s 峰的增宽(增加了 C-O 的贡献)标记了灭菌前 3% F127 和两个灭菌循环后 1% F127-DM,表明了 PLURONIC F127 的存在。也可看出,当使用不可聚合的 F127 时,在 C1s 谱图中来自 C-O 的贡献减少并回复至最初的基材。图 1b (底部)说明了 SIMS 谱图中 59 道尔顿峰也可用于确认材料中存在官能化的 PLURONIC。

在下文概述了这些研究的更多关键结果:

1) 在干燥状态, C-O 支配了灭菌前全部镜片的谱图的碳 1s 光电子部分, 说明 PLURONIC 或 TETRONIC 由 XPS 检测。

2) 当使用未改性的 PLURONIC F127 作为添加剂时, 在 XPS 谱图中来自 C-O 贡献的缺乏显示了在高压灭菌器消毒后, F127 不再存在。

(光谱回复至最初不加入 F127 的水凝胶配制品) (见图 1a)。

3) 即使在多个灭菌循环后(2x 高压灭菌), 二甲基丙烯酸化的 PLURONIC (F 127-DM) 仍然在镜片表面上存在。(通过 XPS 和 SIMS 确证)。(见图 1a)

实施例 15 在镜片配制品中,改性的 PLURONIC 和 TETRONICS 的全族的 XPS 分析

使用 XPS 分析包括在它们的配制品中的(如上表中的实施例 6 所公开的)具有改性的 PLURONIC 和 TETRONICS 的水凝胶镜片。分析来自前表面(镜片朝向空气的一侧)和后表面(镜片与眼接触的一侧)的三个切片。结果概述在图 2 至 5 中, 其显示了 XPS 谱图的碳 1s (C1s)光电子区域。显示的各表面活性剂的 HLB 值以紧靠特定的谱图迹线的加括号的数字提供。

明显的在 C1s 区域中的一般趋势是峰的加宽通过增加 C-O 的贡献说明 PLURONIC/TETRONIC 的存在。随着 HLB 比降低, 在官能化的表面活性剂中的表面活性增加(更大浓度)。从测量数据说明, 随着加入的

PLURONIC 或 TETRONIC 的 HLB 比降低,在表面上的含氮量大大降低(且有时甚至被掩蔽),且 C/N 比相应增加。同时结合这些,说明了所述表面大大富含 PLURONIC/TETRONIC (见图 2-5)。

实施例 16 光学透明度研究

使用水凝胶接触镜配制品,注意到当未改性的 PLURONICS 和 TETRONICS 在聚合期间加入镜片时,一旦水合,所述镜片将变得混浊。这与在水合后保持光学透明的它们的甲基丙烯酸化的对应物不同。在紫外可见分光光度计上,在 500 nm (4 nm 狭缝宽度)测量同时含有未改性的和改性的 PLURONICS 和 TETRONICS 的镜片的光学透明度,结果示于图 6 和 7 中。PLURONICS 和 TETRONICS 以 0.5%、1.0%、5.0%和 10% (重量百分数)引入。如图 6-8 中所示的,在每种情况下,甲基丙烯酸化的物质(较深的柱)均保持它们的光学透明度,而未改性的聚合物快速引起镜片混浊(较浅的柱)。

实施例 17 加入官能化的表面活性剂对机械性能的影响

为了确定是否向镜片配制品中加入官能化的表面活性剂对得到的镜片的模量或撕裂强度有影响,对 5 组镜片进行分析。这些包括一个对照组和含 1% 加入的官能化的表面活性剂的 4 组(F127-DM、T904-TM、P123-DM 和 L121-DM)。对各组的撕裂强度和模量进行十次测量,结果在下文中示出。如图 9 所示,在统计误差内,镜片的模量或撕裂强度在加入 1 重量%的官能化的表面活性剂后没有真正改变。

上述实施例意在说明而非限制如描述于所附的权利要求中的本发明的一些实施方案。例如:可加至可聚合的表面活性剂共聚单体混合物中的其他共聚单体对本领域技术人员会是显而易见的。同时,随着另外的眼用器件被开发出,会预期到可聚合的表面活性剂也会在其他眼用器件中有用。