



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108348642 A

(43)申请公布日 2018.07.31

(21)申请号 201680065930.2

(22)申请日 2016.11.10

(30)优先权数据

1560725 2015.11.10 FR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.05.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2016/052934 2016.11.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/081425 FR 2017.05.18

(71)申请人 阿库里恩公司

地址 法国斯特拉斯堡

(72)发明人 让·泰里斯

(74)专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司 44224

代理人 刘培培 黄爱娇

(51)Int.Cl.

A61L 27/26(2006.01)

A61F 2/16(2006.01)

C08F 220/18(2006.01)

C08F 220/26(2006.01)

C08F 220/30(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图2页

(54)发明名称

用于人工晶状体的疏水的、交联的且基于肉桂醇的丙烯酸共聚物

(57)摘要

根据本发明的材料是丙烯酸共聚物,其在室温下是交联的、粘弹性的、柔性的和可变形的,并且该丙烯酸共聚物是疏水的,具有至少50重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸单体和肉桂醇。单体混合物优选地包括:至少一种芳基烷氧基-丙烯酸酯或一种芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯;至少一种羟基化丙烯酸酯和一种羟基化甲基丙烯酸酯;至少一种乙氧基化二醇二丙烯酸酯和一种乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯;以及肉桂醇。该材料在单个自由基聚合的步骤中获得,并且以包括肉桂醇单元的三维大分子网络的形式存在。该材料用于制造人工晶状体(1)。

1. 一种丙烯酸聚合物材料,所述丙烯酸聚合物材料是疏水的,适用于生产柔性人工晶状体,其特征在于,所述丙烯酸聚合物材料是在室温下交联的、粘弹性的、柔性的和可变形的共聚物,所述丙烯酸聚合物材料是包括至少50重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸单体和肉桂醇的单体混合物的共聚物。

2. 根据权利要求1所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述单体混合物包括至少80重量%,优选地至少90重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸单体。

3. 根据权利要求1或2所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述单体混合物包括至少:

芳基烷氧基-丙烯酸酯或芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯;

羟基化丙烯酸酯和羟基化甲基丙烯酸酯;

乙氧基化二醇二丙烯酸酯和乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯;以及

肉桂醇。

4. 根据权利要求3所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述芳基烷氧基-丙烯酸酯或芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯是选自以下的化合物:包括1至6个乙氧基官能团的乙氧基化苯氧基-丙烯酸酯、2-苯氧基-(2-乙氧基)_n-丙烯酸酯,其中 $1 \leq n \leq 6$ 、2-苯氧基-乙基丙烯酸酯、2-苯氧基-(2-乙氧基)4-丙烯酸酯、2-苯氧基-乙基甲基丙烯酸酯、2-苯氧基-2-乙氧基-乙基甲基丙烯酸酯和2-苯氧基-2-乙氧基-2-乙氧基-乙基甲基丙烯酸酯,或者是几种这些化合物的混合物。

5. 根据权利要求4所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述芳基烷氧基-丙烯酸酯或所述芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯为2-苯氧基-乙基丙烯酸酯(2PEA)和2-苯氧基-(2-乙氧基)4-丙烯酸酯(4PEA)的混合物。

6. 根据权利要求3至5中任一项所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述芳基烷氧基-丙烯酸酯或所述芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯构成所述单体混合物的50至90重量%,优选地70至85重量%。

7. 根据权利要求3至6中任一项所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述羟基化丙烯酸酯是其二醇的烷基链包括2至6个碳原子的二羟基-烷基单丙烯酸酯或二羟基-乙氧基-烷基单丙烯酸酯、4-羟基-丁基丙烯酸酯、羟基-乙基-丙烯酸酯、己二醇单丙烯酸酯或三甘醇单丙烯酸酯;并且所述羟基化甲基丙烯酸酯是其二醇的烷基链包括2至6个碳原子的二羟基-烷基单甲基丙烯酸酯或二羟基-乙氧基-烷基单甲基丙烯酸酯、羟基-乙基-甲基丙烯酸酯、丙二醇单甲基丙烯酸酯、丁二醇单甲基丙烯酸酯、己二醇单甲基丙烯酸酯或三甘醇单甲基丙烯酸酯。

8. 根据权利要求3至7中任一项所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述羟基化烷基化物和所述羟基化甲基丙烯酸酯一起构成所述单体混合物的8至35重量%,优选地15至30重量%。

9. 根据权利要求3至8中任一项所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述乙氧基化二醇二丙烯酸酯和所述乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯为包括2至5个乙氧基官能团的聚乙二醇二酯,优选为四甘醇二丙烯酸酯和四甘醇二甲基丙烯酸酯。

10. 根据权利要求3至9中任一项所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述乙氧基化二醇二丙烯酸酯和所述乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯一起构成所述单体混合物的1至3重

量%。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述肉桂醇构成所述单体混合物的0.1重量%至5重量%,优选地0.2重量%至2重量%,且更优选地约0.5重量%。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的丙烯酸聚合物材料,其特征在于,所述单体混合物还包含UV吸收单体。

13. 一种制造如权利要求1至12中任一项所述的丙烯酸聚合物材料的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

生产包括至少50重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸单体和肉桂醇的单体混合物,所述混合物包括至少一种交联单体;

将至少一种引发剂化合物加入到所述混合物中;

在单个聚合步骤中进行所述混合物的自由基聚合,从而通过所述聚合得到丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物,所述丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物在室温下是交联的、粘弹性的、柔性的和可变形的,并且包括肉桂醇。

14. 根据权利要求13所述的制造方法,其特征在于,所述方法还包括纯化步骤。

15. 一种柔性人工晶状体,用于手术植入患者的晶状体袋中以替代患者的天然晶状体,其特征在于,所述人工晶状体由如权利要求1至12中任一项所述的丙烯酸聚合物材料制成。

用于人工晶状体的疏水的、交联的且基于肉桂醇的丙烯酸共聚物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型丙烯酸聚合物材料,该材料在室温下是疏水的、粘弹性的、柔性的和可变形的,非常适用于生产人工晶状体。

[0002] 本发明还涉及一种制造该聚合物材料的方法,以及由这种聚合物材料制成的人工晶状体。

背景技术

[0003] 人工晶状体是手术置于例如患白内障的患者的眼睛中的眼科植入物或假体,以替代他们的有缺陷的晶状体。

[0004] 在该手术过程期间,外科医生在患者的角膜中做了一个小切口,通过这个小切口,他移除了患者的不健康的天然晶状体。然后,通过该切口,他将人工晶状体置于晶状体袋中以代替移除的晶状体。

[0005] 为了使该过程对患者尽可能无创并且避免术后散光的发生,角膜中的切口必须尽可能小。

[0006] 在放置人工晶状体的手术过程期间,晶状体在注射器中自行卷绕,注射器的出口端通过切口插入到晶状体袋。

[0007] 具有直径显著大于切口的长度的人工晶状体必须被大大压缩,以便能够通过注射器的出口端排出,其外径小于或等于切口的外径。

[0008] 一旦释放到晶状体袋中,人工晶状体必须快速且完全展开,以便能够正确定位并且能够以令人满意的方式执行其光学校正功能。

[0009] 由于它们的性质使得它们打算被永久地植入人眼内,它们必须执行的光学功能以及它们的高度限制性放置方法,所以人工晶状体受到许多压力,并且必须同时满足许多被认为是令人满意的标准。

[0010] 从光学角度来看,人工晶状体必须由具有足够的光学指数,即大于1.5的透明材料制成,一旦晶状体被放置,其能够聚焦在黄斑上,同时具有最小体积。

[0011] 该材料必须能够执行高精度加工以获得必要的光学质量。

[0012] 此外,所使用的材料必须与人眼中晶状体的永久植入兼容,并且不得具有细胞毒性。它不能随着时间的推移扩散有毒物质,以免引起炎症或坏死。

[0013] 此外,为了使晶状体能够毫无困难地放置,该材料必须足够柔性以能够折叠并围绕自身卷绕。它必须在推压力下承受显著伸长而不断裂或破坏注射管,从而穿过具有约1.3mm,或者甚至小于1mm的极小直径的喷射孔。

[0014] 最后,一旦在患者的眼睛内,人工晶状体必须能够在几秒钟内自行展开,而不会自身保持粘粘在一起,使得其可以正确地定位在晶状体袋中,并且重新获得其光学特性而没有折叠痕迹。

[0015] 在现有技术中已经提出了许多具有不同形状和组成的人工晶状体。然而,尽管提

出了非常广泛的种类,迄今都没有成功地以令人满意的方式满足所有这些标准。

[0016] 本发明的目的是提供一种新材料,使得可以生产满足所有这些条件的人工晶状体。

[0017] 在现有技术中,已经努力开发更多的可变形材料来生产更易于通过越来越小的切口插入的人工晶状体。

[0018] 因此,已经提出了由被称为“亲水性”的塑性材料制成的晶状体。尽管它们更容易变形,但由于从这些晶状体逸出的产品的扩散,该产品难以净化并且总是与它们所植入的眼睛的水平衡,所以它们在眼睛炎症方面造成问题。

[0019] 此外,亲水性材料,例如传统上用于该应用的水凝胶,加速了晶状体表面上的上皮细胞的迁移,并且因此长期而言可能导致对患者特别麻烦的囊膜混浊。

[0020] 然后焦点转移到被称为“疏水性”的塑性材料上,其通常定义为在35°C下吸水率小于5%,并且其具有不依赖于吸水量的特定特性。在制造过程中,它们可以容易地纯化并且除去不溶或仅微溶于水的可提取产物。

[0021] 这些例如是丙烯酸或基于有机硅的聚合物。

[0022] 这些材料的柔性取决于它们的温度。它们具有玻璃化转变温度(T_g),低于该玻璃化转变温度时,它们是硬的并且可以被加工;高于该玻璃化转变温度时,它们变成柔性的、可变形的和弹性的。

[0023] 为了生产人工晶状体,有必要选择具有足够低的玻璃化转变温度的材料,使得所得到的晶状体足够柔性使得在手术室的温度下,即约18至20°C下能够卷绕和拉伸。

[0024] 本发明落入这些所谓的“疏水性”塑性材料的框架内,并且更具体地针对丙烯酸聚合物。

[0025] 这些疏水性材料的众所周知的问题是,它们越柔性和可变形,则变得越具有粘性的。

[0026] 结果是,当将人工晶状体植入患者的眼睛时,人工晶状体可能无法正确展开。特别是,它们的触觉件通常仍然粘在晶状体的光学部件上。

[0027] 为了解决这个技术问题,在现有技术中已经提出了在晶状体制造之后对晶状体的表面进行处理,以使它们更光滑并且更不粘。例如专利申请W0 94/25510为此建议将其表面暴露于等离子体。

[0028] 还努力提出一些本质上更加柔性且不粘性的材料。

[0029] 例如已知的是专利US 8969429 B2中描述的基于丙烯酸酯和有机硅化合物的共聚物。

[0030] 专利EP 2,285,427也是已知的,其描述了用于生产人工晶状体的疏水性丙烯酸聚合物材料,其通过自由基聚合而交联并获得。

[0031] 为了改善这种材料在晶状体的放置温度下对于变形的适应性而不断裂,硫醇型转移剂已经在单体混合物的聚合之前加入到单体混合物中。在聚合过程中,该转移剂局部地中断三维网络的形成以创建侧链。这使得可以获得更松弛的网状物,其由于高交联速率和弹性而能够更多地拉伸而不断裂。

[0032] 因此将该转移剂加入到混合物中使得可以保持高交联速率,这有助于限制所得到的聚合物的粘性,同时保持显著的断裂伸长率。

[0033] 然而,虽然该聚合物材料相对于其他市售可得的材料具有不可否认的特性,但它仍然具有妨碍其以令人满意的方式解决技术问题的缺点。

[0034] 这种材料对制造而言特别地棘手。其形成所必需的自由基聚合步骤是高度放热的,并且必须控制反应速率。聚合反应必须小心地并在不断监测下进行,以防止反应失控,这可能是危险的并且导致获得低质量的产品。

[0035] 事实上,用转移剂如硫醇,由过氧化物引发剂化合物产生的自由基从中断的聚合物链转移到剩余的单体。在过氧化物的分解的过程中,自由基越来越多地积聚在反应混合物中,这随着由反应的放热性引起的温度升高而加速,并且反应可能会失控。

[0036] 对于这种类型的组合物,观察到放热峰的出现,对于在80℃下的初始聚合设定点,该放热峰可以例如达到180℃。

[0037] 为了监控反应速率,本领域技术人员被迫在低温(50℃至75℃)下并且使用两种不同的过氧化物进行该聚合反应:第一种,在低温下起作用的快速过氧化物,直到其超过对应于约10%至15%转化率的可能的临界失控区为止,然后第二种,在较高温度下起作用以完成反应的慢速过氧化物。

[0038] 所有这些预防措施,特别是低反应温度,必须在反应开始时保持,这解释了为什么该制造步骤持续特别长的时间,即聚合通常在10小时和15小时之间。这种大量的持续时间构成了这种材料生产的工业化的主要缺点,因为它极大地限制了可以获得的总体生产率。实际上每天进行一个以上的生产循环很困难。

[0039] 此外,在该在先专利中用作转移剂的硫醇是硫化合物,由于其强烈的、令人讨厌的气味而特别令人不快。

发明内容

[0040] 本发明的一个目的是提供使用这些硫醇的替代选择,并且更一般地是使用转移剂来制造适用于生产人工晶状体的丙烯酸聚合物材料,其保留了现有技术中描述的该材料的优点。

[0041] 本发明的另一个目的是提供一种新材料,其可以更容易地且更快地制造,而不具有上述缺点。

[0042] 因此,这不是为了找到转移剂的简单等价物,而是为了获得不同的、更有利的材料。

[0043] 因此,本发明通过教导一种新的丙烯酸聚合物材料而提供了对技术问题的不同解决方式,该丙烯酸聚合物材料在室温下是柔性的和可弹性变形的、疏水的和交联的,用于制造人工晶状体;该丙烯酸聚合物材料在单个自由基聚合步骤中获得而不需要使用转移剂,并且制造更实际,具有显著更高的生产率。

[0044] 为此,本发明提供了一种丙烯酸聚合物材料,该丙烯酸聚合物材料是疏水的,适用于生产柔性人工晶状体,其特征是该丙烯酸聚合物材料是在室温下交联的、粘弹性的、柔性的和可变形的共聚物,丙烯酸聚合物材料是包括至少50重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸单体和肉桂醇的单体混合物的共聚物。

[0045] 根据本发明的聚合物材料是丙烯酸材料,即它主要由丙烯酸和/或甲基丙烯酸单体组成。

[0046] 除了肉桂醇之外,它是包含至少50重量%,优选地至少80重量%,且更优选地至少90重量%的一种或多种丙烯酸或甲基丙烯酸单体的单体混合物的共聚物。

[0047] 该单体混合物优选地包括至少:

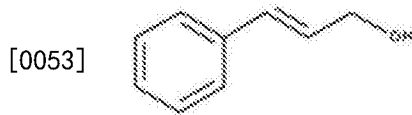
[0048] -芳基烷氧基-丙烯酸酯或芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯;

[0049] -羟基化丙烯酸酯和羟基化甲基丙烯酸酯;

[0050] -乙氧基化二醇二丙烯酸酯和乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯;以及

[0051] -肉桂醇。

[0052] 肉桂醇是指具有下式的化合物:



[0054] 在文献中,该化合物还有许多其他名称,特别是:3-苯基-2-丙烯-1-醇、3-苯基-2-丙烯醇、苯基-3-丙烯-2-醇-1、2-丙烯-1-醇-3-苯基、苯乙烯醇、桂酰醇、肉桂醇、苯乙烯醇、苯基-3-烯丙醇、3-苯基-烯丙醇、 γ -苯基-烯丙醇、乙烯基苯基甲醇、苯乙烯基甲醇。

[0055] 令人惊讶的是,虽然它不包括任何硫醇或其它转移剂,但所获得的交联聚合物是粘弹性的、柔性的和弹性的,即在室温下可逆地可变形,而不会变粘。它可以容易地变形且不会在晶状体的放置温度下断裂,并且因此可以毫无问题地被卷绕和拉伸以被植入患者的眼睛中。

[0056] 在该专利申请中,当材料的玻璃化转变温度(T_g)小于 15°C ,且在弛豫时间大于30秒之后在 25°C 下其弹性模量小于5MPa时,材料在室温下被认为是柔性的和可变形的。

[0057] 可以意外地看到,单体中肉桂醇的存在使得可以在恒定的交联剂水平下降低所获得的交联共聚物的弹性模量。因此,即使当混合物中没有转移剂存在时,肉桂醇使得可以获得三维大分子网络,其即使在高交联速率下也具有显著的断裂伸长率。

[0058] 肉桂醇使得可以获得类似于现有技术的硫醇型化合物的结果,但其完全不同地起作用。

[0059] 事实上,与现有技术的硫醇型化合物不同,对于已经反应的分子,肉桂醇是与正在形成的大分子网络键合的单体。因此,它不是转移剂,转移剂在反应混合物中保持游离状态且不是所形成的聚合物的一部分。

[0060] 此外,尽管转移剂暂时捕获自由基以将它们从可以交联或可以不交联的一种大分子单体转移到另一种单体,因此移动聚合位置而不减少反应混合物中循环的自由基的数量,但肉桂醇单体似乎在不同机理下工作。

[0061] 已经注意到反应的放热性保持有限,并且不再有任何危险的放热峰。反应不再有失控的风险。

[0062] 肉桂醇单体似乎持久且稳定地捕获大分子单体自由基,因此一旦它们键合,导致存在的游离大分子自由基的数量逐渐减少。这种机理与观察到的引入混合物中的肉桂醇被非常少的消耗是一致的。

[0063] 因此,聚合可以在没有任何特殊预防措施的情况下,使用单个过氧化物(足够量的快速过氧化物)并且在允许在数小时内完全转化的温度下(例如约 90°C 至 110°C),没有放热峰或失控的风险地完成。

[0064] 在这样的温度下,该聚合的持续时间可以限制到约2至6小时,这显著的低于使用现有技术的转移剂所需的10至15小时的持续时间。结果是制造生产率大大提高。

[0065] 此外,由于要采取的关键预防措施少得多,因此这种制造对于操作人员进行来说不那么棘手和复杂。

[0066] 与制造方法的实施的简化相结合,这种生产率的显著提高,对于根据本发明的材料相对于现有技术的材料的工业化制造而言是相当有利的。

[0067] 此外,肉桂醇比现有技术中使用的硫化物使用起来更令人愉快,因为它不具有令人讨厌的气味。因此提高了操作人员的舒适度。

[0068] 因此,肉桂醇不仅仅是转移剂的等价物,因为它具有不同的性质、不同地作用方式,并且在制造过程中进一步取得了相当大的优势。

[0069] 本发明还提供了一种人工晶状体,用于手术植入患者的晶状体袋中以替代后者的天然晶状体,其有利地由如上所述的丙烯酸聚合物材料制成。

[0070] 最后,本发明教导了一种制造该丙烯酸聚合物材料的方法,其包括以下步骤:

[0071] -生产包括至少50重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸单体和肉桂醇的单体混合物,该混合物包括至少一种交联单体;

[0072] -将至少一种引发剂化合物加入到该混合物中;

[0073] -在单个聚合步骤中进行该混合物的自由基聚合,从而通过该聚合得到丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物,该丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物在室温下是交联的、粘弹性的、柔性的和可变形的,并且包括肉桂醇。

[0074] 根据本发明的一个优选实施例,该方法还包括纯化步骤,优选是浸出,使得可以减少最终产物中可提取产物的量。

[0075] 本发明的其它特征和优点将在阅读以下详细描述时出现,特别是混合物的每种单体和其它组分的作用、优选性质和量,使得可以获得根据本发明的材料。

附图说明

[0076] 为了便于读者的合适理解,该描述伴随着以下示例性附图:

[0077] 图1和图2是可以由根据本发明的材料制成的人工晶状体的两种传统示例的示意图。

具体实施方式

[0078] 这些晶状体1传统上包括中心光学部件2,基本上是圆盘形的并且具有最常见的双凸的轮廓。该校正光学部件2必须垂直定位并且相对于眼睛的光轴居中。

[0079] 从该光学部件2延伸的是被称为触觉件3的横向突起,其作用是拉伸晶状体袋的壁并提供晶状体相对于该壁的正确定位。

[0080] 在图1中,有两个这种触觉件3。它们被定位以在直径方向上相对,并且具有弯曲的臂形状,每个弯曲的臂均沿相反的方向延伸。

[0081] 图2的晶状体包括以中心孔4刺穿的环形式的四个触觉件3。这些触觉件3有规律地分布在光学部件2的周边上。

[0082] 触觉件3通过形成铰链的接合区域5连接到中心光学部件2,该铰链通过材料的弹

性返回而产生弹簧效应,以在将晶状体植入患者的眼睛时展开晶状体。

[0083] 在图示的示例中,触觉件3与晶状体1的光学部件2一体制成。这种类型的晶状体称为“单件式晶状体”。

[0084] 根据本发明的材料特别适用于生产这种人工晶状体1。

[0085] 本发明人惊讶地注意到,肉桂醇单体似乎在丙烯酸和/或甲基丙烯酸单体的组合中起到独特的作用,但具有有利地非常低的反应性。

[0086] 通过将包含丙烯酸和/或甲基丙烯酸单体和肉桂醇的许多组合物进行聚合以获得交联共聚物,已经进行了一些令人惊讶的观察,即:

[0087] -相对于引入的质量,肉桂醇单体消耗很少,

[0088] -反应的动力学被修改为实际上消除了放热峰,该放热峰在转移剂中是确定存在的,

[0089] -所获得的产物的化学性质仅由于肉桂醇单体的存在而非常轻微地改变,以及

[0090] -尽管消耗的肉桂醇单体的量较少,但所获得的产物的机械性能被深刻地改变。

[0091] 根据这些观察结果,发明人提出了与每个这些观察结果一致的一般解释,即肉桂醇单体似乎起到链终止作用,但具有有利的非常低的反应性。

[0092] 事实上,不存在放热峰可以被解释为与自由基的消失有关(与由现有技术的转移剂引起的自由基的积累非常不同),以及与通过终止反应产生侧链的机械性质的发生率有关。肉桂醇单体的低消耗以及它仅限于链末端位置的事实将解释为什么所获得的聚合物的化学性质仅被非常轻微地改变。

[0093] 令人惊讶的是,肉桂醇单体具有特别的反应性,这与本领域技术人员通过概括烯丙基化合物族或苯乙烯族的其它成员的行为可以预期的不同。

[0094] 实际上,本发明人测试了属于这些烯丙基和苯乙烯族的许多化合物,特别是 α -甲基苯乙烯、乙烯基甲苯、烯丙醇和酯,却没有获得令人满意的制造用于人工晶状体的聚合物材料的结果。

[0095] 他指出,在自由基聚合步骤过程中,这些烯丙基或苯乙烯化合物,一旦连接到大分子网络,通过与其他单体共聚或者在一些反应结束时通过与相同分子均聚而继续聚合,并因此插入到网络内部。所获得的网络的结构和化学性质以足以改变所得到的聚合物材料的化学和物理性质,特别是光学性质的方式进行改性,使得其不适用于生产人工晶状体。

[0096] 肉桂醇具有特别的结构,包括与双烯丙基键共轭的芳族核心,这使其具有与同一族的产品不同的预料不到的行为。

[0097] 与其它烯丙基化合物不同,在肉桂醇的双键处产生的自由基似乎非常稳定,并且阻止已经捕获肉桂醇单体的链上存在的物质的共聚。因此,肉桂醇单体在所得到的大分子网络内不是确定存在的,并且它们对整个网络的化学性质的影响仍然有限。因此,它对大分子网络的化学性质和制造人工晶状体没有显著的影响。

[0098] 相反地,通过局部中断三维网状物的形成,肉桂醇单体表现的类似于终止剂,并且形成它们是切割网状物,其具有与网络连接的短侧链,但是其中另一肉桂醇端保持游离。通过这些局部的侧链的产生,它们因此使得可以获得更松弛的网状物,即具有低弹性模量,能够更多地拉伸而不会断裂的网络。

[0099] 传统的终止剂,例如醌或喹啉稳定型的自由基清除剂,也已经被测试。然而,测试

的化合物也不能使得可以获得令人满意的制造用于人工晶状体的聚合物材料的结果。

[0100] 事实上,这些化合物非常迅速地捕获反应介质中存在的大部分自由基。即使添加量非常小,它们也迅速地导致聚合停止,后者最终仅形成几个小的大分子单体,而不是期望的交联大分子网络。

[0101] 为了能够有效地使用这些化合物,应该添加非常精确测量的非常少的量。这显然与期望的工业制造不相兼容。

[0102] 有利地,肉桂醇作为共聚单体仅具有非常低的产率。事实上,50%至80%的引入反应混合物中的肉桂醇不被大分子单体捕获并且在聚合结束时保持以游离状态存在。

[0103] 因此,它可以以易于测量和可操作的量添加,与工业化方法相兼容,而不会导致聚合完全停止,或导致产生过多数量的侧链。

[0104] 一旦聚合完成,通过简单的纯化步骤(例如浸出)从所获得的聚合物中提取未反应的肉桂醇单体和未结合到网络的所有其他残余单体化合物等。

[0105] 为了获得令人满意的结果,肉桂醇的量优选地占单体混合物的0.1重量%至5重量%,更优选0.2重量%至2重量%,并且优选基本上等于0.5重量%。

[0106] 与肉桂醇同一族的其他化合物也已经被研究过,但尚未被选择。肉桂醛毒性过大,因此不能用于人工晶状体。通过将肉桂酸与包含1至12个碳的各种醇酯化而获得的肉桂酸酯进行了测试,但在聚合过程中未证明有效。它们不能降低放热峰,也不能使所得到的聚合物材料具有预期的性质。同样地,相对于用肉桂醇获得的反应,肉桂醇与酸(如乙酸、苯甲酸等)的酯对反应没有显著的影响。

[0107] 由于其预料不到的行为,似乎有利的选择肉桂醇单体以生产根据本发明的聚合物材料对于本领域技术人员而言不是任意的、典型的或明显的选择。这种在该技术领域中使用非常少的化合物显示出令人惊讶的行为并且为制造聚合物带来决定性的优点。

[0108] 现在将描述可用于获得根据本发明的材料的其它单体的优选示例。

[0109] 在丙烯酸和/或甲基丙烯酸单体中,优先使用至少一种芳基烷氧基-丙烯酸酯和/或芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯以获得具有高光学指数的最终聚合物。

[0110] 可以使用选自以下的化合物作为芳基烷氧基-丙烯酸酯:包括1至6个乙氧基官能团的乙氧基化苯氧基-丙烯酸酯,例如2-苯氧基-(2-乙氧基)_n-丙烯酸酯,其中 $1 \leq n \leq 6$,优选地 $1 \leq n \leq 4$ 。

[0111] 一个优选示例是通常称为2PEA的2-苯氧基-乙基丙烯酸酯($n=1$)和通常称为4PEA的2-苯氧基-(2-乙氧基)₄-丙烯酸酯,或这两种单体的混合物。

[0112] 当使用它时,4PEA有利地使得降低所得到的聚合物的玻璃化转变温度成为可能,同时给予其一定的亲水性,以导致表面粘粘自身的倾向降低。它也有助于减少闪烁,即对所获得的聚合物材料变白的敏感性。

[0113] 对于芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯,可以例如选择2-苯氧基-乙基甲基丙烯酸酯、2-苯氧基-2-乙氧基-乙基甲基丙烯酸酯、2-苯氧基-2-乙氧基-2-乙氧基-乙基甲基丙烯酸酯及其更高级的低聚物。

[0114] 然而,芳基烷氧基-丙烯酸酯通常优于芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯,因为它们具有较低的玻璃化转变温度。

[0115] 也可以使用几种这些化合物的混合物。

[0116] 单体混合物优选地包括50至90重量%的芳基烷氧基-丙烯酸酯和/或芳基烷氧基-甲基丙烯酸酯。优选地,它包含70至85重量%。

[0117] 在所引用的2PEA和4PEA的混合物的优选情况下,优选是65%至75%的2PEA和6%至20%的4PEA。

[0118] 另一个优选示例实施例仅包含2PEA。

[0119] 单体混合物还优选地包含至少一种羟基化丙烯酸酯和一种羟基化甲基丙烯酸酯。

[0120] 这些羟基化单体增加了所得到的聚合物的表面张力和与水的表面亲和力,这降低了材料的粘性,特别是当水存在时。它们也有助于减少闪烁现象。

[0121] 肉桂醇单体终止链的存在进一步增强了这些效果,这增加了链端处存在的醇官能团的总量。

[0122] 使用的羟基化丙烯酸酯例如其二醇的烷基链包括2至6个碳原子的二羟基-烷基单丙烯酸酯或二羟基-乙氧基-烷基单丙烯酸酯。示例包括4-羟基-丁基丙烯酸酯,也称为丁二醇单丙烯酸酯或4HBA、羟基乙基丙烯酸酯或HEA、己二醇单丙烯酸酯或三甘醇单丙烯酸酯。

[0123] 使用的羟基化甲基丙烯酸酯优选是其二醇的烷基链包括2至6个碳原子的二羟基-烷基单甲基丙烯酸酯或二羟基-乙氧基-烷基单甲基丙烯酸酯。这例如是羟基-乙基-甲基丙烯酸酯或HEMA、丙二醇单甲基丙烯酸酯、丁二醇单甲基丙烯酸酯、己二醇单甲基丙烯酸酯或三甘醇单甲基丙烯酸酯。

[0124] 在聚合前混合物中这些羟基化单体的比例必须足以使所得到的材料具有合适的表面张力并且在35°C与水长时间接触时不会变白。然而,它必须受到限制,使得所得到的材料保持全面疏水性,并且在35°C下不会吸收超过5%的水,这与所谓的疏水性产品一致。

[0125] 有利地,羟基化丙烯酸酯和羟基化甲基丙烯酸酯一起优选地构成单体混合物8至35重量%,更优选地为混合物15至30重量%。

[0126] 作为期望的玻璃化转变温度的函数,这两种羟基化单体相对于彼此的相对比例可以根据情况而变化,一种情况为20至80%,而另一种情况则相反。

[0127] 因此,根据本发明的一个优选聚合物示例可以例如包括15至20%的HEA或4HBA型的丙烯酸酯和4至8%的HEMA型的甲基丙烯酸酯。

[0128] 该混合物还包含交联化合物,使得可以在聚合之后获得三维大分子网络,并不是线性聚合物。它们优选是乙氧基化二醇二丙烯酸酯和乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯类型的双官能单体。

[0129] 这些交联化合物优选地包括乙氧基官能团,从而不增加最终材料的玻璃化转变温度,并且同时保持与组合物的剩余部分均匀的亲水性水平。

[0130] 优选使用的乙氧基化二醇二丙烯酸酯和乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯特别是包括2至5个乙氧基官能团的聚乙二醇二酯,优选为四甘醇二丙烯酸酯和四甘醇二甲基丙烯酸酯。

[0131] 有利地,乙氧基化二醇二丙烯酸酯和乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯一起优选地构成单体混合物的1至3重量%,乙氧基化二醇二丙烯酸酯和乙氧基化二醇二甲基丙烯酸酯之间的相对比例优选相对于彼此变化25%至75%,反之亦然。

[0132] 在单体中,也可以加入一种或多种可以或可以不是可聚合的染料,或者一种或多

种抗UV剂,其最终材料内的功能是吸收紫外线。这可以例如是2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙基-甲基丙烯酸酯,其优选以包括在0.1重量%至1重量%的比例使用,并且例如具有0.5%的含量。

[0133] 然后获得至少上述单体和UV吸收单体的交联共聚物。

[0134] 本领域技术人员可想到的具有任何功能的任何其他单体或任何其他可聚合或不可聚合组分可以添加到混合物中,而不超出本发明的范围,只要其存在不会改变所得到的聚合物材料的一般性能,使其不适用于制造人工晶状体。

[0135] 示例包括加入黄色染料,例如可聚合染料的丙烯酸或甲基丙烯酸衍生物。

[0136] 除了这些单体之外,初始混合物可以包含一定数量的不同性质的附加化合物,例如反应正确进行所必需的化合物。

[0137] 因此,它包括一种或多种,但优选是仅一种引发剂化合物,用于通过在单体上产生活性位点来引发聚合反应。

[0138] 该引发剂化合物优选是过氧化物,其根据其半衰期的函数来选择,必须允许在用于根据本发明的材料的聚合的选定条件下进行快速且可控的聚合,并且根据市售可得的产品纯度的函数来选择。

[0139] 该过氧化物可以选自酰基过氧化物、烷基过氧化物和过氧化酯和过氧化碳酸酯。这些化合物的示例包括但不限于,叔戊基过氧化-2-乙基己基碳酸酯,也称为Taec、叔丁基过氧化-2-乙基己酸酯、1,1-二叔丁基过氧化-3,3,5-三甲基环己烷、1,1-二叔丁基过氧化环己烷、叔丁基过氧化-3,3,5-三甲基己酸酯、叔丁基过氧化异丙基碳酸酯、过氧化二异丙苯、叔丁基过氧化异丙苯、过氧化二叔戊基、叔丁基-3-异丙烯基-异丙苯基过氧化物、过氧化二辛酰基、过氧化二癸酰基、叔丁基过氧化-2-乙基己酸酯、叔戊基过氧化-2-乙基己酸酯、叔丁基过氧化-3,5,5-三甲基己酸酯、2,5-二甲基-2,5-二(过氧化苯甲酰基)己烷、叔戊基过氧化乙酸酯、叔丁基过氧化三甲基乙酸酯、叔戊基过氧化三甲基乙酸酯、叔丁基过氧化苯甲酸酯、叔戊基过氧化苯甲酸酯、叔丁基过氧化-2-乙基己基碳酸酯、叔戊基过氧化-2-乙基己基碳酸酯、或叔丁基过氧化异丁酸酯。

[0140] 该一种或多种化合物以非常小的量加入到混合物中,该混合物例如包括0.3至2重量%的引发剂化合物。

[0141] 聚合温度一方面由选定的过氧化物的半衰期,另一方面由目标聚合持续时间来确定,典型的以结合2至6个半衰期。

[0142] 通过总结上述考虑因素,可以想象通过自由基聚合导致根据本发明的材料的优选实施例的单体的特定混合物,但不限制本发明。

[0143] 该混合物优选地包括至少以下单体:2-苯氧基-乙基丙烯酸酯、2-苯氧基(-2-乙氧基)-4-丙烯酸酯、4-羟基-丁基丙烯酸酯和/或羟基-乙基丙烯酸酯、羟基-乙基甲基丙烯酸酯、四甘醇二丙烯酸酯、四甘醇二甲基丙烯酸酯和肉桂醇。

[0144] 为了使该描述更完整,现在我们将描述用于从上面提到的优选的初始混合物中获得根据本发明的丙烯酸聚合物材料的方法的示例。

[0145] 为了实现期望的聚合,首先将反应所必需的所有单体混合在一起,包括肉桂醇。有利地,这些单体彼此可溶并且简单的搅拌足以产生均匀的混合物。

[0146] 接下来,将引发聚合反应所必需的引发剂化合物加入到该混合物中。

[0147] 然后,自由基聚合在单个步骤中进行。

[0148] 这是一种无溶剂本体聚合,其中所有试剂从开始就以适当的量存在,以便在单个操作中获得具有所有期望的性能的最终聚合物。

[0149] 因此,不需要像现有技术的一些示例那样生产在第二操作中模制的粘性预聚物。

[0150] 为此,将少量单体混合物有利地放置在模具中,并且例如加热至包括在90°C和110°C之间的温度3至6小时。

[0151] 一旦反应完成并且冷却后,将聚合物剥离。

[0152] 这种聚合持续时间使得可以用相同的模具进行几次每日模塑循环。

[0153] 优选地选择模具,从而在剥离后获得“芯片”或“圆盘”型的低高度且通常圆柱形的聚合物块。这种形状非常适合于随后加工这些聚合物块,以便获得人工晶状体。

[0154] 当然,用合适的模具直接模制人工晶状体也是可能的。

[0155] 接下来,将聚合物块纯化,以便除去未反应的单体,特别是肉桂醇,以及除去杂质和残余产物,特别是来自每种所使用的单体的合成。该纯化可以优选地通过浸出来完成。

[0156] 在该纯化步骤之后,得到具有本申请中指出的物理性质的材料。

[0157] 然后,在低于聚合物的玻璃化转变温度的温度下准备加工聚合物材料块,以生产根据本发明的人工晶状体。

[0158] 为了更好地描述本发明,下面描述了根据本发明的丙烯酸聚合物材料的几个示例。

[0159] 丙烯酸聚合物材料通过自由基聚合由以下单体混合物获得,其量以聚合前单体混合物的重量百分比表示。

[0160] 在以下所有示例中,将单体混合物逐渐加热1.5小时以从室温升至90°C。接下来在90°C下保持1小时,以从液态变为凝胶态,然后加热至110°C保持3小时。

[0161] 在整个聚合持续时间内没有观察到放热峰,特别是在从液态到凝胶态的过程中。

[0162] 示例1:

单体:	wt %
2-苯氧基-乙基丙烯酸酯	77.2%
2-苯氧基-(2-乙氧基) ₄ 丙烯酸酯	6%
4-羟基-丁基丙烯酸酯	9.7%
羟基-乙基-甲基丙烯酸酯	4%
四甘醇二丙烯酸酯	0.6%
四甘醇二甲基丙烯酸酯	2.0%
肉桂醇	0.5%

[0164] 聚合反应通过添加0.5%的TAEC引发。在聚合之后,得到具有光学指数等于1.5381,玻璃化转变温度等于7.5°C,弛豫1分钟后在25°C下的弹性模量为0.658MPa的丙烯酸聚合物材料。

[0165] 示例2:

- | | 单体: | wt % |
|--------|---------------------------------|-------|
| | 2-苯氧基-乙基丙烯酸酯 | 68.7% |
| [0166] | 2-苯氧基-(2-乙氧基) ₄ 丙烯酸酯 | 6% |
| | 羟基-乙基-丙烯酸酯 | 15.3% |
| | 羟基-乙基-甲基丙烯酸酯 | 7.7% |
| | 四甘醇二丙烯酸酯 | 0.45% |
| [0167] | 四甘醇二甲基丙烯酸酯 | 1.35% |
| | 肉桂醇 | 0.5% |
- [0168] 聚合反应通过添加0.5%的TAEC引发。在聚合之后,得到具有获得光学指数等于1.540,玻璃化转变温度等于12.4℃,弛豫1分钟后在25℃下的弹性模量为0.51MPa的丙烯酸聚合物材料。
- [0169] 示例3:
- | | 单体: | wt % |
|--------|---------------------------------|-------|
| | 2-苯氧基-乙基丙烯酸酯 | 61.4% |
| | 2-苯氧基-(2-乙氧基) ₄ 丙烯酸酯 | 13% |
| [0170] | 4-羟基-丁基丙烯酸酯 | 16.5% |
| | 羟基-乙基-甲基丙烯酸酯 | 6.8% |
| | 四甘醇二丙烯酸酯 | 0.45% |
| | 四甘醇二甲基丙烯酸酯 | 1.35% |
| | 肉桂醇 | 0.5% |
- [0171] 聚合反应通过添加0.5%的TAEC引发。在聚合之后,得到具有获得光学指数等于1.5390,玻璃化转变温度等于6.3℃,弛豫1分钟后在25℃下的弹性模量为0.495MPa的丙烯酸聚合物材料。
- [0172] 示例4:

单体:	wt %
2-苯氧基-乙基丙烯酸酯	74.4%
4-羟基-丁基丙烯酸酯	16.5%
[0173] 羟基-乙基-甲基丙烯酸酯	6.8%
四甘醇二丙烯酸酯	0.45%
四甘醇二甲基丙烯酸酯	1.35%
肉桂醇	0.5%

[0174] 聚合反应通过添加0.5%的TAEC引发。在聚合之后,得到具有获得光学指数等于1.5420,玻璃化转变温度等于11.2℃,弛豫1分钟后在25℃下的弹性模量为0.550MPa的丙烯酸聚合物材料。

[0175] 示例5:

单体:	wt %
2-苯氧基-乙基丙烯酸酯	72.4%
4-羟基-丁基丙烯酸酯	17.9%
[0176] 羟基-乙基-甲基丙烯酸酯	7.4%
四甘醇二丙烯酸酯	0.45%
四甘醇二甲基丙烯酸酯	1.35%
肉桂醇	0.5%

[0177] 聚合反应通过添加0.5%的TAEC引发。在聚合之后,得到具有获得光学指数等于1.5420,玻璃化转变温度等于10℃,弛豫1分钟后在25℃下的弹性模量为0.510MPa的丙烯酸聚合物材料。

[0178] 在阅读所有这些示例时,可以看出为了获得根据本发明的聚合物材料,聚合持续时间比现有技术中短得多,并且它是在没有放热峰的情况下完成的,因此没有失控的风险。

[0179] 为了证明由肉桂醇给予根据本发明的材料的令人惊讶且特别有利的性能,该性能关于其在使用温度下适于变形而不会断裂,下表显示了用于生产人工晶状体的不同丙烯酸聚合物材料的组成和弹性模量E,以MPa表示,并且在25℃的温度下在60秒后测量。

[0180]

测试配方的编号	组成 (重量百分比)								25°C下 60 s 后的弹性模量 E, 以 MPa 计
	2PEA	4PEA	4HBA	HEMA	TDIA	TDIMA	CA	硫醇	
1	77.6	6.0	9.7	4.0	0.6	2.0	0.1		0.814
2	77.2	6.0	9.7	4.0	0.6	2.0	0.5		0.658

[0181]

3	76.7	6.0	9.7	4.0	0.6	2.0	1.0		0.561
4	74.7	6.0	9.7	4.0	0.6	2.0	3.0		0.460
5	72.7	6.0	9.7	4.0	0.6	2.0	5.0		0.348
6	77.7	6.0	9.7	4.0	0.6	2.0		0.1	0.819
7	77.7	6.0	9.7	4.0	0.6	2.0			≈ 0.90*

[0182] 配方1至5对应于在其组成中包含肉桂醇(CA)的根据本发明的材料。

[0183] 配方6对应于不包含肉桂醇的配方,但是其中根据现有技术已将硫醇型转移剂加入到单体混合物中。

[0184] 配方7对应于不包含肉桂醇或硫醇的参考材料。

[0185] 表中使用的缩写具有以下含义:

[0186] 2PEA:2-苯氧基-乙基丙烯酸酯

[0187] 4PEA:2-苯氧基-(2-乙氧基)₄丙烯酸酯

[0188] 4HBA:4-羟基-丁基丙烯酸酯

[0189] HEMA:羟基-乙基-甲基丙烯酸酯

[0190] TDIA:四甘醇二丙烯酸酯

[0191] TDIMA:四甘醇二甲基丙烯酸酯

[0192] CA:肉桂醇

[0193] *:研究中被拒绝的材料,因为它有许多裂纹并且不适用于生产人工晶状体。

[0194] 其弹性模量不能精确测量。

[0195] 为了能够评估肉桂醇对所得到的材料的弹性的影响,不同的测试配方具有非常相似的组成。除了肉桂醇和2PEA之外,单体的相对比例是相同的,其相应地变化以将单体总量调节至100%。6号配方除了单体之外还包含硫醇。

[0196] 当观察表格时,可以看出肉桂醇的量增加的越多,所获得的材料的弹性模量降低的越多,同时交联速率也保持不变(使用的TDIA和TDIMA的量相同)。

[0197] 因此,在丙烯酸介质中添加肉桂醇确实可以改善、调节或调整所获得的聚合物材料的弹性,而不必降低交联剂水平。

[0198] 对于配方1,该效果类似于配方6中使用硫醇型转移剂所获得的效果。在所有其他测试配方2至5中它甚至更大。

[0199] 还可以看出,相对于配方7,添加肉桂醇相当大地改善了这种情况。事实上,参考不包含肉桂醇或硫醇的配方7,得到了非常脆的产品,这种产品不能承受在选定条件下与聚合有关的体积收缩引起的应力,并且在其中形成许多裂纹,使其不适合于目标应用。

[0200] 显然,本发明不限于上述的和在各个附图中示出的优选实施例,本领域技术人员能够进行许多修改并想象其它实施例,而不超出所附权利要求中限定的本发明的框架和范围。

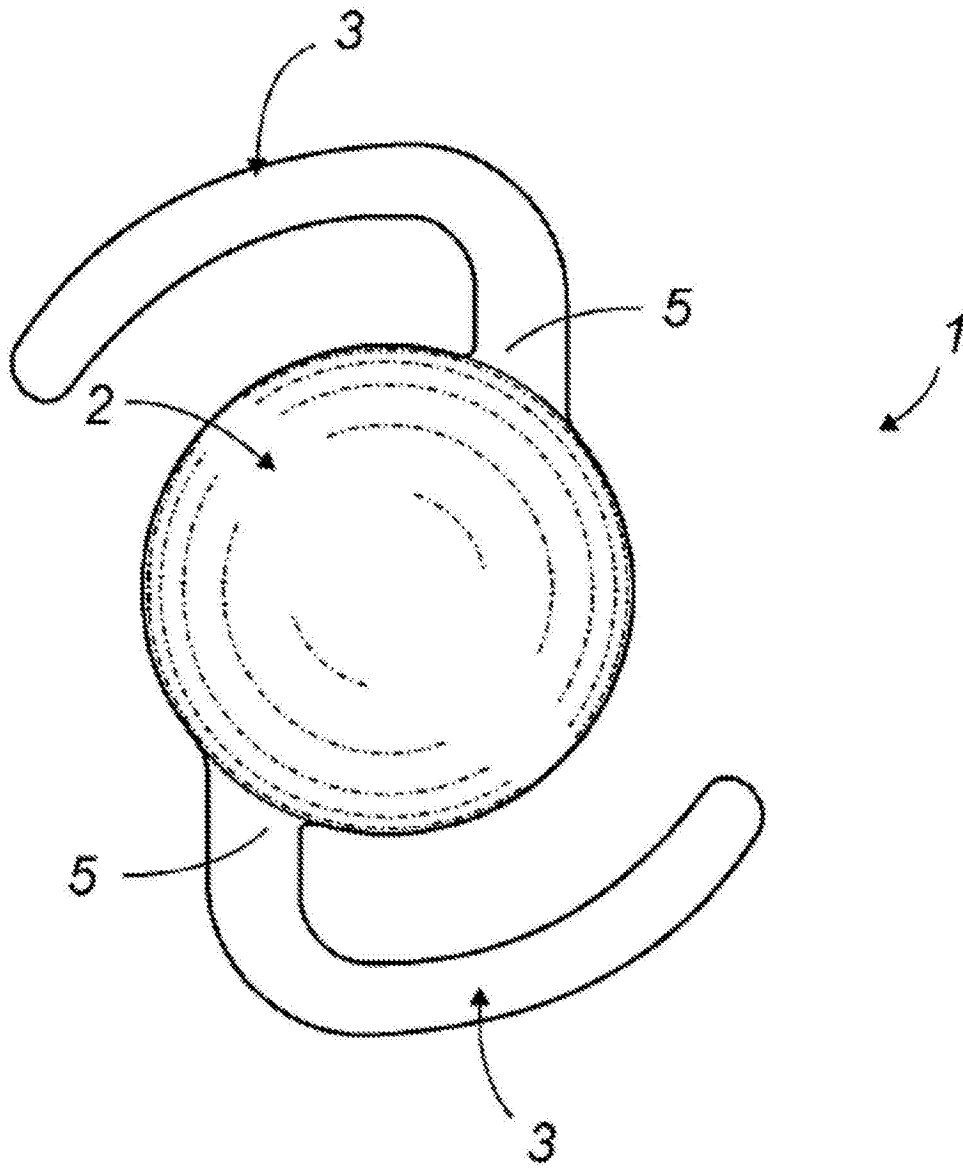


图1

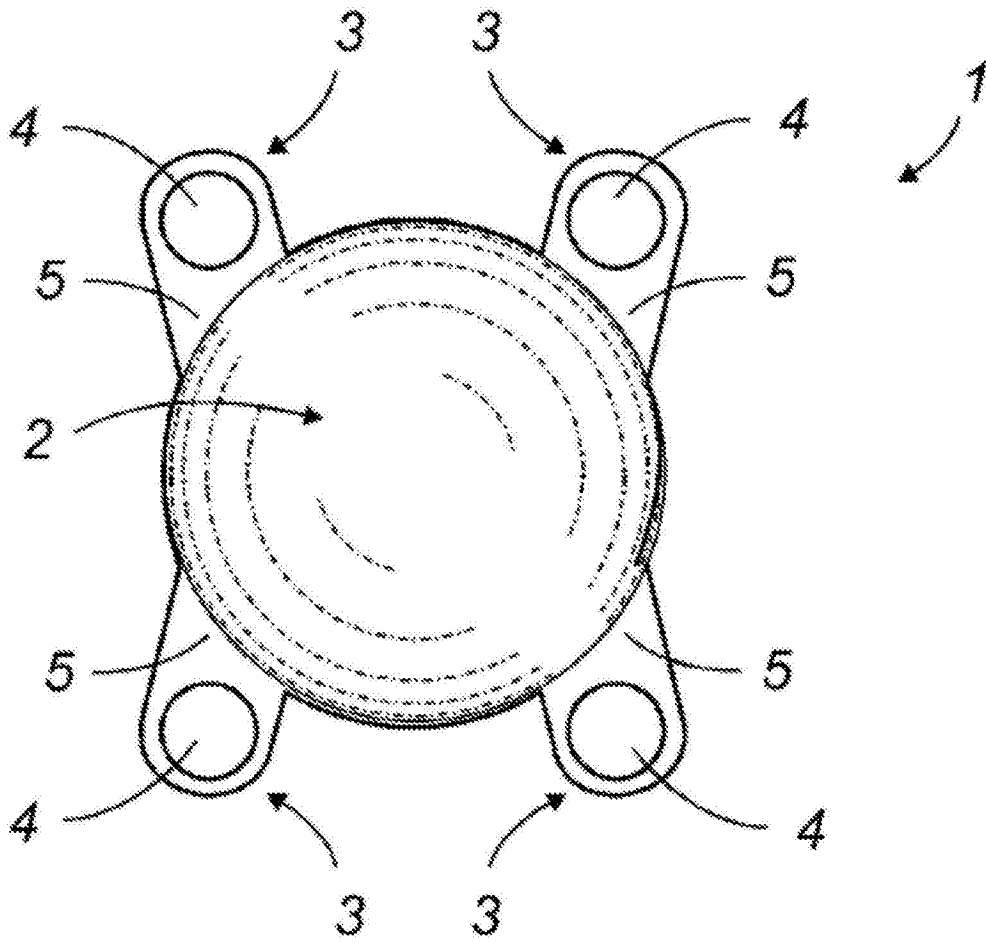


图2