



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I551646 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：101117218

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl. : C08L33/08 (2006.01)

C08L33/14 (2006.01)

C08L83/06 (2006.01)

C08L39/06 (2006.01)

A61F2/14 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/03 美國

61/493,114

(71)申請人：諾華公司(瑞士)NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：萊羅多 沃特 R LAREDO, WALTER R. (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

TW 200519450A

TW 200812654A

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 28 頁

(54)名稱

疏水性丙烯酸系眼內水晶體材料

HYDROPHOBIC ACRYLIC INTRAOCULAR LENS MATERIALS

(57)摘要

本發明係揭示低黏性、疏水性、高折射率之丙烯酸系材料。這些材料(尤其可作為眼內水晶體材料)含有一或多種可作為主要裝置形成單體的芳基丙烯酸系疏水性單體、一減少黏性的巨分子單體添加物。及一減少閃光的添加物。除了其等作為眼內水晶體材料的用途外，本發明材料亦適用於其它可植入眼用裝置。

Disclosed are low-tack, hydrophobic, high refractive index, acrylic materials. These materials, especially useful as intraocular lens materials, contain one or more aryl acrylic hydrophobic monomers as principal device-forming monomers, a tack-reducing macromer additive and a glistening-reducing additive. In addition to their use as intraocular lens materials, the present materials are also suitable for use in other implantable ophthalmic devices.

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101117218

C08C^{33/08} (2006.01)

※申請日：10/5/15

※IPC 分類：

33/14 (2006.01)

83/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

3P/06 (2006.01)

A61F^{2/14} (2006.01)

疏水性丙烯酸系眼內水晶體材料

HYDROPHOBIC ACRYLIC INTRAOCULAR LENS MATERIALS

二、中文發明摘要：

本發明係揭示低黏性、疏水性、高折射率之丙烯酸系材料。這些材料(尤其可作為眼內水晶體材料)含有一或多種可作為主要裝置形成單體的芳基丙烯酸系疏水性單體、一減少黏性的巨分子單體添加物。及一減少閃光的添加物。除了其等作為眼內水晶體材料的用途外，本發明材料亦適用於其它可植入眼用裝置。

三、英文發明摘要：

Disclosed are low-tack, hydrophobic, high refractive index, acrylic materials. These materials, especially useful as intraocular lens materials, contain one or more aryl acrylic hydrophobic monomers as principal device-forming monomers, a tack-reducing macromer additive and a glistening-reducing additive. In addition to their use as intraocular lens materials, the present materials are also suitable for use in other implantable ophthalmic devices.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

有關申請案介紹

在35U.S.C. §119之下，本發明主張2011年6月3日申請之美國臨時專利申請案第61/493,114號的權利，其全文在此併入本案以為參考資料。

發明領域

本發明係有關於丙烯酸系裝置材料。詳細地說，本發明係有關於尤其適於作為眼內水晶體(“IOL”)材料的低黏性、高折射率之丙烯酸系裝置材料。

【先前技術】

發明背景

由於小切開術白內障手術的最近進步，所以已更加強調適用於人工水晶體的軟可折疊材料之研發。一般而言，這些材料屬於以下3種種類中之一者：水凝膠、聚矽氧、及丙烯酸聚合物。

一般而言，水凝膠材料具有相當低的折射率，使其不如其它材料那樣受歡迎，因為為了獲得特定屈光度數，水晶體光學部件必需較厚。聚矽氧材料的折射率通常高於水凝膠，但是在以折疊位置放置在眼內後，傾向於爆發性展開。爆發性展開會潛在性損害角膜內皮及/或使天然水晶體被膜破裂。丙烯酸系材料為所欲，因為其折射率典型上高於聚矽氧材料且與聚矽氧材料比較，可更緩慢地或可控制性地展開。

美國專利第5,290,892號揭示適於作為IOL材料的高折射率、丙烯酸系材料。這些丙烯酸系材料含有兩種作為主要組份之芳基丙烯酸系單體。其等亦含有一交聯組份。該等由這些丙烯酸系材料製成的IOL可經捲縮或折疊以便經由小切開術而插入。

美國專利第5,331,073號亦揭示軟丙烯酸系IOL材料。這些材料含有兩種作為主要組份的丙烯酸系單體，其等係藉其等之各別均聚物的性質而定義。第一單體之定義為其中其均聚物具有一至少約1.50之折射率的單體。第二單體之定義為其中其均聚物具有一小於約22°C之玻璃轉化溫度的單體。這些IOL材料亦含有一交聯劑。此外，這些材料可選擇性含有一衍生自親水性單體之第四成份，其不同於前3種成份。這些材料較佳具有總共小於約15重量%之親水性組份。

美國專利第5,693,095號揭示僅含總共至少90重量%之兩種主要形成鏡片之單體的可折疊眼鏡片材料。一形成鏡片的單體為芳基丙烯酸系疏水性單體。其它形成鏡片的單體為親水性單體。該等鏡片材料亦包含一交聯單體且可選擇性包含一UV吸收體、聚合反應抑制劑、反應性UV吸收體及反應性藍性藍光吸收體。

美國專利第6,653,422號揭示基本上由單一形成裝置的單體及至少一交聯單體所組成之可折疊眼鏡片材料。該等材料可選擇性含有一反應性UV吸收體且可選擇性含有一反應性藍光吸收體。該單一形成裝置的單體係以至少約80重量%之數量存在。該形成裝置的單體為芳基丙烯酸系疏

水性單體。

某些可手折疊丙烯酸系材料具黏性。很難處理由黏性丙烯酸系材料所製成的可折疊眼鏡片。已嘗試減少膠黏性以致使該等鏡片更容易加工或處理，更容易折疊或變形，且具有較短的展開時間。例如美國專利第6,713,583號揭示由一包括其含量能有效減少膠黏性之分支鏈烷基的材料所製成之眼鏡片。美國專利第4,834,750號揭示自可選擇性包括一能減少表面膠黏性的氟丙烯酸鹽組份之材料製成的眼內水晶體。美國專利第5,331,073號揭示可選擇性包括一其存在量足以減少該等材料之膠黏性的親水性組份之丙烯酸系材料。美國專利第5,603,774號揭示一用於減少軟丙烯酸系物件之膠黏性的電漿處置方法。美國專利第7,585,900號揭示二甲基丙烯氧丙基末端性聚二甲基矽氧烷巨分子單體作為一用於某些丙烯酸系眼用裝置材料(其包括IOL材料)之減黏添加物的用途。

【發明內容】

發明概要

現在已發現特別適於作為IOLs且亦可作為其它可植入眼用裝置(諸如角膜修復物、角膜環、角膜植入物、及角膜鑲嵌物)的改良式軟、可折疊丙烯酸系材料。這些材料含有至少一數量為40-80重量%之主要形成鏡片的組份，其係為芳基丙烯酸系疏水性單體。該等材料亦含有0.1-3.9重量%之二甲基丙烯氧基丙基末端性聚二甲基矽氧烷巨分子單體。重要的是，為了減少或去除霧度並產生一透明、光學

上可接受材料，本發明該等共聚物材料含有5-30重量%之矽氧烷單體、及3-20重量%之可減少閃閃發亮的親水性添加物。該材料亦包含一交聯單體、一UV光線吸收化合物、及可視需要選用的一藍光吸收化合物。所形成該等共聚物裝置材料具疏水性，如文中使用，其意指於35°C下，其等具有4%或較少、較佳3%或較少、且更佳2.5%或較少的平衡水含量。

就IOLs而言，具有低黏性並不足夠，因為其等亦必需具光學透明性。本發明該等可植入眼用裝置材料具光學透明性，因此其等適於作為IOL且其等具有低黏性、低表面散射性、及良好傳送性質。除了別的因素，本發明係基於以下發現：藉共聚合上述之成份而獲得的多組份、共聚合性、高折射率裝置材料具柔軟性且不會閃光、具有低黏性及低霧度、具有低表面光散射性。且可通過小(2.5毫米或更小)切口並具有良好展開性質。

【實施方式】

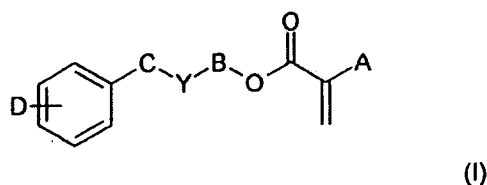
較佳實施例之詳細說明

除非另有指定，所有組份數量係以%(w/w)計(“重量%”)。

本發明該等眼用裝置材料包含至少一主要形成裝置的單體。為方便起見，尤其就IOL而言，該形成裝置的單體可稱為形成鏡片的單體。然而，本發明該等材料亦適於作為其它可植入眼用裝置，諸如角膜修復物、角膜環、角膜植入物、及角膜鑲嵌物。

適於作為本發明該等材料內之主要形成鏡片的單體具

有下式



其中：A為H；

B為 $(\text{CH}_2)_m$ 、 $\text{S}(\text{CH}_2)_u$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_v$ 、或 $[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_n$ ；

u為1-4；

v為1-4；

C為 $(\text{CH}_2)_w$ ；

m為1-6；

n為1-10；

Y為無、O、S或NR，其限制條件為

若Y為O、S或NR，則B為 $(\text{CH}_2)_m$ ；

R為H、 CH_3 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n=1-10$)、異- OC_3H_7 、 C_6H_5 、或

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ；

w為0-6，其限制條件為 $m+w \leq 8$ ；且

D為H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_6H_5 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、

Br、F、Cl、或I。

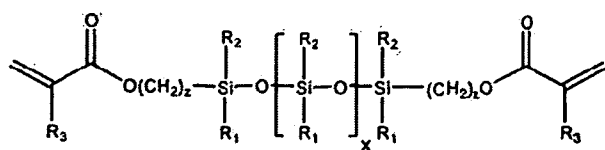
用於本發明該等材料內之較佳芳基丙烯酸系疏水性單體為其中B是 $(\text{CH}_2)_m$ ，m為1-5，Y為無、O、或S，w為0-1，且D為H之單體。最佳為丙烯酸苄酯、丙烯酸2-苯基乙酯、丙烯酸2-苯氧基乙酯、丙烯酸4-苯基丁酯、丙烯酸5-苯基戊酯、丙烯酸2-苄氧基乙酯、丙烯酸3-苄氧基丙酯、丙烯酸3-苯基丙酯、丙烯酸3-苯氧基丙酯、丙烯酸2-(苯基硫)丙酯、

及丙烯酸2-(苯基硫)乙酯。在一實施例中，本發明該等材料僅包含一主要形成鏡片的單體。在另一實施例中，本發明該等材料包含兩主要形成鏡片的單體。更特佳之形成鏡片的單體為丙烯酸2-苯基乙酯；丙烯酸2-苯氧基乙酯；丙烯酸苄酯；及丙烯酸2-(苯基硫)乙酯，

可藉已知方法而製成結構I之單體。例如可以在一反應容器內使該所欲單體之共軛醇與丙烯酸甲酯、鈦酸四丁酯(催化劑)、及一聚合反應抑制劑(諸如4-苄氧基酚)化合。然後加熱該容器以促進該反應並蒸餾出反應副產物以迫使反應完成。另一可採用的合成方案包括添加丙烯酸至該共軛醇並經一碳化二醯亞胺催化或使該共軛醇與氯化丙烯醯及一HCl受體(諸如吡啶或三乙胺)混合。

本發明該等材料包含40-80%、較佳40-74%、且更佳50-72%該主要形成鏡片的單體(群)。

除了該主要形成鏡片的單體外，本發明該等材料含有其數量足以減少該等材料之黏性的式(II)巨分子單體添加物。一般而言，本發明該等材料內之巨分子單體添加物的數量範圍可自0.1-3.9%(w/w)，且較佳範圍可自1-3%(w/w)、最佳1.5-2.5%(w/w)。該巨分子單體為下式之二甲基丙烯氧基丙基末端性聚二甲基矽氧烷巨分子單體：



(II)

其中

R_1 及 R_2 獨立為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ；

R_3 為 H 、 CH_3 、或 CH_2CH_3 ；

z 為 2-11；且

x 表示重複單位的數字且可測定該巨分子單體的分子量。

較佳之式(II)巨分子單體為以下單體，其中

$R_1=R_2=\text{CH}_3$ ；

R_3 為 H 、 CH_3 、或 CH_2CH_3 ；且

$z=3$ ；且

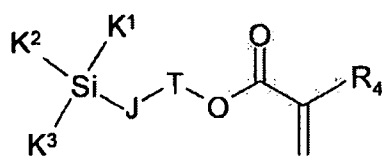
$x=0-43$ 。

更佳之式(II)巨分子單體為以下單體：其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、及 z 為如上述該等較佳巨分子單體之定義，且 x 為 0-22。在一實施例中， x 為 5-14(通常相當於 800-1400 之巨分子單體分子量(M_n))。在另一實施例中， x 為 2-5(通常相當於 550-700 之巨分子單體分子量(M_n))。

可藉已知方法而製造式(II)二甲基丙烯氧基丙基末端性聚二甲基矽氧烷("PDMS")，其亦稱為甲基丙烯氧基丙基末端性聚二甲基矽氧烷。某些分子量(M_n)範圍為自 800-1400(中間範圍之 M_n 經估計為 1000)之 PDMS 在市面上係購自 Gelest, Inc.。在市面上可取得較高(M_n 4K-6K、5K-20K、20K-30K)及較低(M_n 386、550-700)分子量等級之二甲基丙烯氧基丙基末端性矽氧烷。該巨分子單份添加物之選擇受限於溶度(在該共聚物材料形成之殘留物中)及調

配物清澈性(該共聚物材料應該具透明性)。一般而言，用於本發明之PDMS可具有約300-約3500且較佳約350-約2000之分子量(M_n)。在一實施例中，一尤佳的PDMS具有自約800-約1400之 M_n 。在另一實施例中，一尤佳的PDMS具有自約550-約700之 M_n 。

為了製造式II巨分子單體及可以與該最終組成物相容的其它組份，本發明該等材料含有5-30%、較佳5-25%、且最佳5-15%之式(III)矽氧烷單體。



(III)

其中

R_4 為 H 或 CH_3 ；

T 為 無、 $\text{O}(\text{CH}_2)_b$ 、或 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ；

b 為 1-3 ；

J 為 $(\text{CH}_2)_z$ ； 且

K^1 、 K^2 、及 K^3 獨立為 CH_3 、 C_6H_5 、或 $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ 。

可藉已知方法而製成結構(III)之單體且在某些情況下，其等在市面上有售。較佳之結構(III)單體為以下單體：其中 R_4 為 CH_3 ，T為無或 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ，J為 $(\text{CH}_2)_3$ ，且 K^1 、 K^2 、及 K^3 獨立為 CH_3 、 C_6H_5 、或 $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ 。

最佳之結構(III)單體為選自由以下所組成之群組的單體：3-[三(三甲基甲矽烷氧基)甲矽烷基]-甲基丙烯酸丙酯(“TRIS”)；

3-(甲基丙烯氧基-2-羥丙氧基)丙基甲基雙(三甲氧基)矽烷
(SiMA)；

甲基丙烯氧基丙基五甲基二矽氧烷；

3-甲基丙烯氧基丙基雙(三甲基矽氧基)甲基矽烷；

甲基丙烯氧基甲基三(三甲基矽氧基)矽烷；

(甲基丙烯氧基甲基)苯基-二甲基矽烷；及

(甲基丙烯氧基甲基)雙(三甲基矽氧基)甲基矽烷。

為了減少閃閃發亮，本發明該等材料亦含有一選自由羥基(C₂-C₄烷基)甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甘油酯、及N-乙基吡咯啉酮(NVP)所組成之群組的親水性單體，較佳為羥基(C₂-C₄烷基)甲基丙烯酸酯。最佳的親水性單體為甲基丙烯酸2-羥基乙酯。本發明該等材料含有總數量為5-30%、較佳10-20%、且最佳13-20%之親水性單體。在一實施例中，本發明該等材料含有至少一選自上文列舉之群組的親水性單體、及至少一具不同類型之親水性單體，諸如聚(乙二醇)單甲基醚巨分子單體(Mn~4100道耳頓(Dalton))或分別在美國已公開專利申請案第20090088493號、第20090088544號、及第20090093604號內所述之單體及巨分子單體。不管其等之特性，本發明該等材料內之親水性單體的總含量應該受到限制，藉以使本發明該聚合化裝置材料的平衡水含量(於35°C下)小於4%。

本發明該等共聚物材料具交聯性。用於本發明該等共聚物之可共聚交聯劑可以是具有不只一個不飽和基團之任何末端烯系不飽和化合物。合適的交聯劑包括，例如具

有自100-500道耳頓之分子量的低分子量交聯劑、及具有自501-6,000道耳頓之分子量的高分子量交聯劑。低分子量交聯之存在總數量典型上為自0.5-3%，然而高分子量交聯劑之存在總數量典型上為自2-10%。一般而言，本發明該等材料內之交聯劑的總數量範圍可自0.5-10%、且範圍較佳可自1-3%。為了測定在本發明內之交聯劑的總數量，並不認為式(II)巨分子單體為該交聯組份之一部份，因此可忽視。合適的低分子量交聯劑包括：乙二醇二甲基丙烯酸酯；二乙二醇二甲基丙烯酸酯；甲基丙烯酸烯丙酯；1,3-丙二醇二甲基丙烯酸酯；2,3-丙二醇二甲基丙烯酸酯；1,6-己二醇二甲基丙烯酸酯；1,4-丁二醇二甲基丙烯酸酯；三乙二醇二甲基丙烯酸酯；及其等之對應丙烯酸酯。較佳的低分子量交聯單體包括1,4-丁二醇二甲基丙烯酸酯及三乙二醇二甲基丙烯酸酯。合適的高分子量交聯劑包括聚(乙二醇)二丙烯酸酯($M_n=700$ 道耳頓)及聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯($M_n=2000$ 道耳頓)。

在一較佳實施例中，本發明該等材料含有0.5-2%三乙二醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)。

除了該芳基丙烯酸系疏水性形成鏡片的單體組份、該式(II)巨分子單體、該可減少閃光之親水性添加物、該矽氧烷單體、及該交聯組份外，本發明該等鏡片材料亦含有反應性UV及/或藍光吸收劑。

許多反應性UV吸收劑係已知。較佳的反應性UV吸收劑為在市面上以品名o-Methallyl Tinuvin P(“oMTP”)得自

Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania之2-(2'-羥基-3'-甲基烯丙基-5'-甲基苯基)苯并三唑、及3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-羥苯基乙基甲基丙烯酸酯("Norbloc 7966")。UV吸收劑之存在量典型上為自約0.1-5%(w/w)。在一實施例中，本發明該等材料含有1.5-2.5%、較佳1.5-2%之反應性UV吸收劑。

許多反應性藍光吸收化合物係已知。較佳的反應性藍光吸收化合物為描述在以下專利案的化合物：美國專利第5,470,932號、美國已公開專利申請案第20110003910號、及同在申請中之一般指定的美國專利申請案系號第13/008,409號，其等之全文在此併入本案以為參考資料。一較佳的藍光吸收染料為N-2-[3-(2'-甲基苯基偶氮)-4-羥苯基]乙基甲基丙烯醯胺。藍光吸收劑之存在量典型上自約0.01-1%(w/w)、較佳0.02-0.5(w/w)。

本發明該等可植入眼用裝置材料係藉化合上述成份且聚合所形成混合物而製成。合適的聚合反應抑制劑包括熱起始劑及光起始劑。較佳的熱起始劑包括過氧基自由基起始劑，諸如2,2'-(二氮丁環-1,2-二基)雙(2,4-二甲基戊腈；(過氧基-2-乙基)己酸第三-丁酯；及二-(第三-丁基環己基)過氧基二碳酸酯(在市面上以品名Perkadox[®] 16得自Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois)。一較佳的光起始劑為苯基磷醯基雙(茱基甲酮)，其係以品名Irgacure 819取得。起始劑之存在量典型上為約5%(w/w)或較小、且較佳約1%或較小。習慣上，當測定共聚合物組成物內之其它成份的數

量時，並不包括該起始劑的總數量。

藉最終眼鏡之所欲性質而決定上述該主要形成鏡片的單體組份之特性及數量、以及任何額外組份的特性及數量。較佳，選擇該等成份及其等之比例以致使本發明該等丙烯酸系鏡片材料具有以下性質：可以使本發明該等材料特別適用於欲經由2.5毫米或較小、且較佳2.0毫米或較小之切口而插入的IOLs。

如藉Abbe之折射計於589奈米(Na光源)下所測定，該鏡片於乾態時較佳具有至少約1.50之折射率。就一特定光徑而言，與自具有較高折射率之材料製成之具相同屈光度的光件比較，自具有低於1.50之折射率之材料所製成的光件必需較厚。因此，自具有低於約1.50之折射率之材料所製成的IOL光件通常需要適於IOL植入的相當大之切口。

該鏡片材料的玻璃轉化溫度("Tg")(其會影響該材料之折疊與展開特性)較佳低於約25°C、且更佳低於約15°C。Tg係藉差示掃描式量熱法以10°C/分的速率測定，且被確定為該熱容量之半高增加。

該鏡片材料可具有至少100%、較佳至少125%、且最佳至少150%之伸長率(斷裂應變)。本性質表示當折疊時，該鏡片通常不會破裂、撕裂或分裂。在具有20毫米總長、11毫米之抓夾區域的長度、2.49毫米的總寬、0.833毫米之窄截面寬度、8.83毫米之內圓角半徑、及0.9毫米之厚度的啞鈴形拉力試片上測定聚合物試樣的伸長率。於23±2°C及50±5%相對濕度的標準實驗室條件下，使用拉伸檢驗器對

試樣進行測試。該抓夾距離係設定於11毫米且十字頭速度係設定為500毫米/分且拖拉該試樣至失效。該斷裂應變據稱為失效時位移至原來的抓夾距離的分數。於該試樣之最大負載(典型上為當該試樣斷裂時之負載)下計算斷裂應力，其假定初面積維持恆定。自在線型彈性區域內之應力-應變曲線的瞬時斜率計算楊氏模式(Young's modulus)。25%正割係數係以在介於0%應變與25%應變之間的應力-應變曲線上畫出的一直線之斜率計算。100%正割係數係以在介於0%應變與100%應變之間的應力-應變曲線上畫出的一直線之斜率計算。

由本發明該等材料製成的IOLs可以是能經由一相當小的切口安裝的可捲入或折疊入一小橫截面之任何設計。例如該等IOL可以是所謂單片式或多片式設計，且包含光學及觸控組件。該光學組件為可作為該鏡片的部件。該觸控組件係與該光學組件連接且使該光學組件在眼內保持合適位置。該光學組件及觸控組件可含有相同或不同材料。因此稱為多片式鏡片，因為該光學組件及觸控組件係分別製成，然後使該觸控組件與該光學組件連接。在單片式鏡片內，係自一片材料形成該光學組件與觸控組件。根據該材料，係接著自該材料切割或用車床切削出該觸控組件以製造該IOL。

可藉以下實例而進一步闡明本發明，該等實例有意用於闡明而非限制。

實例1

IOL調配物

製備表1-3內所示的調配物。經由熱或光固化而製成單片式IOLs及尺寸為20×10×0.9毫米(長×寬×厚)的長方形試驗試樣。使用-70°C→110°C固化循環以固化熱固化試樣。簡言之，使試樣1)以15分鐘自環境溫度急劇加熱至70°C、2)於70°C下保溫1小時、3)以20分鐘自70°C急劇加熱至110°C、及4)於110°C下保溫2小時。藉於55°C下在充氮之套手工作箱內預熱試驗試樣，繼而經Philips TLK 40W/03 24英寸螢光燈照射60分鐘而固化光固化試樣。於環境溫度下在丙酮內萃取經固化試樣，費時20小時，於環境溫度下緩慢乾燥，費時20小時，然後於70°C在低壓(0.1毫米Hg)下真空乾燥，費時至少20小時。如表1-3內所示，係使用廣範圍的脂肪族及芳香族單體、巨分子單體、與聚合物以嘗試改善該PDMS-DMA的相容性藉以得到光學上透明的鏡片。

萃取物%及澄清度示於表4內。使用Dolan-Jenner Fiber-Lite Fiber Optic照明器(型號190)對水合鏡片定性評估澄清度。將乾式及水合鏡片放在光徑內且以x、y、及z方向旋轉該等試樣以測定相對霧度。藉於45°C下將試樣放在去離子水中，費時20小時，然後冷卻至環境溫度而進行閃光評估。冷卻至環境溫度2小時後，使用光學顯微鏡在暗視野下以100倍的放大率檢查試樣的閃光性。所有透明試樣之每一位置含有小於10次閃光。在可以於水或BSS鹽水溶液內保持平衡，歷時約1週的試樣內未能檢測出閃光。

表 1

组份	實例						
	(% w/w)						
	1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G
PEA	74.1	76.4	70.4	73.0	75.6	66.8	69.2
PDMS-DMA	2.58	2.52	2.42	2.46	2.46	2.09	2.01
TRIS	---	---	---	---	---	10.0	10.0
HEMA	15.2	15.0	15.0	15.1	15.0	15.0	13.0
HEA	5.11	---	---	---	---	---	---
pPEG1	---	---	---	---	---	---	2.63
PEG4000-DA	---	---	---	---	---	3.01	---
PEG2000-DMA	---	3.02	---	---	---	---	---
PEG1000-DMA	---	---	10.2	7.47	4.94	---	---
EGDMA	0.51	---	---	---	---	---	---
BDDA	0.50	1.05	---	---	---	1.01	1.19
TEGDMA	---	---	---	---	---	---	---
Norbloc	1.99	2.01	2.01	2.04	2.04	2.01	1.99
V-65	1.03	---	---	---	---	---	---
Irg819	---	0.25	0.24	0.24	0.23	0.25	0.25

PDMS-DMA=甲基丙烯氧基丙基末端性聚二甲基矽氧烷(MW=900-1200)

Norbloc=甲基丙烯酸3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-羥苯乙酯

Irg819=苯基磷醯基雙(茚基甲酮)

PEA=丙烯酸2-苯基乙酯

HEMA=2-羥乙基甲基丙烯酸酯

BDDA=丁烷-1,4-二基二丙烯酸酯

EGDMA=乙二醇二甲基丙烯酸酯

TRIS=3-[三(三甲基甲矽烷氧基)甲矽烷基]-甲基丙烯酸丙酯

PEG4000-DA=聚(乙二醇)二丙烯酸酯(Mn=2000)

PEG2000-DMA=聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(Mn=2000)

PEG1000-DMA=聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(Mn=1000)

pPEG1=聚[聚(乙二醇)單甲醚甲基丙烯酸酯, Mn=550], 乙烯基官能化預聚物(Mn=4100)

表 2

組份	實例						
	(% w/w)						
	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N
PEA	60.7	68.6	56.0	66.1	62.3	73.2	71.5
PEMA	---	---	25.8	---	---	---	---
PDMS-DMA	2.43	1.97	2.05	1.98	2.12	1.20	2.0
TRIS	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	---	10.0
HEMA	15.1	14.0	---	13.0	14.9	15.0	10.0
pPEG1	---	---	3.12	---	2.65	2.51	3.0
PEG4000-DA	---	2.47	---	---	---	---	---
PEG2000-DMA	---	---	---	3.00	---	---	---
PEG1000-DMA	9.69	---	---	---	---	---	---
PEG700-DA	---	---	---	3.90	---	---	---
PPG900-DA	---	---	---	---	5.96	6.15	---
BDDA	---	0.92	1.04	---	---	---	0.5
TEGDMA	---	---	---	---	---	---	1.0
Norbloc	2.02	2.02	2.01	2.02	2.00	2.01	2.0
Irg819	0.25	0.22	0.25	0.24	0.25	0.25	0.25

PEMA=甲基丙烯酸2-苯基乙酯

TEGDMA=三乙二醇二甲基丙烯酸酯

PPG900-DA=聚丙二醇二丙烯酸酯(Mn=900)

PEG700-DA=聚(乙二醇)二丙烯酸酯(Mn=700)

表 3

組份	實例					
	(% w/w)					
	1O	1P	1Q	1R	1S	1T
PEA	60.0	68.7	62.7	73.7	68.2	67.9
PhDMS-MA	32.5	---	---	---	---	---
PDMS-DMA	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	---
P3D	---	---	---	---	---	1.25
TRIS	---	10.0	10.0	---	10.0	10.0
HEMA	---	14.0	15.0	15.0	15.0	15.0
pPEG2	3.0	---	2.5	2.5	---	2.5
PEG4000-DA	---	2.5	---	---	3.00	---
PPG900-DA	---	---	6.0	6.0	---	---
BDDA	0.5	1.0	---	---	---	---
TEGDMA	1.0	---	---	---	---	1.5
Norbloc	2.0	---	---	---	---	---
oMTP	---	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
BB	---	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
Irg819	0.25	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20

PhDMS-MA=甲基丙烯酸(二甲基(苯基)甲矽烷基)甲酯

P3D=丙烯氧基末端性環氧乙烷-二甲基矽氧烷-環氧乙烷ABA嵌段共聚物(1500-1600道耳頓, 45-55重量%環氧乙烷)

pPEG2=聚[聚(乙二醇)單甲基醚甲基丙烯酸酯, Mn=350], 乙烯基官能化預聚物(Mn=4200)

oMTP=鄰-甲基烯丙基 Tinuvin P=2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-甲基-6-(2-甲基烯丙基)酚

BB=N-(4-羥基-3-(鄰-甲苯基二氮丁環基)苯乙基)甲基丙烯醯胺

表 4

實例	可萃取物% (N ≥ 6)	澄清度，聚合 反應後	45-22°C ΔT 試驗後之澄清度
1A	2.5 ± 0.1	透明	混濁
1B	1.4 ± 0.1	透明	透明
1C	1.2 ± 0.1	混濁	透明
1D	1.3 ± 0.1	混濁	透明
1E	1.9 ± 0.1	混濁	透明
1F	1.7 ± 0.2	透明	透明
1G	1.6 ± 0.1	透明	透明
1H	1.4 ± 0.1	混濁	透明
1I	1.3 ± 0.1	透明	透明
1J	1.9 ± 0.1	² 混濁	混濁
1K	1.5 ± 0.1	透明	透明
1L	---	透明	透明
1M	---	透明	透明
1N	---	透明	透明
1O	---	混濁	混濁
1P	2.8 ± 0.1	混濁	混濁
1Q	3.1 ± 0.2	透明	透明
1R	2.5 ± 0.1	透明	透明
1S	6.0 ± 0.4	透明	透明
1T	3.4 ± 0.1	透明	透明

實例 2

黏性研究

使用一可測定聚合物對金屬之黏性的改良型拉力測定試驗方法以測試得自實列 1A-1T 之某些組成物的黏性。大於 52N 之黏性值被視為具有高黏性且使用特定測力器並不能精確地測出。介於 40-52N 間之黏性值被視為適度至高黏性。介於 30-40N 間之黏性值被視為可令人接受。介於 20-30N 間之黏性值被視為低黏度。該等黏性值之本一般分類法主觀性且僅作為用於預測聚合物對金屬之黏性的準則。其不能用以預測鏡片傳送性能。除了該傳送裝置的性質外，一鏡片之成功的傳送性能可取決於包括以下的許多因素：鏡片組成物、其加工的方式(例如表面修飾)。

黏性測試程序

使用一用於測定該金屬-聚合物黏性或黏著性的定製

夾具在Instron機械檢驗器上進行黏性測試。該夾具包括一直徑8毫米之高拋光性不銹鋼圓形固定銷，且其係附著在該測力框的固定部件。該測力框十字頭之上(可移動)部件係與在中央處具有一個孔的圓形金屬平台連接。降低該可移動十字頭，直到底銷經由該上夾具之中央處的孔出現為止，且當該銷微高於該金屬平台時，停止該十字頭的移動。然後將該聚合物試樣放在該突起的銷上。自該聚合物試樣壓切一10毫米直徑的新圓形物，並將其放在該突起銷的上面。將一300克砝碼放在該試樣的上面，以一均勻的負載將該試樣壓至該銷。將該砝碼放在該試樣上後一分鐘，以5毫米/分鐘之分離速率啟動該Instron機械檢驗器。以5點/秒之速率收集數據，直到將該試樣向上拉離該銷為止。記錄在該曲線(加工能源)下的最大力及面積。

結果

測試各材料的6種試樣之預萃取黏性且將結果平均。該等數值連同 ± 1 標準偏差線條示於表5內。由於不同於各調配物之未經反應起始材料的塑化作用，所以表5內之該等預萃取黏性值的可靠性通常低於後萃取黏性值。因此，通常認為示於表5內的黏性結果代表一特定調配物之可預期的最高黏性值。

表5

實例	最大負載 (N)
1A	---
1B	40 ± 3
1C	38 ± 3
1D	30 ± 1
1E	32 ± 1
1F	>52
1J	43 ± 8
1Q	50 ± 5
1R	>52

實例3

拉伸測試

使用Instron拉力計測定輕萃取試驗試樣的拉伸性質且結果示於表6內。

表6

實例 (N ≥ 3)	斷裂 應力 (MPa)	斷裂 應變 (%)	楊氏 模數 (MPa)	25%正割 係數 (MPa)	100%正割 係數 (MPa)
1F	5.0 ± 0.2	168 ± 4	22.0 ± 0.5	3.11 ± 0.04	2.10 ± 0.02
1G	3.4 ± 0.4	145 ± 8	21.0 ± 0.6	3.7 ± 0.1	1.97 ± 0.05
1H	3.4 ± 0.5	137 ± 11	17.0 ± 0.8	3.11 ± 0.04	2.10 ± 0.02
1I	3.7 ± 0.2	174 ± 3	20 ± 2	3.4 ± 0.2	1.68 ± 0.05
1J	2.8 ± 0.2	153 ± 2	19 ± 1	2.95 ± 0.07	1.47 ± 0.03

實例4

表面散射測定

最近，IOL表面之過量光散射現象業經眼科學領域內數位傑出的外科醫師列為一與高級的Acrysof IOLs有關之非所欲特性。Scheimpflug攝影術為習用以定量散射光量的方法。總之，係使用Scheimpflug照相機以捕獲一植入IOL的影像。可接著定量該散射光的強度(其係以CCT值測定)。至今，我們的目標一直是研發經10年加速老化後顯示<30CCT之鏡片。在本研究內，係自調配物1A-1O製成21屈光度單片

式IOLs。首先於90°C在加速條件下在BBS鹽水溶液內使該等IOL老化，然後在去離子水內沖洗以移除該等鹽並接著乾燥。於環境溫度下，對在BSS鹽水溶液內水合之試樣進行表面散射測定，費時20小時。在某些情況下，係在乾試樣上進行測定。如表7內所示，各種鏡片調配物顯示小於30CCT需求的低表面散射。

表7

實例 (N = 3)	CCT	
	T = 10 yr (水合物)	T = 10 yr (乾)
1A	28 ± 18	<30
1B	26.5 ± 4.5	<30
1C	18 ± 3	103 ± 14
1D	12 ± 6	53 ± 35
1E	16 ± 7	<30
1F	17 ± 3	<30
1G	18 ± 5	<30
1H	22 ± 21	136 ± 75
1I	13.3 ± 1.3	<30
1J	¹ 160 ± 56	---
1K	28 ± 5	<30
1L	10.7 ± 3.0	<30
1M	16 ± 8	<30
1N	26 ± 7	<30
1O	² 166 ± 28	---
1P	³ 75 ± 55	---
1Q	³ 138 ± 55	---
1R	³ 60 ± 36	---
1S	⁴ 47 ± 10	---
1T	⁴ 18 ± 5	---

¹7年模擬性加速老化

²4年模擬性加速老化

³5年模擬性加速老化

⁴3年模擬性加速老化

實例6

鏡片之傳送評估

經由Monarch III D藥筒使用H4牙科手機及Viscoat黏彈性物質傳送得自調配物1L的40屈光度鏡片。在無保壓時間

下，於18°C及23°C下將鏡片傳送入25°C水內。後傳送評估包括藥筒探針應力位準。一般而言，N=6之手動傳送力可接受。後傳送時並未發現觸控組件黏住且在2秒內光學組件展開。一旦傳送時，噴嘴應力位準按0-5的等級被評為位準4。稍微高的噴嘴應力歸因於調配物1L內之過量HEMA及交聯劑位準，且會形成一具有低伸長率的相當硬之材料。其亦已導致6次傳送之中有1次為破碎的先導觸控性後傳送。具有較低的楊氏模數及較高斷裂應變%之最近的組成物已形成介於0-2(未顯示數據)間的噴嘴應力值且具有所欲展開性質。本備忘錄內之該等具體實例並未限制本發明的範圍且僅代表可使用本發明報告內所揭示的方法獲得之材料性質的小亞組。當我們打算研發所有種類中最佳的IOL時，於未來可進行特定調配物的進一步最佳化。

現在已徹底描述本發明，應該瞭解只要不違背本發明的精神或基本特性，可以以其它特定形式或變異具體化本發明。因此，上文描述的實施例在所有方面中皆被視為具闡明性而非限制性，本發明該範圍係藉附加申請專利範圍(而非以上說明文)而表示，且屬於該等申請專利範圍之意義及同等物的範圍之所有變化有意涵蓋於其中。

【圖式簡單說明】

(無)

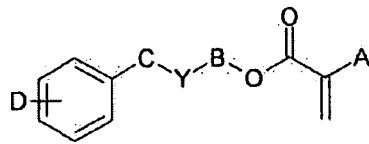
【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種藉聚合一混合物而形成的共聚物眼用裝置材料，該混合物包含

a) 40-80%(w/w)或更多之一式(I)芳基丙烯酸系疏水性單體



(I)

其中：A為H；

B為 $(\text{CH}_2)_m$ 、 $\text{S}(\text{CH}_2)_u$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_v$ 、或 $[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_n$ ；

u為1-4；

v為1-4；

C為 $(\text{CH}_2)_w$ ；

m為1-6；

n為1-10；

Y為無、O、S或NR，其限制條件為

若Y為O、S或NR，則B為 $(\text{CH}_2)_m$ ；

R為H、 CH_3 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n=1-10$)、異- OC_3H_7 、 C_6H_5 、

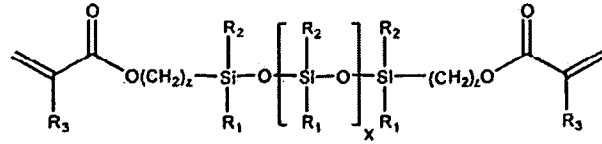
或 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ；

w為0-6，其限制條件為 $m+w \leq 8$ ；且

D為H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_6H_5 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、

Br、F、Cl、或I；

b) 0.1-3.9%(w/w)之一下式(II)巨分子單體



(II)

其中

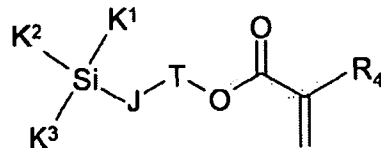
R_1 及 R_2 獨立為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ；

R_3 為 H 、 CH_3 、或 CH_2CH_3 ；

z 為2-11；且

x 表示重複單位的數字且可測定該巨分子單體的分
子量且因此使該巨分子單體具有約300-約3500之分
子量；

c)5-30%(w/w)之一下式(III)矽氧烷單體



(III)

其中

R_4 為 H 或 CH_3 ；

T 為無、 $\text{O}(\text{CH}_2)_b$ 、或 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ；

b 為1-3；

J 為 $(\text{CH}_2)_z$ ；且

K^1 、 K^2 、及 K^3 獨立為 CH_3 、 C_6H_5 、或 $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ；

d)5-30%(w/w)之一選自由羥基(C_2 - C_4 烷基)甲基丙烯酸
酯、甘油甲基丙烯酸酯、及 N -乙烯基吡咯啉酮所組成

之群組的親水性單體；

e)一交聯單體；及

f)一反應性UV吸收劑；

其中該共聚物眼用裝置材料於35°C下具有小於4%之平衡水含量。

2. 如申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料，其中該芳基丙烯酸系疏水性單體係選自以下所組成的群組：丙烯酸苄酯、丙烯酸2-苯基乙酯、丙烯酸2-苯氧基乙酯、丙烯酸4-苯基丁酯、丙烯酸5-苯基戊酯、丙烯酸2-苄氧基乙酯、丙烯酸3-苄氧基丙酯、丙烯酸3-苯基丙酯、丙烯酸3-苯氧基丙酯、丙烯酸2-(苯基硫)丙酯、及丙烯酸2-(苯基硫)乙酯。
3. 如申請專利範圍第2項之共聚物裝置材料，其中該芳基丙烯酸系疏水性單體係選自以下所組成的群組：丙烯酸2-苯基乙酯；丙烯酸2-苯氧基乙酯；丙烯酸苄酯；及丙烯酸2-(苯基硫)乙酯。
4. 如申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料，其中該混合物包含40-74%(w/w)之該芳基丙烯酸系疏水性單體。
5. 如申請專利範圍第4項之共聚物裝置材料，其中該混合物包含50-72%(w/w)之該芳基丙烯酸系疏水性單體。
6. 如申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料，其中該混合物包含1-3%(w/w)之該式(II)巨分子單體。
7. 如申請專利範圍第6項之共聚物裝置材料，其中該混合物包含1.5-2.5%(w/w)之該式(II)巨分子單體。

8. 如申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料，其中該式(II)巨分子單體具有350-2,000之分子量。
9. 如申請專利範圍第8項之共聚物裝置材料，其中該式(II)巨分子單體具有800-1,400之分子量。
10. 如申請專利範圍第8項之共聚物裝置材料，其中該式(II)巨分子單體具有550-700之分子量。
11. 如申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料，其中該混合物包含5-25%(w/w)之該式(III)矽氧烷單體。
12. 如申請專利範圍第11項之共聚物裝置材料，其中該混合物包含5-15%(w/w)之該式(III)矽氧烷單體。
13. 如申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料，其中該親水性單體為羥基(C₂-C₄烷基)甲基丙烯酸酯，且該混合物包含10-20%(w/w)之該親水性單體。
14. 如申請專利範圍第13項之共聚物裝置材料，其中該親水性單體為甲基丙烯酸2-羥基乙酯，且該混合物包含13-20%(w/w)之該親水性單體。
15. 如申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料，其中該混合物包含0.5-10%(w/w)之該交聯劑。
16. 如申請專利範圍第15項之共聚物裝置材料，其中該混合物包含1-3%(w/w)之該交聯劑，且該交聯劑係選自以下所組成的群組：乙二醇二甲基丙烯酸酯；二乙二醇二甲基丙烯酸酯；甲基丙烯酸烯丙酯；1,3-丙二醇二甲基丙烯酸酯；2,3-丙二醇二甲基丙烯酸酯；1,6-己二醇二甲基丙烯酸酯；1,4-丁二醇二甲基丙烯酸酯；三乙二醇二甲

基丙烯酸酯；及其等之相應丙烯酸酯。

17. 如申請專利範圍第16項之共聚物裝置材料，其中該交聯劑係選自以下所組成的群組：1,4-丁二醇二甲基丙烯酸酯及三乙二醇二甲基丙烯酸酯。
18. 如申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料，其中該混合物進一步包含一反應性藍光吸收化合物。
19. 一種含申請專利範圍第1項之共聚物裝置材料的眼內水晶體。