



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113316727 A

(43) 申请公布日 2021.08.27

(21) 申请号 201980081375.6

J·M·麦克唐纳 K·P·肯皮宁

(22) 申请日 2019.12.10

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

(30) 优先权数据

代理人 伍志健 林明校

2018904686 2018.12.10 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.06.08

G02B 1/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

G02C 7/04 (2006.01)

PCT/AU2019/051356 2019.12.10

A61F 2/16 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C08K 5/132 (2006.01)

W02020/118361 EN 2020.06.18

C08K 5/3475 (2006.01)

(71) 申请人 株式会社实瞳

C07D 249/18 (2006.01)

地址 日本东京都文京区本乡二丁目40番2
号

C07C 49/786 (2006.01)

C08F 220/20 (2006.01)

C08F 220/36 (2006.01)

C08F 220/38 (2006.01)

C08F 220/58 (2006.01)

(72) 发明人 佐藤隆郎 山崎佳子

J·S·巴苏基 T·C·休斯

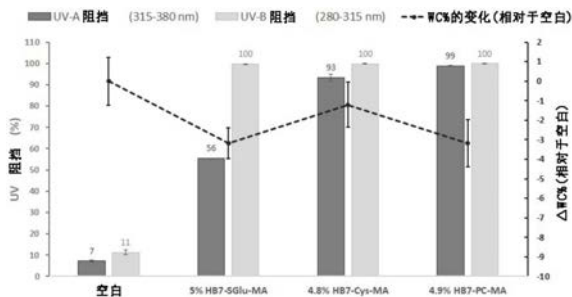
权利要求书4页 说明书44页 附图5页

(54) 发明名称

UV吸收眼用透镜

(57) 摘要

公开了具有UV吸收性能的眼用透镜。该眼用透镜包含水凝胶聚合物,该水凝胶聚合物包含衍生自式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基:U-L-Py(I),其中:U是UV吸收部分;L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基;且Py是烯属不饱和可聚合部分。



1. 一种包含水凝胶聚合物的眼用透镜,所述水凝胶聚合物包含衍生自式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基:



其中:

U是UV吸收部分;

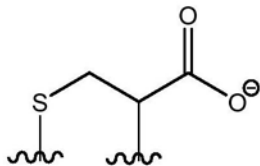
L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基;且

Py是烯属不饱和可聚合部分。

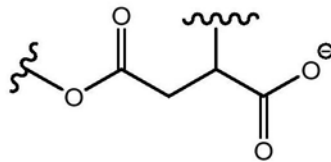
2. 根据权利要求1所述的眼用透镜,其中所述连接基(L)包含至少4个碳原子。

3. 根据权利要求1或2所述的眼用透镜,其中所述连接基(L)包含选自羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、膦酸盐、铵盐及其组合的部分。

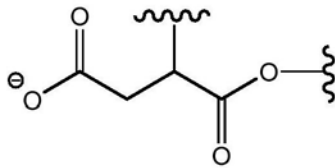
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的眼用透镜,其中所述连接基(L)包含选自式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)和(IIe)的部分:



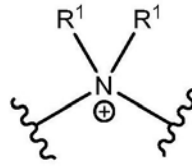
(IIa)



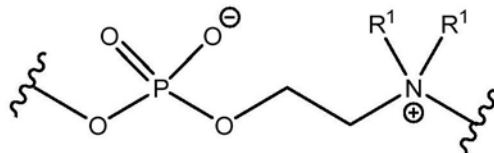
(IIb)



(IIc)



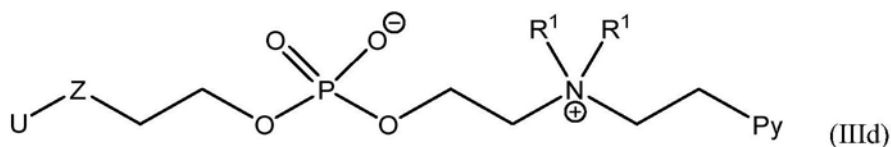
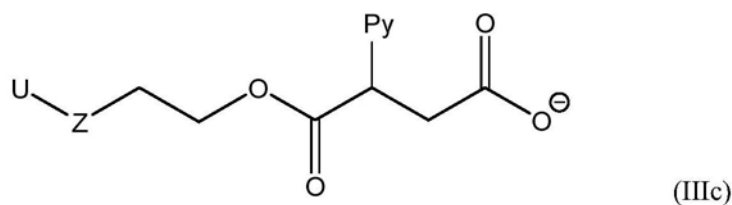
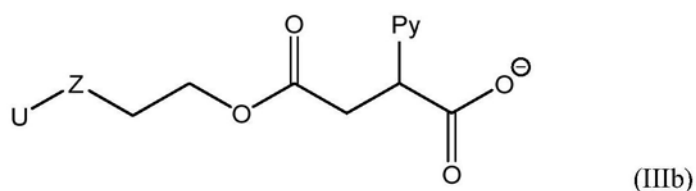
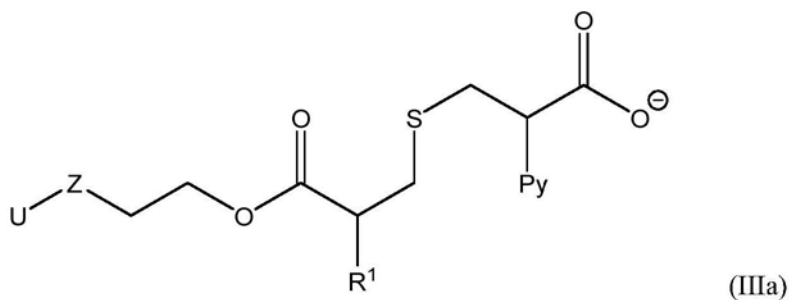
(IId)



(IIe)

其中 R^1 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_4 烷基,并且 \sim 表示所述式(I)的可聚合UV吸收剂的其余部分。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的眼用透镜,其中所述连接基(L)具有选自式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的结构:



其中：

R¹在每次出现时独立地选自H和C₁-C₄烷基；

Z不存在或是杂原子；

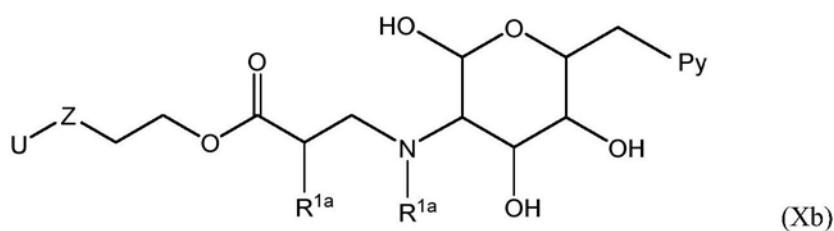
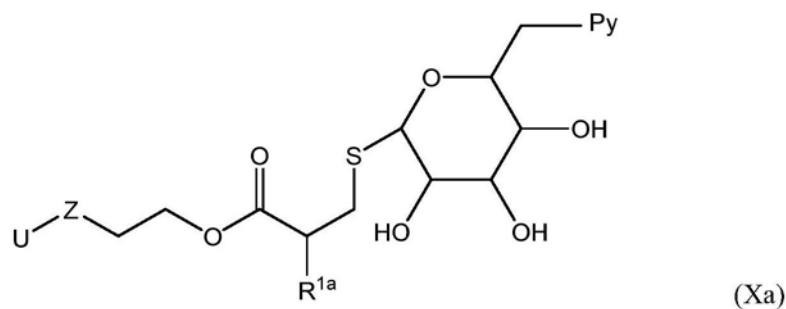
U是UV吸收部分；且

Py是烯属不饱和可聚合部分。

6. 根据权利要求1或2所述的眼用透镜，其中所述连接基(L)包含选自呋喃糖、吡喃糖和氨基糖部分的糖部分。

7. 根据权利要求6所述的眼用透镜，其中所述连接基(L)包含吡喃葡萄糖或氨基葡萄糖部分。

8. 根据权利要求6或7所述的眼用透镜，其中所述连接基(L)具有选自式(Xa)和(Xb)的结构：



其中在式 (Xa) 和 (Xb) 中：

R^{1a} 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_4 烷基；

Z不存在或是杂原子；

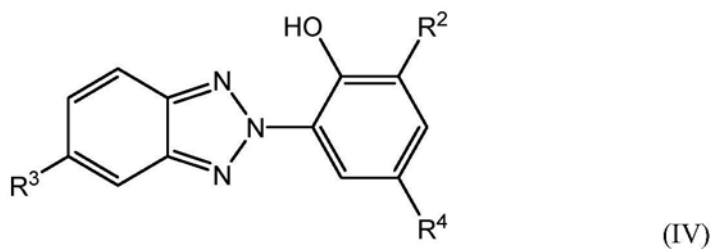
U是UV吸收部分；且

Py是烯属不饱和可聚合部分。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的眼用透镜，其中所述UV吸收部分 (U) 吸收UV-A和UV-B范围内的辐射。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的眼用透镜，其中所述UV吸收部分 (U) 为苯并三唑或二苯甲酮部分。

11. 根据权利要求10所述的眼用透镜，其中所述UV吸收部分 (U) 具有式 (IV) 的结构：



其中

R^2 选自基团H和 C_1-C_5 烷基；

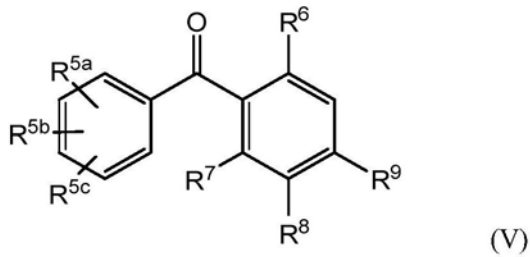
R^3 或 R^4 表示与所述连接基 (L) 的连接点，

并且其中：

如果 R^3 是与所述连接基 (L) 的连接点，则 R^4 选自H、烷基和烷氧基；或

如果 R^4 是与所述连接基 (L) 的连接点，则 R^3 选自H、卤素、 CF_3 。

12. 根据权利要求10所述的眼用透镜，其中所述UV吸收部分 (U) 具有式 (V) 的结构：



其中

R^{5a} , R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自自由H、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羧酸盐、磺酸盐、 C_6 - C_{10} 芳基和取代的芳基组成的组；

R^6 和 R^7 各自独立地选自H和OH,条件是 R^6 和 R^7 不相同；

R^8 选自H和磺酸盐；并且

R^9 是与所述连接基(L)的连接点。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的眼用透镜,其中所述烯属不饱和可聚合部分(Py)包含选自烯丙基、乙烯基、丙烯酰基、甲基丙烯酰基和苯乙烯基的可聚合官能团。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的眼用透镜,其中所述水凝胶聚合物包含衍生自至少两种不同的可聚合UV吸收剂的聚合残基,其中至少一种所述可聚合UV吸收剂具有式(I)。

15. 根据权利要求14所述的眼用透镜,其中所述水凝胶聚合物包含基于单体单元的总重量为约0.1至约10wt%的衍生自所述可聚合UV吸收剂的聚合残基。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的眼用透镜,其中除了衍生自所述式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基之外,所述水凝胶聚合物包含衍生自选自自由丙烯酰基单体、甲基丙烯酰基单体及其组合组成的组的烯属不饱和单体的聚合残基。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的眼用透镜,其中所述水凝胶聚合物包含衍生自烯属不饱和和交联剂的聚合残基。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的眼用透镜,其为接触透镜或眼内透镜。

UV吸收眼用透镜

技术领域

[0001] 本发明涉及UV吸收眼用透镜。具体地,本发明涉及包含水凝胶聚合物的UV吸收眼用透镜,所述水凝胶聚合物由能够阻挡UV辐射的可聚合亲水性非聚亚烷基二醇UV吸收剂形成。

背景技术

[0002] 眼用透镜如接触透镜和眼内透镜是置于眼睛中或眼睛上以解决特定视力缺陷的眼科装置。

[0003] 具体地,接触透镜是放置在角膜上以矫正视力的薄形膜。接触透镜可由硬或软材料制成,后一种形式是更普遍的选择。接触透镜的舒适性(即,柔软性、润湿性)和安全性(即,增加的透氧性)的改进已经导致其比眼镜更多地被采用。眼内透镜(IOL)是设计用于植入眼睛内部的人工透镜替代物,以在白内障手术期间摘除眼睛的天然晶状体时替代它。

[0004] 接触透镜可以根据其含水量及其透氧度被大致分类。仍可获得的最初开发的接触透镜是基于(甲基)丙烯酸酯的水凝胶型透镜。那些透镜通常具有低透氧性透镜,并且是刚性的或软的形式。刚性透镜具有相对低的含水量并保持其自身形状不受支撑,并且由透明的光学级聚合物例如聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)或乙酸丁酸纤维素(CAB)制成。软透镜通常更亲水,具有更高的含水量,并且可以使用亲水单体如甲基丙烯酸2-羟乙酯(HEMA)制成。

[0005] 基于硅酮的水凝胶透镜在20世纪90年代开发。那些透镜通常表现出高透氧性和低含水量。基于硅酮的水凝胶透镜可包括聚硅氧烷(硅酮树脂)、含氟聚合物和含氟硅氧烷。由于硅酮水凝胶允许增加角膜的氧合作用,因此可以安全且过夜地佩戴,并且很大程度上消除缺氧,无论是每天佩戴还是过夜佩戴。目前,基于硅酮的水凝胶透镜占有所有处方透镜的一半以上。

[0006] 虽然硅酮水凝胶可提供更大的透氧性,但由于掺入了各种硅氧烷组分,其通常比其非硅酮水凝胶对应物具有更强的疏水性。因此,仍然有意外不适和干燥的报道,并且在一些情况下,由于暴露于硅酮,导致大量表面沉积物,以及接触透镜诱导的乳头状结膜炎(CLPC)、结膜炎症和角膜染色。然而,在日常一次性透镜的佩戴者中,仍然需要基于HEMA水凝胶和硅酮水凝胶的接触透镜。基于水凝胶的透镜由于与基于硅酮的透镜相比具有更大的稳定性,因此还继续可用作眼内透镜。

[0007] 响应于对由UV射线引起的损害的认识的提高,已经开发了为眼睛提供一些抗UV光保护的眼用透镜。急性和慢性UV暴露均可导致角膜损伤和疾病如白内障、光性角膜炎和年龄相关性黄斑变性(AMD)。最初掺入眼用透镜中的UV吸收剂是数十年来用于稳定日用聚合物以抵抗UV辐射的降解作用的化合物。此类化合物通常简单地通过将其与基础聚合物共混而掺入透镜中。

[0008] 用于接触透镜的一些公知的UV吸收化合物属于例如苯并三唑、二苯甲酮和三嗪类的类别。每一类别具有其自身的UV吸收特性。例如,二苯甲酮和三嗪类型比苯并三唑类型倾向于在短波长UV-B区域更强烈地吸收。甲基丙烯酸2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯

基]乙酯或HB7 (CAS:96478-09-0) 被广泛用作接触透镜工业中的可聚合UV吸收剂。

[0009] 然而,仅与基础聚合物共混的UV吸收剂的应用带来的问题是吸收剂可在使用期间从聚合物中浸出。因此,通常优选可共价键合到基础聚合物的可聚合的UV吸收剂。

[0010] 已经描述了许多可聚合的UV吸收化合物。例如,US 5,637,726中描述了一类新的可用于软性接触透镜的苯乙烯苯并三唑。在JP2002521705、W02006/096422、US7915322、US7803359、US8043607、CN103374097和EP1077952中也描述了含有可聚合基团的苯并三唑型UV吸收剂的其他衍生物。例如,W02006/096422描述了具有2-[3'-叔丁基-5'-(甲基丙烯酸酰氧基丙基)-2'-羟基苯基]-5-氯苯并三唑UV吸收单体的高分子量亲水性聚合物的制备。

[0011] 包含UV吸收剂的接触透镜可以根据其提供的UV保护水平分类为I类或II类透镜。美国国家标准协会(ANSI)将阻挡90%UVR-A和99%UVR-B的接触透镜分类为I类,而将阻挡70%UVR-A和95%UVR-B的接触透镜分类为II类。国际标准组织(ISO)将阻挡>90%UVR-A和>99%UVR-B的接触透镜分类为I类,而将阻挡>50%UVR-A和>95%UVR-B的接触透镜分类为II类。

[0012] 然而,制造I类和II类基于水凝胶的接触透镜存在一些挑战。一个问题是许多UV吸收剂是疏水性的。因此,其与水凝胶形成单体的相容性有限,这使得难以合成满足选定的UV阻挡标准的UV吸收水凝胶眼用透镜。在水凝胶聚合物中使用UV吸收剂也可损害水凝胶的性质如含水量和光学透明度。在一些情况下,UV吸收剂也可能不利地影响水凝胶的耐久性和柔性及其对灭菌方案的稳定性。此外,当使用苯并三唑时,透镜可能需要高浓度的UV吸收化合物以满足目标UV阻挡标准。这又可能导致透镜在UVA范围的上限吸收大量的光并进入可见光范围,导致透镜中不希望的淡黄色色调。如果在透镜中使用大量的UV吸收剂,则还可能导致在使用过程中过量的UV吸收化合物浸出到眼睛中的风险。

[0013] Hung等人在美国专利号4,963,160中提出了通过将具有不同UV吸收光谱的两种不同UV吸收组分结合到三嗪衍生物上,然后将其作为涂层施加到聚合物接触透镜上来解决这些问题中的一些的方案。

[0014] 在现有文献中还描述了UV吸收剂,其包括UV吸收化合物的组合,例如对氨基苯甲酸和苯并三唑或对氨基苯甲酸和二苯甲酮。然而,这些UV吸收剂在眼用透镜中的使用具有某些限制,因为UV吸收化合物只能以一比一(1:1)的摩尔比使用,使得透镜的UV吸收光谱不能优化。

[0015] W02009/021097描述了一种用于含硅酮的接触透镜的新型UV吸收剂,其特别用于眼内透镜,声称具有吸收UV和蓝光的能力,这在IOL中是有用的特性。

[0016] CN 103374097中描述了用于包含在水凝胶材料中的带有通过聚乙二醇(PEG)连接基连接到可聚合基团如甲基丙烯酸酯上的UV吸收部分的单体。然而,在一些情况下,用含PEG的UV吸收单体形成的含有水凝胶的透镜的含水量和UV阻挡性能可低于可接受的工业标准。

[0017] 本发明寻求改善或克服现有技术的一个或更多个问题,并提供可有效吸收UV辐射同时至少满足水凝胶材料的可接受规格的含UV吸收水凝胶的眼用透镜。

[0018] 本说明书中对文档、动作、材料、装置、制品等的讨论仅仅是为了提供本发明的上下文。没有暗示或表示任何或所有这些内容形成现有技术基础的一部分或是与本发明相关的领域中的公知常识,因为它存在于本申请的每个权利要求的优先权日之前。

发明内容

[0019] 本发明一般地涉及用于眼睛上或眼睛中的UV吸收眼用透镜。本发明寻求提供含有水凝胶的眼用透镜,其具有有效的UV阻挡能力,同时保持水凝胶材料的可接受的特性。

[0020] 在第一方面,本发明提供了一种包含水凝胶聚合物的眼用透镜,所述水凝胶聚合物包含衍生自式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基:

[0021] U-L-Py (I)

[0022] 其中:

[0023] U是UV吸收部分;

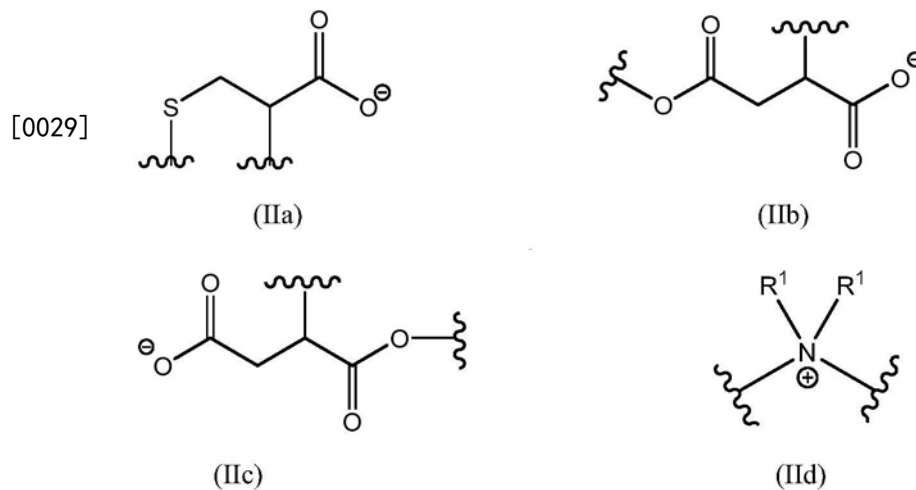
[0024] L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基;并且

[0025] Py是烯属不饱和可聚合部分。

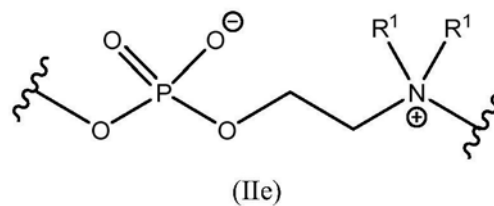
[0026] 在根据第一方面的眼用透镜的一个实施方案中,亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含至少4个碳原子。

[0027] 在根据第一方面的眼用透镜的一个实施方案中,亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含选自羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、膦酸盐、铵盐及其组合的部分。

[0028] 在根据第一方面的眼用透镜的一个实施方案中,亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含选自式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)和(IIe)的部分:

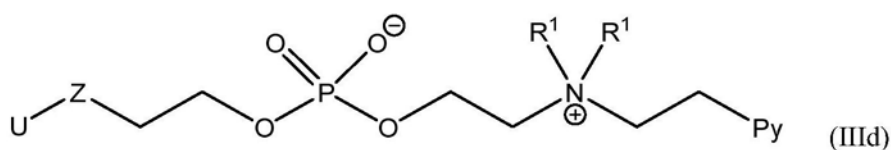
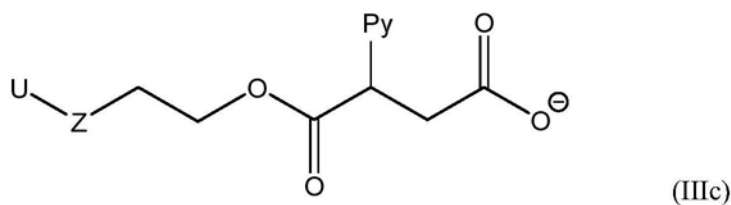
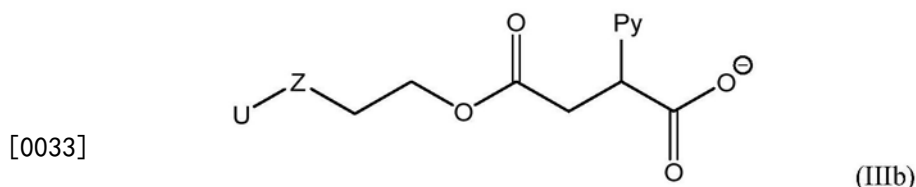
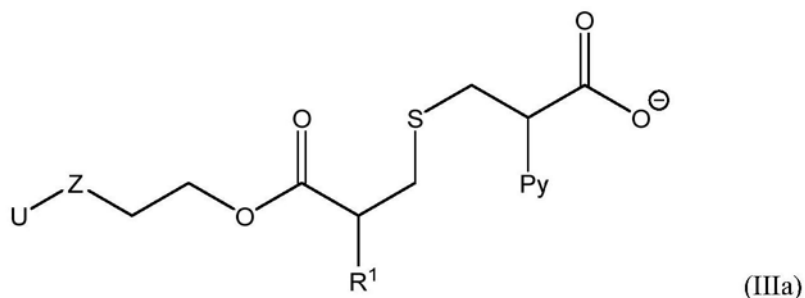


[0030]



[0031] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_4 烷基(优选甲基),并且 \sim 表示式(I)的可聚合UV吸收剂的其余部分。

[0032] 在根据第一方面的眼用透镜的一个实施方案中,亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)具有选自式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的结构:



[0034] 其中：

[0035] R^1 在每次出现时独立地选自H和 C_1 - C_4 烷基(优选甲基)；

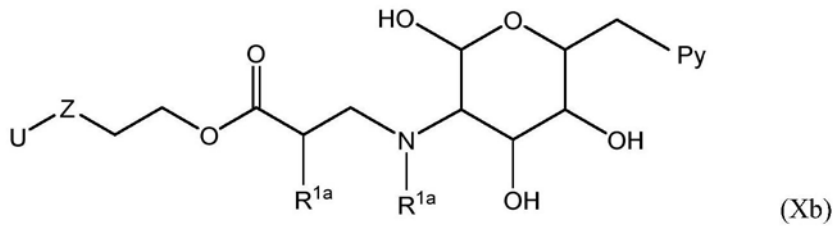
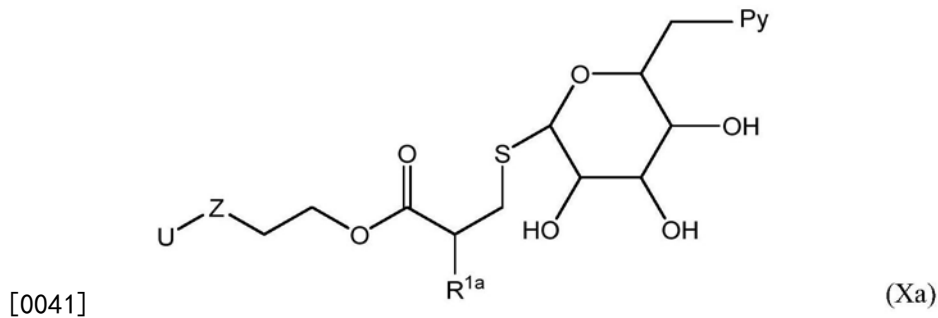
[0036] Z不存在或是杂原子(优选O)；

[0037] U是UV吸收部分；且

[0038] Py是烯属不饱和和可聚合部分。

[0039] 在根据第一方面的眼用透镜的另一个实施方案中，亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含糖部分。糖部分可以是环状或非环状形式。在一个实施方案中，L包含选自呋喃糖、吡喃糖和氨基糖部分的环状糖部分。在一个具体实施方案中，亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含吡喃葡萄糖或氨基葡萄糖部分。

[0040] 在根据第一方面的眼用透镜的一个实施方案中，亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)具有选自式(Xa)和(Xb)的结构：



[0042] 其中在式 (Xa) 和 (Xb) 中：

[0043] R^{1a} 在每次出现时独立地选自 H 和 C_1 - C_4 烷基；

[0044] Z 不存在或是杂原子 (优选 O)；

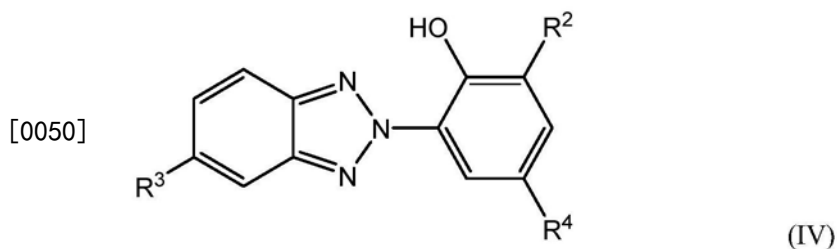
[0045] U 是 UV 吸收部分；并且

[0046] Py 是烯属不饱和可聚合部分。

[0047] 在根据第一方面的眼用透镜的实施方案中，可聚合 UV 吸收剂的 UV 吸收部分能够吸收 UV-A 和/或 UV-B 范围内的辐射。

[0048] 在第一方面的眼用透镜的一些具体实施方案中，可聚合 UV 吸收剂的 UV 吸收部分 (U) 为苯并三唑或二苯甲酮部分。

[0049] 在根据第一方面的眼用透镜的一个实施方案中，可聚合 UV 吸收剂的 UV 吸收部分 (U) 具有式 (IV) 的结构：



[0051] 其中

[0052] R^2 选自 H 和 C_1 - C_5 烷基；

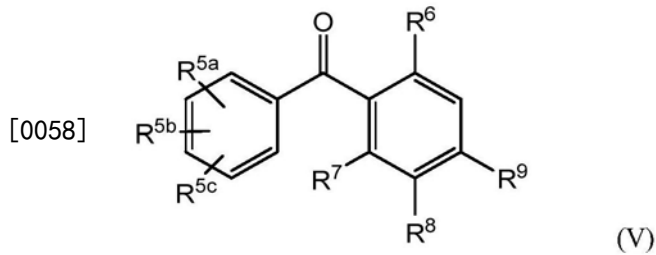
[0053] R^3 或 R^4 表示与连接基 (L) 的连接点，

[0054] 并且其中：

[0055] 如果 R^3 是与连接基 (L) 的连接点，则 R^4 选自 H、烷基和烷氧基；并且

[0056] 如果 R^4 是与连接基 (L) 的连接点，则 R^3 选自 H、卤素 (优选氯) 和 CF_3 。

[0057] 在根据第一方面的眼用透镜的另一实施方案中，可聚合 UV 吸收剂的 UV 吸收部分 (U) 具有式 (V) 的结构：



[0059] 其中

[0060] R^{5a} , R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自H、卤素、羟基、羧酸盐、磺酸盐、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基和取代的芳基；

[0061] R^6 和 R^7 各自独立地选自H和OH,条件是 R^6 和 R^7 不相同；

[0062] R^8 选自H和磺酸盐；并且

[0063] R^9 是与连接基(L)的连接点。

[0064] 在根据第一方面的眼用透镜的一些实施方案中,可聚合UV吸收剂包含选自烯丙基、乙烯基、丙烯酰基、甲基丙烯酰基和苯乙烯基的烯属不饱和可聚合部分。

[0065] 在根据第一方面的眼用透镜的一些实施方案中,水凝胶聚合物包含衍生自至少两种不同的可聚合UV吸收剂的聚合残基,其中至少一种可聚合UV吸收剂具有式(I)。

[0066] 在根据第一方面的眼用透镜的一些实施方案中,水凝胶聚合物包含基于聚合物中单体单元的总重量为约1.0至约10wt%的衍生自两种或更多种可聚合UV吸收剂的聚合残基,其中至少一种UV吸收剂为式(I)的可聚合UV吸收剂。

[0067] 在根据第一方面的眼用透镜的一些实施方案中,水凝胶聚合物包含衍生自选自丙烯酰基单体、甲基丙烯酰基单体及其组合的至少一种烯属不饱和单体的聚合残基。

[0068] 在根据第一方面的眼用透镜的一些实施方案中,水凝胶聚合物包含衍生自烯属不饱和交联剂的聚合残基。

[0069] 根据本发明的眼用透镜可以是接触透镜或眼内透镜。

[0070] 在整个说明书和随后的权利要求书中,除非上下文另有要求,否则词语“包含(comprise)”和诸如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”的变体将理解为暗示包括所述整数或步骤或整数或步骤组,但不排除任何其他整数或步骤或整数或步骤组。

附图说明

[0071] 现在将参考以下非限制性附图描述本发明的实施方案,其中:

[0072] 图1是示出与没有UV吸收剂的空白水凝胶样品相比,用具有包含糖、阴离子或两性离子部分和羟苯基-苯并三唑UV吸收部分的连接基的可聚合UV吸收剂形成的水凝胶样品的UV阻挡性能和含水量变化(相对于空白的 $\Delta WC\%$)结果的图表。

[0073] 图2是示出与没有UV吸收剂的空白水凝胶样品相比,用具有包含阴离子或两性离子部分和二苯甲酮UV吸收部分的连接基的可聚合UV吸收剂形成的水凝胶样品的UV阻挡性能和含水量变化(相对于空白的 $\Delta WC\%$)结果的图表。

[0074] 图3是示出用可聚合UV吸收剂形成的水凝胶样品的平均可见光(400-500nm)透射率变化(相对于空白的 $\Delta T\%$)结果的图表,所述可聚合UV吸收剂具有包含糖、阴离子或两性离子连接基和任一种UV吸收部分(羟苯基-苯并三唑HB7或二苯甲酮BP15)的连接基。

[0075] 图4是示出在不同浓度下用具有阴离子连接基的可聚合UV吸收剂(HB7-Cys-MA)和与另一种UV吸收剂(HB7或BP15-Cys-MA)混合制备的水凝胶样品的UV阻挡性能和含水量变化(相对于空白的 $\Delta WC\%$)结果的图表。

[0076] 图5是示出相对于没有UV吸收剂的空白样品,在不同浓度下用具有阴离子连接基的可聚合UV吸收剂(HB7-Cys-MA)和与另一种UV吸收剂(HB7或BP15-Cys-MA)混合制备的水凝胶样品的平均可见光(400-500nm)透射率变化(相对于空白的 $\Delta T\%$)的图表。

[0077] 图6是示出在不同浓度下用具有阴离子连接基的可聚合UV吸收剂(HB7-Cys-MA)制备的离子水凝胶样品的UV阻挡性能和含水量变化(相对于空白的 $\Delta WC\%$)结果的图表。

[0078] 图7是示出在浓度为1.0和2.0%下用具有阴离子连接基的可聚合UV吸收剂(HB7-Cys-MA)和浓度为0.0.5和1.0%的市售可聚合UV吸收剂(HB7)制备的离子水凝胶样品的UV阻挡性能和含水量变化(相对于空白的 $\Delta WC\%$)结果的图表。

[0079] 图8是示出与空白样品(无UV阻挡剂)相比,在甲基丙烯酸羟乙酯中在0.04mM浓度下的具有阴离子连接基的UV阻挡剂(HB7-Cys-MA、HBE-Glu-MA、HBA-Lys-MA)的透射率的图表。

[0080] 图9是示出用浓度与本发明中使用的那些浓度相当的工业上使用的UV吸收剂(HB7),HB7和另一种市售UV吸收剂(BP15)的混合物(都不具有亲水性非聚亚烷基二醇连接基)、含有PEG连接基的UV吸收剂(HB7-PEGMA和BP15-PEGMA),和含有阳离子连接基的UV吸收剂(HB7-DMAEMA)制备的比较水凝胶样品(非本发明)的UV阻挡性能和含水量变化(相对于空白的 $\Delta WC\%$)结果的图表。

[0081] 图10是示出用浓度与本发明中使用的那些浓度相当的工业上使用的UV吸收剂(HB7),另一种市售UV吸收剂(BP15)(都不具有亲水性非聚亚烷基二醇连接基)、含有PEG连接基的UV吸收剂(HB7-PEGMA和BP15-PEGMA)和含有阳离子连接基的UV吸收剂(HB7-DMAEMA)制备的水凝胶样品(非本发明)的平均可见光(400-500nm)透射率变化(相对于空白的 $\Delta T\%$)结果的图表。

具体实施方式

[0082] 如本文所用,单数形式“a”、“an”和“the”表示单数和复数,除非明确指出仅表示单数。

[0083] 术语“约”和一般范围的使用(无论是否被术语“约”限定)意指所理解的数字不限于本文阐述的确切数字,并且旨在指基本上在所引用范围内的范围,而不脱离本发明的范围。如本文所用,“约”将为本领域普通技术人员所理解并且将在其使用的上下文中在一定程度上变化。如果该术语的使用在其使用的上下文中对于本领域普通技术人员而言是不清楚的,则“约”将意指该特定术语的至多加或减10%。

[0084] 除非另外指出,否则本文提及的所有百分比(%)均为重量百分比(w/w或w/v)。

[0085] 除非另外指出,否则本文提及的聚合物分子量是数均分子量(M_n)。

[0086] 如本文所用,术语“亲水性”是指化合物、分子、基团或部分对水具有亲和力并且因此与水性介质相容并且可溶于水性介质中。优选的水性介质可以是水性溶剂(例如水或含水溶剂)或水溶液(例如缓冲盐溶液)。在一些实施方案中,亲水性化合物、分子、基团或部分在25°C下在水中的溶解度可为至少10g/100g水。

[0087] 本发明一般地涉及用于眼睛上或眼睛中的UV吸收眼用透镜,并且寻求提供含有水凝胶的眼用透镜,其具有有效的UV阻挡能力,同时保持水凝胶材料的可接受的特性。

[0088] 本发明涉及的眼用透镜是用于放置在受试者眼睛上或眼睛中的眼用透镜。眼用透镜的实例包括接触透镜、眼内透镜等。

[0089] 在一方面,本发明提供了一种包含水凝胶聚合物的眼用透镜,所述水凝胶聚合物包含衍生自式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基:

[0090] U-L-Py (I)

[0091] 其中:

[0092] U是UV吸收部分;

[0093] L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基;并且

[0094] Py是烯属不饱和可聚合部分。

[0095] 现已发现,式(I)的UV吸收剂可聚合以提供水凝胶,所述水凝胶表现出用于眼用透镜应用的有利性质。特别地,已经令人惊讶地和有利地发现包含衍生自这种UV吸收剂的水凝胶的眼用透镜表现出高含水量/保留力和UV吸收性能。不希望受理论限制,认为连接基(L)的形式对于实现此类性质起重要作用。

[0096] 水凝胶被认为是一类聚合物,其定义为被其聚合物基质内的水性液体溶胀并将其保留的能力。在其溶胀状态下,聚合物呈现为具有聚合物链的三维网络的凝胶,所述聚合物链通常交联以防止其溶解在水性液体中。水凝胶可包含多于一种聚合物如亲水性聚合物和硅酮聚合物的互穿网络,以提供硅酮水凝胶。由于其水性液体含量,水凝胶通常与生物环境相容并且可用于制造眼用透镜,例如接触透镜和眼内透镜,其旨在放置于受试者的眼睛上或眼睛中。

[0097] 为方便起见,水凝胶的网络聚合物组分在本文中也可称为“水凝胶聚合物”。

[0098] 水凝胶聚合物可通过使有效量的式(I)的可聚合UV吸收剂与至少一种合适的共聚单体聚合来制备。这导致式(I)的可聚合UV吸收剂作为聚合物中的聚合残基与至少一种共聚单体的共价掺入。共聚单体和作为水凝胶聚合物中的聚合残基的式(I)的UV吸收剂的掺入使得能够制备具有有效的UV吸收能力的眼用透镜。

[0099] 本文所述的水凝胶聚合物包含衍生自至少一种式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基。式(I)的UV吸收剂可单独使用或与至少一种其他可聚合UV吸收剂组合使用,以赋予眼用透镜UV吸收性能。本文描述了可与式(I)的UV吸收剂组合使用的其他可聚合UV吸收剂。

[0100] 式(I)的可聚合UV吸收剂为带有UV吸收部分的单体,所述UV吸收部分经由亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)连接至烯属不饱和可聚合部分。

[0101] 式(I)的连接基(L)是“非聚亚烷基二醇连接基”,是指其不包含衍生自或由聚亚烷基二醇(例如C₂-C₄-聚亚烷基二醇,例如聚乙二醇或聚丙二醇)组成的部分。例如,非聚亚烷基连接基不包含具有-(C₂H₄O)_n-、-(CH(CH₃)CH₂O)_n-或-(CH₂CH(CH₃)O)_n-结构的部分,其中n为2至10范围内的整数。

[0102] 亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)位于UV吸收剂的UV吸收部分(U)和烯属不饱和可聚合部分(Py)之间,并且用于将UV吸收部分和烯属不饱和可聚合部分彼此共价连接。

[0103] 重要的是式(I)的UV吸收剂中的非聚亚烷基二醇连接基(L)是亲水性的。认为亲水性连接基的存在可有助于改善UV吸收剂以及含有UV吸收剂的聚合物材料与水性环境的相

容性。常用的UV吸收剂是疏水性的,因此引入亲水性非聚亚烷基二醇连接基赋予水凝胶亲水性,使得基础水凝胶的期望性质(包括光学透明度和含水量)不会由于在水凝胶聚合物中掺入UV吸收剂而发生不可接受的变化。亲水特性还有助于确保可聚合UV吸收剂与用于形成水凝胶的其他组分充分相容。

[0104] 在一些实施方案中,非聚亚烷基二醇连接基的亲水性可以通过评估含有非聚亚烷基二醇连接基的UV吸收剂在水性液体如水或含水的溶液(例如水性单体溶液)中的溶解度来确定。例如,已经发现,在一些情况下,与市售UV吸收剂如甲基丙烯酸2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙酯(HB-7)和丙烯酸2-(4-苯甲酰基-3-羟基苯氧基)乙酯(BP15)(其不具有亲水性连接基并且通常被认为是疏水性的)相比,更大量的式(I)的UV吸收剂可以溶解在水性液体中。在水性液体中溶解更多量的式(I)的UV吸收剂的能力表明UV吸收剂的连接基部分是亲水性的并且能够影响分子的亲水性。

[0105] 水凝胶的聚合物组分包含式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基,其中L为包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)。

[0106] 不希望受理论限制,认为使用这样的连接基(L)有利于促进与水凝胶的其他组分(例如水凝胶的水性液体组分中的盐)或眼用透镜的静电相互作用。这进而认为有助于所得水凝胶吸引和/或保留水并进而增强水凝胶材料与眼环境的相容性。

[0107] 本领域技术人员将理解,阴离子部分将具有负电荷,且两性离子部分将呈现负电荷和正电荷。

[0108] 在本文中非聚亚烷基连接基的部分中的“正”或“负”电荷的提及是指该部分分别含有带正或负电荷的官能团。官能团当然最初可以处于中性状态,随后被转化为其带电状态。因此,带电部分可固有地携带电荷,或其能够例如通过添加或去除亲电试剂而转化成带电状态。

[0109] 在正电荷的情况下,官能团可以具有固有电荷,例如季铵官能团或部分,或官能团本身可以是中性的,但可以通过例如叔胺阳离子的pH依赖性形成或叔胺基团的季铵化而带电以形成阳离子。

[0110] 在负电荷的情况下,官能团可以例如包含提供负电荷的有机酸盐,或者官能团可以包含酸性部分,所述酸性部分可以是中性的,但是可以通过例如pH依赖性除去酸性质子而带电以形成阴离子。

[0111] 在一组实施方案中,亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含选自羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、膦酸盐和铵盐及其组合的带电部分。带电部分可以并且在一些实施方案中优选是亲水性连接基结构中较大带电基团的一部分。

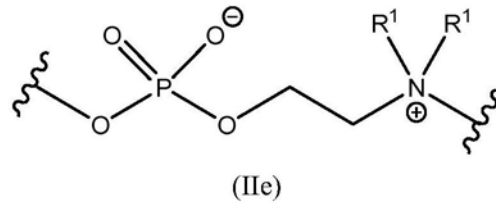
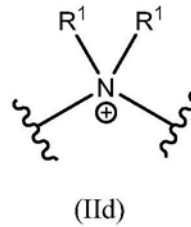
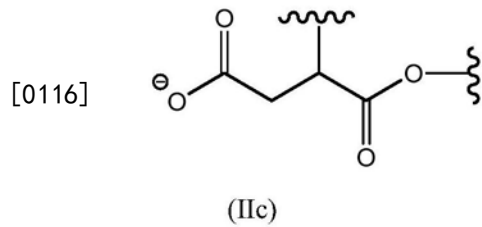
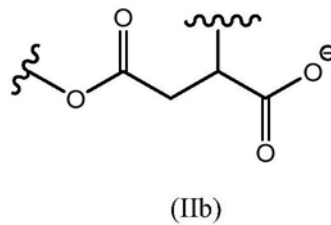
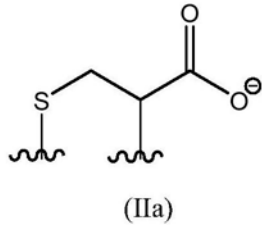
[0112] 在一组实施方案中,亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含阴离子部分。此类阴离子部分可选自羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐和膦酸盐部分。

[0113] 在另一组实施方案中,亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含两性离子部分。两性离子部分带有负电荷和正电荷,例如阳离子铵盐部分与阴离子羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐或膦酸盐部分的组合。示例性两性离子部分可以是羧基甜菜碱、磺基甜菜碱和磷酸胆碱部分。

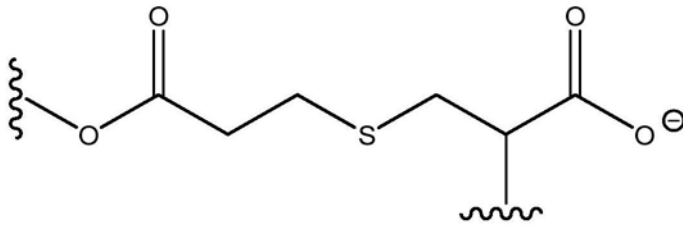
[0114] 在一组实施方案中,亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含至少4个碳原子。在一些实施方案中,非聚亚烷基二醇连接基包含至少5个、至少6个或至少7个碳原子。连接基可

优选为脂肪族部分,其可为直链或环状的。在一些实施方案中,可存在形成非聚亚烷基二醇连接基的结构的一部分的一个或多个杂原子。杂原子的实例包括氮(N)、氧(O)和硫(S)杂原子。不希望受理论限制,认为提供具有至少4个碳原子的连接基(L)使连接基与UV吸收部分之间的不利干扰最小化。通过提供具有至少4个碳原子的连接基,已发现可以使UV吸收部分的UV吸收性能最大化。

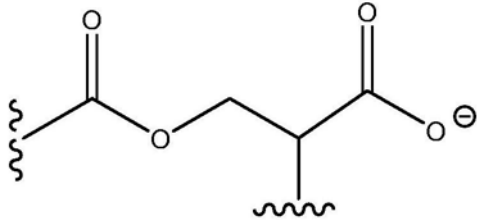
[0115] 在一些实施方案中,式(I)的可聚合UV吸收剂的亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)包含选自式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)和(IIe)的带电部分:



[0117] 式(I)的可聚合UV吸收剂的亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)还可包含选自式(IIf)、(IIg)、(IIh)和(IIi)的带电部分:

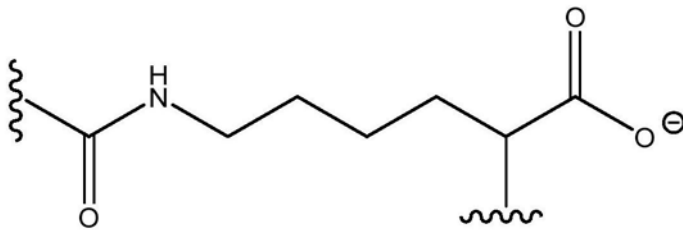


(II f)

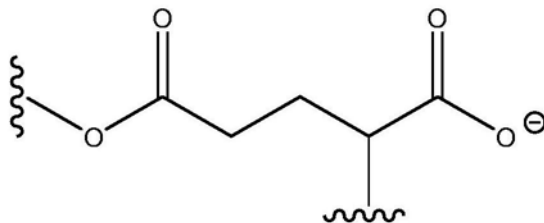


(II g)

[0118]



(II h)



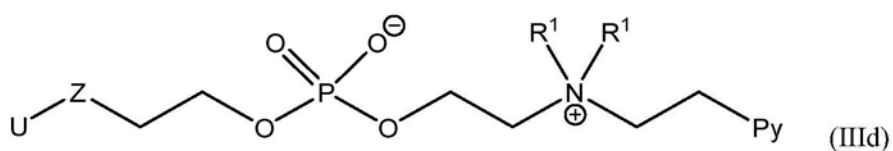
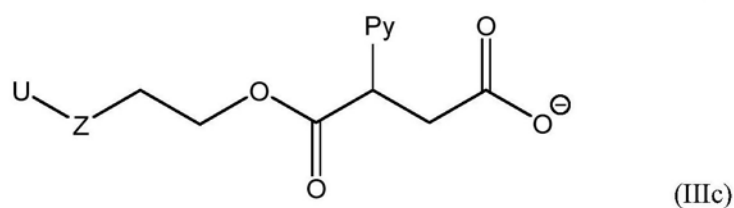
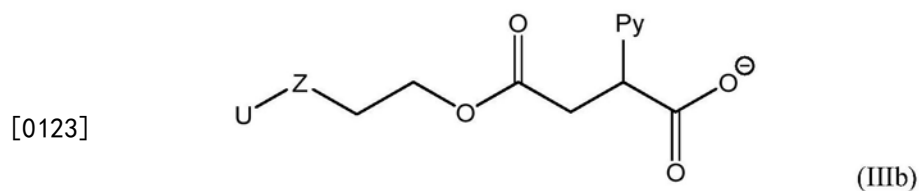
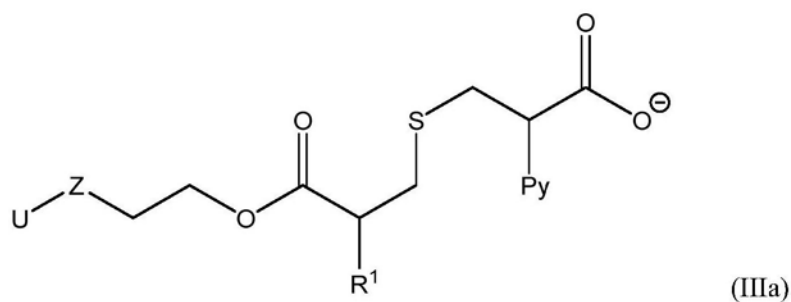
(II i)

[0119] 具体地,在上式的(II d)和(II e)中, R^1 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_4 烷基。优选的 C_1-C_4 烷基是甲基。 \sim 表示式(I)的可聚合UV吸收剂的剩余部分。

[0120] 诸如式(II a)、(II b)、(II c)、(II d)、(II e)、(II f)、(II g)、(II h)和(II i)中所示的那些的带电部分可衍生自合适的前体化合物,诸如氨基酸、胺(包括伯胺、仲胺或叔胺)和环状磷酸盐化合物。

[0121] 在一些实施方案中,带电部分可衍生自氨基酸。示例性氨基酸可以是半胱氨酸、天冬氨酸和赖氨酸。氨基酸可用于形成式(II a)、(II b)和(II c)的带电部分。

[0122] 在本发明的眼用透镜的特定实施方案中,水凝胶可具有包含可聚合UV吸收剂的聚合残基的聚合物组分,所述可聚合UV吸收剂包含具有选自式(III a)、(III b)、(III c)和(III d)的结构亲水性非聚亚烷基二醇连接基:



[0124] 其中：

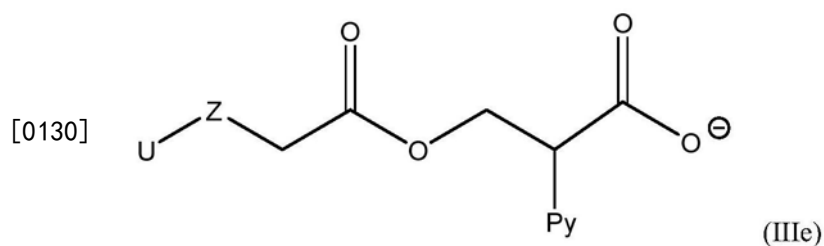
[0125] R^1 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_4 烷基；

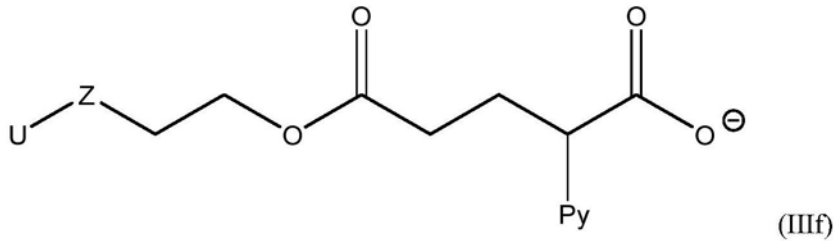
[0126] Z不存在或是杂原子；

[0127] U是UV吸收部分；并且

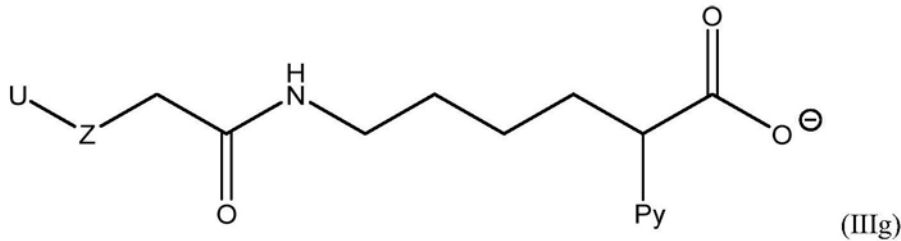
[0128] Py是烯属不饱和可聚合部分。

[0129] 水凝胶还可具有包含可聚合UV吸收剂的聚合残基的聚合物组分，所述可聚合UV吸收剂包含具有选自式(IIIe)、(IIIIf)和(IIIIg)的结构亲水性非聚亚烷基二醇连接基：





[0131]



[0132] 其中：

[0133] R^1 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_4 烷基；

[0134] Z不存在或是杂原子；

[0135] U是UV吸收部分；并且

[0136] Py是烯属不饱和和可聚合部分。

[0137] 如上式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)和(IIIg)所示，Z可以不存在或者可以是杂原子。可以选择Z基团的类型以适合用于将连接基(L)与UV吸收部分(U)连接的特定连接策略。

[0138] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)和(IIIg)的一些实施方案中，Z不存在。在这样的实施方案中，UV吸收部分(U)直接连接到式(IIIa)至(IIIg)中的酯的氧原子的 β 碳原子。

[0139] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)和(IIIg)的一些实施方案中，Z存在且为选自O、N、S和P组成的组的杂原子。在一个实施方案中，Z是氧(O)。

[0140] 在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)和(IIIg)的每一个中，基团 R^1 、Z、U和Py在每次出现时独立地选择。

[0141] 在一些实施方案中，在式(IIId)中，基团 R^1 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_4 烷基。 C_1-C_4 烷基的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。优选的 C_1-C_4 烷基是甲基。

[0142] 在一组实施方案中，可聚合UV吸收剂可优选包含式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的阴离子连接基。

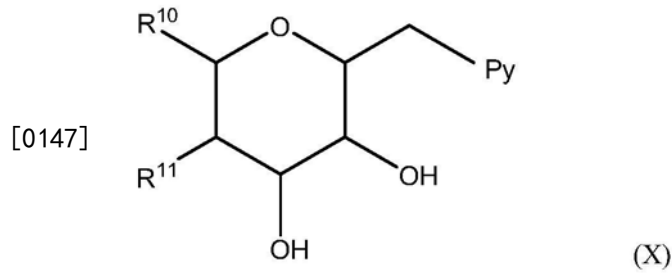
[0143] 在一组实施方案中，本发明的眼用透镜包含具有聚合物组分的水凝胶，所述聚合物组分包含式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基，其中L为含糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基。

[0144] 当亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)含糖部分时，此类部分可以呈直链(非环状)或环状形式。糖部分也可以是单糖或多糖，例如二糖。

[0145] 在一种形式中，亲水性非聚亚烷基二醇连接基包含环状糖部分，例如呋喃糖、吡喃糖或氨基糖部分。技术人员将理解呋喃糖、吡喃糖和氨基糖部分具有5元或6元环结构。在一个具体的实施方案中，亲水性非聚亚烷基二醇连接基可包含吡喃葡萄糖、吡喃半乳糖、吡喃

甘露糖或氨基葡萄糖部分。

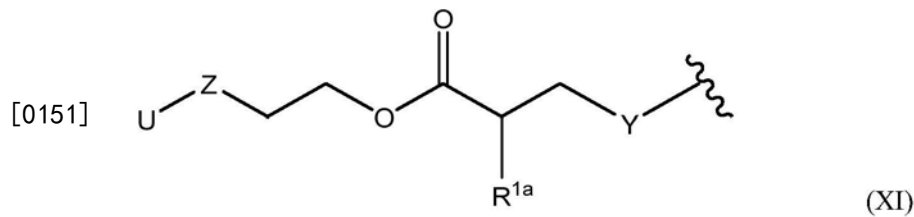
[0146] 在一些实施方案中,水凝胶的聚合物组分可包含可聚合UV吸收剂的聚合残基,所述可聚合UV吸收剂包含具有式(X)的部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基:




[0148] 其中:

[0149] Py是烯属不饱和可聚合部分;并且

[0150] R^{10} 和 R^{11} 选自OH和式(XI)的基团,条件是 R^{10} 和 R^{11} 中的一个为式(XI)的基团:



[0152] 其中在(XI)中:

[0153] 表示与6元环的连接点;

[0154] Y是杂原子;

[0155] R^{1a} 选自H和 C_1 - C_4 烷基;

[0156] Z不存在或是杂原子(优选O);

[0157] U是UV吸收部分。

[0158] 在式(X)的部分的一个实施方案中, R^{10} 为OH且 R^{11} 为基团(XI)。

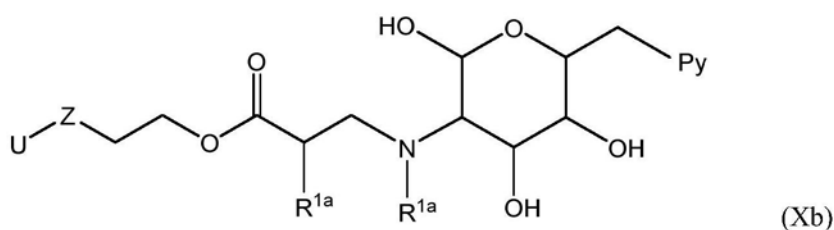
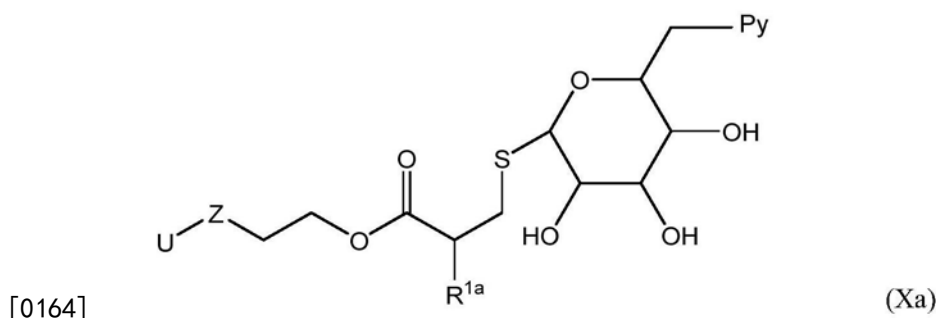
[0159] 在式(X)的部分的另一个实施方案中, R^{10} 是基团(XI)且 R^{11} 是OH。

[0160] 在式(XI)的基团中,Y可以是杂原子。在一个优选实施方案中,Y选自O、S和 NR^{1a} ,其中 R^{1a} 选自H和 C_1 - C_4 烷基。

[0161] 可选择用于本文所述基团的 C_1 - C_4 烷基的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0162] 对于式(X)和(XI),基团Z、U和Py如本文所定义。

[0163] 在一些具体实施方案中,水凝胶的聚合物组分可包含可聚合UV吸收剂的聚合残基,所述可聚合UV吸收剂包含具有式(Xa)或(Xb)的结构亲水性非聚亚烷基二醇连接基:



[0165] 其中在式 (Xa) 和 (Xb) 中：

[0166] R^{1a} 在每次出现时独立地选自 H 和 C_1 - C_4 烷基；

[0167] Z 不存在或是杂原子 (优选 O)；

[0168] U 是 UV 吸收部分；并且

[0169] Py 是烯属不饱和可聚合部分。

[0170] 如式 (X)、(Xa) 和 (Xb) 所示，Z 可以不存在或它可以是杂原子。可以选择 Z 基团的类型以适合用于将连接基 (L) 与 UV 吸收部分 (U) 连接的特定连接策略。

[0171] 在式 (X)、(Xa) 和 (Xb) 的连接基的一些实施方案中，Z 不存在。在这样的实施方案中，UV 吸收部分 (U) 直接连接到式 (Xa) 和 (Xb) 中的酯的氧原子的 β 碳原子。

[0172] 在式 (X)、(Xa) 和 (Xb) 的连接基的一些实施方案中，Z 存在且为选自由 O、N、S 和 P 组成的组的杂原子。在一个实施方案中，Z 是氧 (O)。

[0173] 在式 (X)、(Xa) 和 (Xb) 的连接基的一些实施方案中， R^{1a} 可为 C_1 - C_4 烷基。示例性 C_1 - C_4 烷基可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。优选的 C_1 - C_4 烷基是甲基。当存在多于一个 R^{1a} 时，每个 R^{1a} 基团可以在每次出现时独立地选择。

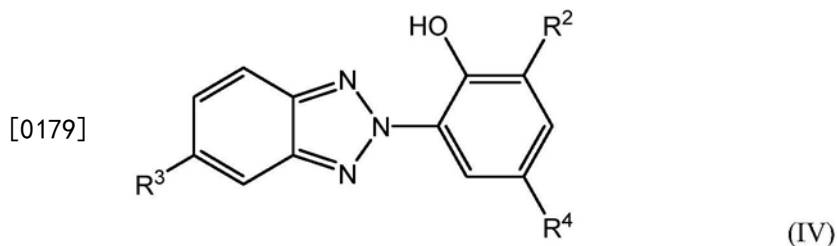
[0174] 式 (I) 的可聚合 UV 吸收剂还包含 UV 吸收部分 (U)。UV 吸收部分能够吸收 UV 范围内的辐射以赋予本发明的眼用透镜 UV 吸收能力。通常，UV 辐射在 10-400nm 的波长内存在。

[0175] 为了使本发明的眼用透镜具有有效的 UV 阻挡性能，可能有用的是 UV 吸收部分选自能够吸收 UV-A 和/或 UV-B 范围内的辐射的那些。技术人员将理解，UV-B 范围内的辐射具有约 280-315nm 范围内的波长，而 UV-A 范围内的辐射具有约 315-380nm 范围内的波长。

[0176] 在一些实施方案中，UV 吸收部分可以属于选自由苯并三唑、二苯甲酮、三嗪、阿伏苯宗、亚苄基、偶氮苯、水杨酸酯、邻氨基苯甲酸酯、氯苯胺、氰基联苯、苯并咪唑、草酰替苯胺、苯基苯并噻唑和苯并噻唑组成的组的类别。

[0177] 在特定实施方案中，UV 吸收部分 (U) 属于选自由苯并三唑和二苯甲酮的类别。在这样的实施方案中，UV 吸收部分 (U) 因此可以是苯并三唑或二苯甲酮部分。优选的苯并三唑部分可以是羟苯基苯并三唑部分。

[0178] 在一些实施方案中，可聚合 UV 吸收剂可包含具有式 (IV) 结构的 UV 吸收部分：



[0180] 其中

[0181] R^2 选自H和 C_1-C_5 烷基；

[0182] R^3 或 R^4 表示与连接基(L)的连接点，

[0183] 并且其中：

[0184] 如果 R^3 是与连接基(L)的连接点，则 R^4 选自H、烷基和烷氧基；并且

[0185] 如果 R^4 是与连接基(L)的连接点，则 R^3 选自H、卤素(优选氯)和 CF_3 。

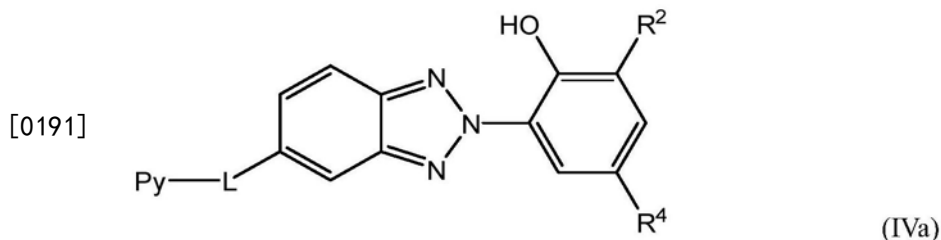
[0186] 式(IV)的UV吸收部分可被认为是羟苯基苯并三唑部分。

[0187] 应当理解，亲水性非聚亚烷基二醇连接基可以通过在该部分的苯并噁唑或羟苯基环处的连接而连接到式(IV)的UV吸收部分。

[0188] 在一组实施方案中，连接基(L)通过在苯并噁唑环处的连接与式(IV)的UV吸收部分连接。在这样的实施方案中， R^3 连接至连接基(L)。在这样的实施方案中， R^4 可以选自由H、烷基和烷氧基组成的组。

[0189] 与式(IV)的UV吸收部分连接的亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)可选自本文所述的连接基中的任一个。例如，连接基可选自如本文所述的式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(III f)、(IIIg)、(Xa)和(Xb)的那些。

[0190] 在一个实施方案中，眼镜透镜可包含具有聚合物组分的水凝胶，所述聚合物组分包含式(IVa)的可聚合UV吸收剂的聚合残基：



[0192] 其中

[0193] R^2 选自H和 C_1-C_5 烷基；

[0194] R^4 选自H、烷基和烷氧基；

[0195] L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基；并且

[0196] Py是烯属不饱和可聚合部分。

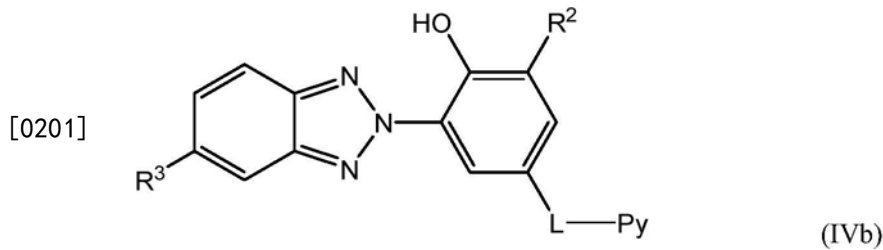
[0197] 在式(IV)或(IVa)的一种形式中， R^4 可以是 C_1-C_4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基和烯丙基。

[0198] 在式(IV)或(IVa)的一种形式中， R^4 可以是 C_1-C_4 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0199] 在另一组实施方案中，连接基(L)经由在羟苯基环处的连接而连接至式(IV)的UV吸收部分。在这样的实施方案中， R^4 连接至连接基(L)。在这样的实施方案中， R^3 可以选自由

H、卤素(例如溴、氯、氟、碘)和 CF_3 组成的组。

[0200] 在另一个实施方案中, 眼用透镜可包含具有聚合物组分的水凝胶, 所述聚合物组分包含式(IVb)的可聚合UV吸收剂的聚合残基:



[0202] 其中

[0203] R^2 选自H和 C_1 - C_5 烷基;

[0204] R^3 选自H、卤素、 CF_3 ;

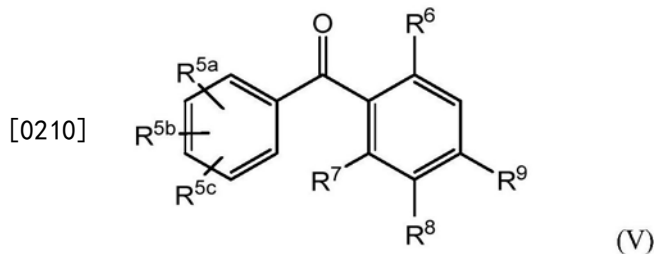
[0205] L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基; 并且

[0206] Py是烯属不饱和和可聚合部分。

[0207] 在式(IVb)的一种形式中, R^2 可以是 C_1 - C_4 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基和烯丙基。

[0208] 在式(IVa)或(IVb)的UV吸收剂中, 连接基(L)可以选自如本文所述的式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIg)、(Xa)和(Xb)的那些。在一个优选中, 此类连接基中的基团Z是氧杂原子(O)。因此, 式(IVa)或(IVb)的UV吸收部分和连接基(L)可经由O杂原子彼此连接。

[0209] 在一些其他实施方案中, 可聚合UV吸收剂可包含具有式(V)的结构UV吸收部分:



[0211] 其中

[0212] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自H、卤素(例如溴、氯、氟或碘)、羟基、羧酸盐、磺酸盐、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基和取代的芳基;

[0213] R^6 和 R^7 各自独立地选自H和OH, 条件是 R^6 和 R^7 不相同;

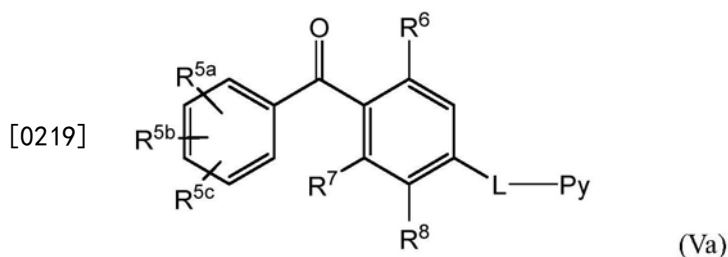
[0214] R^8 选自H和磺酸盐; 并且

[0215] R^9 是与连接基(L)的连接点。

[0216] 式(V)的UV吸收部分可被认为是二苯甲酮部分。

[0217] 如式(V)中所示, 亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)可经由在 R^9 处的连接而连接至UV吸收部分。

[0218] 在一个特定实施方案中, 眼用透镜可包含具有聚合物组分的水凝胶, 所述聚合物组分包含式(Va)的可聚合UV吸收剂的聚合残基:



[0220] 其中

[0221] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自H、卤素(例如溴、氯、氟或碘)、羟基、羧酸盐、磺酸盐、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基和取代的芳基;

[0222] R^6 和 R^7 各自独立地选自H和OH,条件是 R^6 和 R^7 不相同;

[0223] R^8 选自H和磺酸盐;

[0224] L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基;并且

[0225] Py是烯属不饱和和可聚合部分。

[0226] 在式(Va)的UV吸收剂的一些实施方案中,连接基(L)可以选自如本文所述的式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)、(IIIg)、(Xa)和(Xb)的那些,其中连接基中的基团Z是氧杂原子(O)。因此,连接基(L)和UV吸收部分通过O杂原子彼此连接。

[0227] 除了亲水性非聚亚烷基二醇连接基(L)和UV吸收部分(U)之外,式(I)的可聚合UV吸收剂还包含烯属不饱和和可聚合部分(Py),其通常为末端部分。烯属不饱和和可聚合部分使得可聚合UV吸收剂能够在合适的聚合条件下与其他单体共价反应以促进聚合物的形成。示例性聚合条件是自由基聚合。

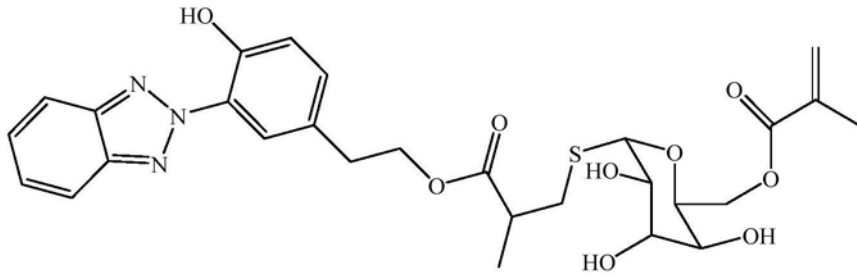
[0228] 烯属不饱和和可聚合部分可选自适于通过自由基聚合进行反应的任何部分。

[0229] 在一组实施方案中,式(I)的可聚合UV吸收剂中的烯属不饱和和可聚合部分(Py)可选自自由烯丙基、乙烯基、丙烯酰基、甲基丙烯酰基和苯乙烯基组成的组。

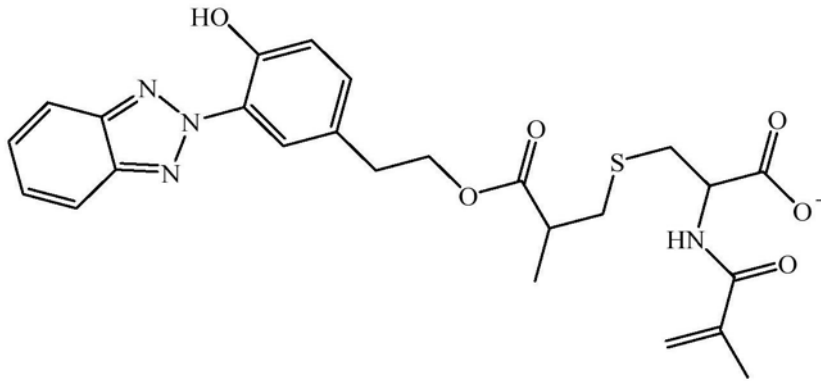
[0230] 本文所述的可聚合丙烯酰基部分可以是丙烯酸酯或丙烯酰胺基部分。类似地,本文所述的可聚合甲基丙烯酰基部分可以是甲基丙烯酸酯或甲基丙烯酰胺基部分。

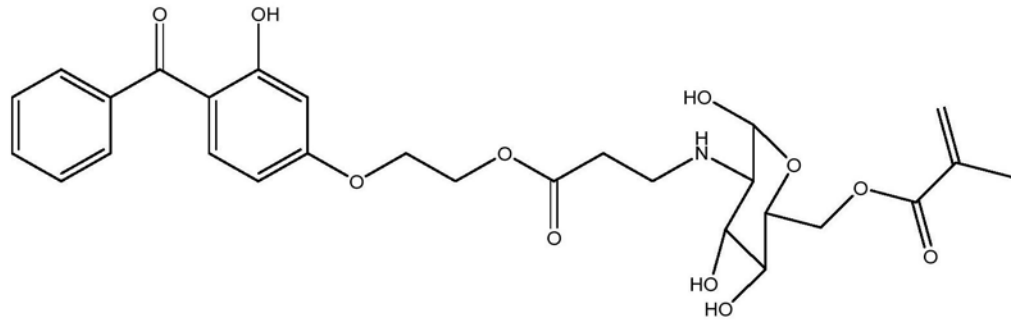
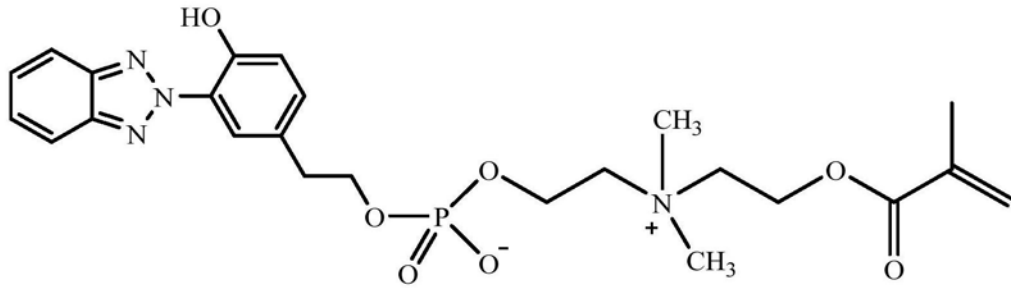
[0231] 可用于制备本文所述的眼用透镜的式(I)的可聚合UV吸收剂的一些特定实施例于方案1中。

[0232] 方案1.式(I)的可聚合UV吸收剂的实例

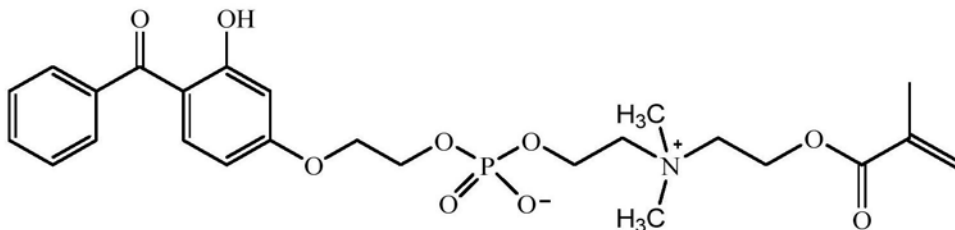
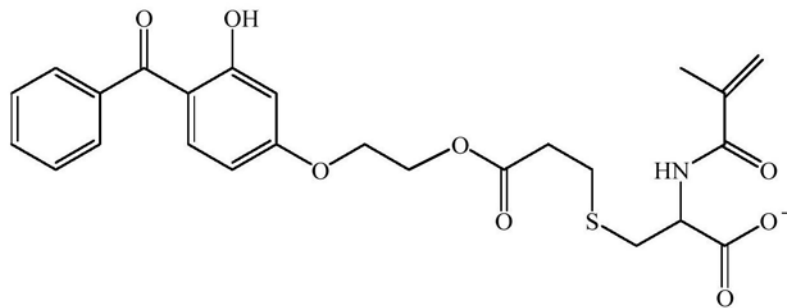


[0233]





[0234]



[0235] 本发明的眼用透镜可包含具有聚合物组分的水凝胶,所述聚合物组分包含衍生自两种或更多种可聚合UV吸收剂的聚合残基。在此类实施方案中,水凝胶聚合物可包含衍生自至少一种式(I)的可聚合UV吸收剂和至少一种其他可聚合UV吸收剂的聚合残基,其以组合形式存在于水凝胶中。

[0236] 至少一种其他可聚合UV吸收剂可以是具有不同化学结构的式(I)的另一种可聚合UV吸收剂,例如不同的UV吸收部分和/或不同的非聚亚烷基二醇连接基。

[0237] 或者,至少一种其他可聚合UV吸收剂可以是常规的、已知的或市售的可聚合UV吸收剂,其与式(I)的可聚合UV吸收剂组合使用。

[0238] 因此,在根据本发明的眼用透镜的一些实施方案中,水凝胶聚合物包含衍生自至少两种不同的可聚合UV吸收剂的聚合残基,其中至少一种可聚合UV吸收剂是式(I)的可聚合UV吸收剂。

[0239] 在一些实施方案中,本发明的眼用透镜可包含具有聚合物组分的水凝胶,所述聚合物组分包含衍生自至少两种不同的式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基。例如,水凝胶的

聚合物组分可以包含具有苯并三唑UV吸收部分的第一可聚合UV吸收剂和具有二苯甲酮UV吸收部分的第二可聚合UV吸收剂的聚合残基。在水凝胶聚合物中掺入两种或更多种不同的UV吸收剂可以有利地使得能够调节和优化眼用透镜的UV吸收能力,特别是对于UV-A和UV-B范围。

[0240] 在一些实施方案中,本发明的眼用透镜可包含具有聚合物组分的水凝胶,所述聚合物组分包含衍生自至少一种式(I)的可聚合UV吸收剂和至少一种不是式(I)的其他可聚合UV吸收剂的聚合残基。在此类实施方案中,至少一种其他可聚合UV吸收剂可为已知的市售UV吸收剂。可与式(I)的UV吸收剂组合使用以形成用于UV吸收眼用透镜的水凝胶聚合物的市售可聚合UV吸收剂的实例为甲基丙烯酸2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙酯(HB7)(CAS:96478-09-0)和丙烯酸2-(4-苯甲酰基-3-羟基苯氧基)乙酯(BP15)(CAS:16432-81-8)。

[0241] 用于本发明的眼用透镜的水凝胶聚合物可包含有效量的式(I)的可聚合UV吸收剂,任选地与至少一种其他可聚合UV吸收剂组合。

[0242] 通常,掺入水凝胶的聚合物组分中的可聚合UV吸收剂的总量足以使本发明的眼用透镜实现有效水平的UV阻挡性能。在一些实施方案中,有效水平的UV阻挡是指本发明的眼用透镜至少满足ISO II类规格。因此,ISO II类标准可以代表眼用透镜的UV阻挡性能的最低水平。在一些实施方案中,眼用透镜可以超过ISO II类规格。在一些实施方案中,本发明的眼用透镜可以满足UV吸收透镜的ISO I类规格。理想的是眼用透镜满足ISO I类或II类规格,而不赋予透镜可观察到的淡黄色色调。

[0243] 在一些实施方案中,本发明的眼用透镜具有在UV-A范围内小于10%的平均UV透射率和在UV-B范围内小于1.0%的平均UV透射率。

[0244] 使用的可聚合UV吸收剂的总量可取决于聚合物基料、眼用透镜的厚度、水和固体含量,和期望水平的UV吸收。

[0245] 可选择掺入眼用透镜中的可聚合UV吸收剂的用量以赋予期望水平的UV阻挡性能。对于主要由基于丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的水凝胶聚合物制成的接触眼镜和眼内透镜,在一些实施方案中,水凝胶可包含约0.01至25wt%,优选约0.1至10wt%的衍生自一种或更多种可聚合UV吸收剂的聚合残基。

[0246] 在一个实施方案中,式(I)的可聚合UV吸收剂单独使用以赋予眼用透镜UV吸收性能。在此类实施方案中,基于水凝胶聚合物中单体单元的总重量,水凝胶聚合物包含约0.01至25wt%,优选约0.1至10wt%的衍生自式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基。

[0247] 在其他实施方案中,可以使用两种或更多种不同的可聚合UV吸收剂的组合来赋予眼用透镜UV吸收性能。当在水凝胶聚合物中掺入两种或更多种不同的可聚合UV吸收剂时,基于聚合物中单体组分的总重量,衍生自UV吸收剂的聚合残基的总量可为约0.01至25wt%,优选约0.1至10wt%。如本文所述,本发明的要求是组合中的至少一种可聚合UV吸收剂具有式(I),使得水凝胶聚合物中的至少一部分聚合残基衍生自式(I)的UV吸收剂。

[0248] 在一种形式中,本发明的眼用透镜的水凝胶包含约0.0006至0.0042毫摩尔的一种或更多种可聚合UV吸收剂。

[0249] 当将两种或更多种不同的可聚合UV吸收剂的组合掺入水凝胶聚合物中时,组合中式(I)的可聚合UV吸收剂的相对量可在期望的浓度范围内调节,允许不同UV吸收剂以不同

比率存在于水凝胶聚合物中。

[0250] 在另一方面,本发明还提供式(I)的可聚合UV吸收剂:

[0251] U-L-Py (I)

[0252] 其中:

[0253] U是UV吸收部分;

[0254] L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基;并且

[0255] Py是烯属不饱和可聚合部分。

[0256] 对于式(I)的可聚合UV吸收剂,U、L和Py在本文中描述。

[0257] 式(I)的可聚合UV吸收剂可以使用本领域已知的化学合成方案和技术来制备。

[0258] 有利的是,式(I)的可聚合UV吸收剂是亲水性的并且与适于形成水凝胶聚合物的其他单体相容。因此,式(I)的可聚合UV吸收剂可与那些其他单体混合,从而允许形成基本上均质的单体组合物。例如,已发现式(I)的可聚合UV吸收剂可溶于其他形成水凝胶的单体中。均质的单体组合物可能没有明显的单体组分的沉淀或相分离。式(I)的可聚合UV吸收剂的亲水性可以有助于确保足够量的UV吸收剂可以足以赋予期望水平的UV阻挡性能同时不引起水凝胶聚合物的物理和/或化学特性的不可接受的变化量的掺入水凝胶聚合物中。这可有助于确保眼用透镜的稳定性、舒适性、外观和/或光学透明度满足可接受的消费者或工业要求。

[0259] 在本发明的眼用透镜中,将可聚合UV吸收剂共价结合到用于形成眼用透镜的水凝胶的聚合物组分中。这防止UV吸收剂从透镜材料中浸出,否则其会出现毒理学问题并导致UV阻挡能力的损失。这种稳定性对于眼用透镜是重要的,特别是对于可植入的眼用透镜如眼内透镜(IOL)。

[0260] 为了形成水凝胶聚合物,式(I)的可聚合UV吸收剂通常与一种或更多种共聚单体聚合。共聚单体通常为包含至少一个烯属不饱和基团的烯属不饱和单体。

[0261] 在一些实施方案中,两种或更多种共聚单体的混合物与式(I)的可聚合UV吸收剂聚合。例如,UV吸收剂可以与单烯属不饱和单体和交联剂聚合。

[0262] 在另一方面,本发明提供水凝胶聚合物,其包含衍生自(i)至少一种烯属不饱和单体,和(ii)式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基:

[0263] U-L-Py (I)

[0264] 其中:

[0265] U是UV吸收部分;

[0266] L是包含阴离子、两性离子或糖部分的亲水性非聚亚烷基二醇连接基;并且

[0267] Py是烯属不饱和可聚合部分。

[0268] 对于式(I)的可聚合UV吸收剂,U、L和Py在本文中描述。

[0269] 用于与式(I)的可聚合UV吸收剂反应的烯属不饱和单体优选选自适用于形成眼用透镜的水凝胶材料的常规单体。此类单体可以并且通常将包含单个烯属不饱和部分并且是单官能的。

[0270] 在一些实施方案中,式(I)的可聚合UV吸收剂和至少一种烯属不饱和单体还与作为另外的共聚单体的烯属不饱和交联剂聚合。可以使用适用于形成眼用透镜的水凝胶材料的常规交联剂。

[0271] 本文所述的交联剂通常包含至少两个末端烯属不饱和部分,其将反应以促进水凝胶聚合物的网络聚合物组分的形成。在一些实施方案中,合适的交联剂可包含至少三个烯属不饱和部分,其为末端部分。交联剂可以被认为是多官能的。因此,水凝胶聚合物可包含衍生自烯属不饱和和交联剂的聚合残基。

[0272] 与式(I)的UV吸收剂共聚的烯属不饱和单体和交联剂的类型及其各自的量可基于要制造的眼用透镜的类型来选择。

[0273] 在一些实施方案中,适用于本发明的眼用透镜的水凝胶可包含约40至80% (w/w) 的聚合物。即,聚合物(固体)组分可形成水凝胶的约40至80wt%。水凝胶的其余部分通常由水合水凝胶的聚合物组分的液体组分(例如水)形成。例如,HEMA水凝胶可包含约42wt%的固体组分,其余为液体组分如水。另外,硅酮水凝胶可包含60-80wt%的固体组分,其余为液体组分如水。

[0274] 水凝胶聚合物组分本身通常包含衍生自至少一种式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基,其与衍生自一种或更多种共聚单体的聚合残基一起存在于水凝胶聚合物中。在一些实施方案中,基于聚合物中单体单元的总重量,水凝胶聚合物(固体)组分可包含约20至90wt%的衍生自一种或更多种共聚单体的聚合残基。

[0275] 与式(I)的UV吸收剂聚合的共聚单体将包括烯属不饱和共聚单体以及交联剂。

[0276] 基于聚合物中单体单元的总重量,水凝胶聚合物组分可包含约20wt%至约90wt%的衍生自一种或更多种烯属不饱和共聚单体的聚合残基和交联剂。在一个实施方案中,基于聚合物中单体单元的总重量,水凝胶聚合物包含约40wt%至约80wt%的衍生自一种或更多种烯属不饱和共聚单体的聚合残基和交联剂。

[0277] 基于水凝胶聚合物中单体单元的总量,衍生自式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合残基可以构成水凝胶聚合物的约0.01至25wt%,优选0.1至10wt%。

[0278] 式(I)的可聚合UV吸收剂和共聚单体可在合适的聚合条件下共价反应以变成所得水凝胶聚合物中的聚合残基。技术人员将能够选择适合于形成可用于眼用透镜的水凝胶聚合物的聚合技术和条件。下面描述形成水凝胶聚合物的方法的实例。

[0279] 许多烯属不饱和单体可以与式(I)的UV吸收剂聚合以形成水凝胶聚合物。在一些实施方案中,优选的是,式(I)的UV吸收剂与亲水性烯属不饱和共聚单体聚合。

[0280] 在一种形式中,式(I)的UV吸收剂可以与选自丙烯酸基单体、甲基丙烯酸基单体、乙烯基单体、含硅酮的单体及其组合组成的组的烯属不饱和单体聚合。

[0281] 根据用于制备聚合物的单体的性质,通过将式(I)的UV吸收剂和至少一种烯属不饱和共聚单体聚合而形成的水凝胶聚合物可以被认为是丙烯酸或硅酮水凝胶聚合物。

[0282] 可与式(I)的可聚合UV吸收剂共聚以产生用于UV吸收眼用透镜的水凝胶聚合物的代表性烯属不饱和单体包括但不限于:

[0283] (a) 丙烯酰基和甲基丙烯酰基单体,例如丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺,以及其酯和酰胺衍生物;

[0284] (b) 硅酮取代的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯;

[0285] (c) 氟化丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯;以及

[0286] (d) 乙烯基或亚乙烯基化合物,例如乙烯基吡咯烷酮、乙烯基硅烷、乙烯基砜、乙烯基醇或酯等。

[0287] 形成水凝胶的烯属不饱和单体的具体实例包括丙烯酸、甲基丙烯酸、(甲基)丙烯酸羟烷基酯(例如丙烯酸2-羟乙酯和甲基丙烯酸2-羟乙酯)、N-乙炔基吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸烷基酯(例如丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸十三烷基酯、甲基丙烯酸叔丁酯和甲基丙烯酸环己酯)、(甲基)丙烯酸芳基酯(例如甲基丙烯酸苄酯)、(甲基)丙烯酸氨基烷基酯(例如丙烯酸2-(二甲基氨基)乙酯、甲基丙烯酰胺丙基三甲基氯化铵和甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙酯)、(甲基)丙烯酰胺(如N,N-二甲基丙烯酰胺)、甲基丙烯酰氧基乙基琥珀酸、2-甲基丙烯酰氧基乙基六氢邻苯二甲酸、甲基丙烯酰氧基甲基磷酸酯)、硅酮(甲基)丙烯酸酯(例如甲基丙烯酸三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙基酯)和3-(3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷、(甲基)丙烯酸甘油基酯、含氟原子的(甲基)丙烯酸酯(例如(甲基)丙烯酸三氟乙酯)、含乙炔基的单体(例如乙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、N-乙炔基吡咯烷酮(NVP)、N-乙炔基-N-甲基乙酰胺、N-乙炔基-N-乙基乙酰胺、N-乙炔基-N-乙基甲酰胺和N-乙炔基甲酰胺)或这些单体的组合。可以使用其他形成水凝胶的单体。

[0288] 在一些实施方案中,水凝胶聚合物包含衍生自烯属不饱和单体的聚合残基,所述烯属不饱和单体选自自由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸2-羟乙酯、甲基丙烯酸2-羟乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酰胺丙基三甲基氯化铵、甲基丙烯酰氧基乙基琥珀酸、甲基丙烯酰氧基甲基磷酸酯、N,N-二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙基酯以及其组合组成的组。

[0289] 许多交联剂可用于形成水凝胶聚合物。合适的交联剂可包括例如:基于丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的交联剂,例如乙二醇二丙烯酸酯、二乙二醇二丙烯酸酯、三乙二醇二丙烯酸酯、丙二醇二丙烯酸酯、二丙二醇二丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、季戊四醇四丙烯酸酯、二季戊四醇六丙烯酸酯、双(丙烯酰氧基)烷基聚(二甲基硅氧烷)、乙二醇二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二甲基丙烯酸酯、三乙二醇二甲基丙烯酸酯、丙二醇二甲基丙烯酸酯、二丙二醇二甲基丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯、季戊四醇三甲基丙烯酸酯、季戊四醇四甲基丙烯酸酯、二季戊四醇六甲基丙烯酸酯和双甲基丙烯酰氧基烷基聚(二甲基硅氧烷);和基于乙炔基的交联剂,例如甲基丙烯酸烯丙酯、马来酸二烯丙酯、富马酸二烯丙酯、琥珀酸二烯丙酯、邻苯二甲酸二烯丙酯、氰尿酸三烯丙酯、异氰尿酸三烯丙酯、二乙二醇双(烯丙基碳酸酯)、磷酸三烯丙酯、偏苯三酸三烯丙酯、二烯丙基醚、N,N-二烯丙基三聚氰胺和二乙炔基苯。可以使用其他交联剂。也可以使用两种或多种交联剂的组合。

[0290] 交联组分可以构成水凝胶聚合物的至少0.1wt%,并且取决于剩余组分的特性和浓度以及期望的物理性质,可以为多达约20wt%。在一些实施方案中,水凝胶聚合物包含约0.1至约10wt%,或约0.2至约5wt%的衍生自交联剂的聚合残基。

[0291] 在一个实施方案中,用于形成适用于本发明的眼用透镜的水凝胶的单体混合物包含:

[0292] (a) 约0.1至约10wt%的式(I)的可聚合UV吸收剂;

[0293] (b) 约10至约99.99wt%的至少一种烯属不饱和单体;以及

[0294] (c) 约0.2至约5wt%的交联剂。

[0295] 在一个具体实施方案中,眼用透镜包含由包含式(I)的可聚合UV吸收剂和一种或

更多种丙烯酰基和/或甲基丙烯酰基单体的单体混合物形成的丙烯酸水凝胶。

[0296] 一种用于形成水凝胶的示例性单体混合物可包含：

[0297] (a) 约2至6wt%的式(I)的可聚合UV吸收剂；

[0298] (b) 约90至约98wt%的甲基丙烯酸2-羟乙酯；

[0299] (c) 约2至5wt%的甲基丙烯酸；以及

[0300] (d) 约0.2至约1wt%的三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯。

[0301] 式(I)的可聚合UV吸收剂与期望的共聚单体之间的聚合的引发可使用合适的引发剂来实现。引发剂可以是热引发剂或光引发剂。优选的热引发剂是偶氮型或有机过氧化物型引发剂,其能够在相对低的温度,例如在约30至90°C的范围内引发聚合反应。示例性引发剂是偶氮二异丁腈(AIBN),尽管可以使用其他引发剂。引发剂通常以常规量存在,该量可为约1%(w/w)或更少。当确定其他成分的量时,通常不包括引发剂的总量。

[0302] 聚合可以通过眼科装置工业中公知的任何方法进行,例如通过热或UV光。聚合可以在约25°C至140°C,更优选30°C至100°C的温度下进行5分钟至96小时,更优选约1至24小时。此外,可以使用适合于形成眼用透镜的已知模制或铸造技术。用于聚合和透镜成形的确切方式是选择的问题并且对于本发明不是关键的。

[0303] 技术人员将理解,水凝胶通常通过将期望量的一种或更多种形成水凝胶的单体混合在一起并使混合物中的单体聚合而形成。单体可以纯的形式混合在一起,或者其可以溶解或分散在溶剂中以形成溶液。合适的溶剂可以是有机溶剂如乙醇,或水性溶剂如水。用于制备水凝胶的有机溶剂可以在水凝胶聚合物形成后的后续洗涤步骤中除去。

[0304] 可以使用已知方法来制备本发明的水凝胶和眼用透镜。例如,可将式(I)的可聚合UV吸收剂和其他水凝胶形成单体与选择的引发剂在合适的溶剂中混合。然后将所得溶液引入透镜成形模具中并使单体的混合物在模具中聚合。然后,聚合在约40°C至100°C范围内的温度下进行约2小时至6小时的时间段。然后将形成的聚合物从模具中取出并在水性液体中水合以形成期望形状的眼用透镜的水凝胶。水性液体可以是生理上可接受的液体。由于模具可以适当地被构造成使水凝胶能够以眼用透镜的形式制造,因此水凝胶的进一步聚合后成形可能不是必需的。

[0305] 如果需要,可以包括本领域已知的其他添加剂或组分与单体的混合物。此类添加剂或其他组分可包括例如稀释剂、稳定剂、染料、颜料、抗微生物化合物、脱模剂等。

[0306] 具有用式(I)的可聚合UV吸收剂形成的聚合物组分的水凝胶可具有适用于制造眼用透镜如接触透镜和眼内透镜的亲水性和光学性质。水凝胶的性质可以赋予给用水凝胶材料制造的眼用透镜。由于水凝胶具有UV吸收能力,因此用水凝胶形成的接触透镜和眼内透镜也是UV吸收接触透镜或眼内透镜。

[0307] 具有掺入式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶(其适合于形成UV吸收眼用透镜)期望地为眼科工业可接受的。这意味着含有UV吸收剂的水凝胶可实现满足公认工业标准的UV阻挡性能水平,然而水凝胶还保留许多期望的性质,这可有助于赋予水凝胶作为用于形成眼用透镜的材料的应用性。

[0308] 特别地,已经发现由于在水凝胶聚合物中存在式(I)的UV吸收剂,因此有益于眼用透镜应用的水凝胶性质(例如含水量、光学透明度和颜色)没有不可接受地改变。在一组实施方案中,相对于具有不含UV吸收剂的聚合物组分的基础水凝胶,含UV吸收剂的水凝胶的

含水量、光学透明度和颜色在可接受的变化范围内。

[0309] 为了确定具有包含式(I)的可聚合UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶以及因此本发明的UV吸收眼用透镜是否可能在工业上是可接受的,在一些实施方案中可以方便地将水凝胶和/或用水凝胶制造的眼用透镜的性质与空白样品的性质进行比较。

[0310] 如本文所用,术语“空白样品”是指包含水凝胶的样品,所述水凝胶具有用与用于形成含测试UV吸收剂的水凝胶相同的水凝胶形成单体制备但不包含UV吸收剂的聚合物组分。空白样品可以被认为是基础水凝胶,因为聚合物组分没有UV吸收剂。为了用作评价测试样品的参考,空白样品通常应具有与测试样品材料相同的尺寸(例如面积、直径和/或厚度)。在一些实施方案中,空白样品可以代表具有确定的产品规格的商业上可接受的产品。因此,当评估含有UV吸收剂的水凝胶或含有含UV吸收剂的水凝胶的眼用透镜是否可能满足期望的产品规格和性能标准时,将空白样品用于比较目的。

[0311] 已经发现,本发明的UV吸收眼用透镜的一个优点是其在约100 μm 的平均厚度下对可见光(400-500nm的辐射波长)具有大于75%的透明度。在一些实施方案中,当在约100 μm 的平均厚度下测量时,根据本发明的眼用透镜在400-500nm下的平均可见光透射率为至少78%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%。高可见光透射率(>75%透射率)可以是光学透明度的指示。优选的是,本发明的眼用透镜不表现出不透明或模糊的外观,因为这可能不利于透镜的性能。

[0312] 眼用透镜的可见光透射率可通过使用UV-可见光谱学评估眼用透镜本身或可用于形成眼用透镜的水凝胶,并测定400-500nm波长范围内的平均光透射率(%T)来测定。

[0313] 选择400-500nm的波长范围用于评估可见光透射,因为该范围也可用于提供水凝胶本身或包含水凝胶的眼用透镜中存在任何黄色色调的指示。黄色色调的存在可以通过将水凝胶或眼用透镜放置在白色表面如白纸上视觉确认。当相对于白色背景评估透镜时,希望本发明的眼用透镜不具有视觉上可辨别的黄色色调,因为黄色色调可影响透镜的外观并因此使其对消费者的吸引力降低。因此,另一个优点是本发明的UV吸收眼用透镜不具有视觉上可观察到的黄色色调。

[0314] 本发明的UV吸收眼用透镜的另一个优点是它显示出眼科工业可接受的光学透明度水平。光学透明度可通过测定具有包含所选的可聚合UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶在400-500nm下的平均可见光透射率(%T样品),并将含UV吸收剂的水凝胶样品的透射率结果与在相同测试条件下对空白样品获得的结果(%T空白)进行比较来确定。

[0315] 空白样品(%T_{空白})和含有UV吸收剂的样品(%T_{样品})之间的%T值的差异($\Delta T\%$)根据以下等式计算:

$$[0316] \quad \Delta T\% = T\%_{\text{空白}} - T\%_{\text{样品}}$$

[0317] 期望相对于空白样品,本发明的UV吸收眼用透镜,或适合于形成眼用透镜的具有包含式(I)的UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶具有在可接受的预定变化范围内的光学透明度。即,测试样品相对于空白样品可能表现出的光学透明度的任何变化($\Delta T\%$)在限定的和可接受的性能限度内。

[0318] 在一些实施方案中,本发明的UV吸收眼用透镜,或适合于形成眼用透镜的具有包含式(I)的UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶具有至少等于空白样品的光学透明度。

[0319] 在一些实施方案中,与空白样品相比,本发明的UV吸收眼用透镜,或适合于形成眼

用透镜的具有包含式(I)的UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶可表现出光学透明度的降低(减少)。

[0320] 当本发明的UV吸收眼用透镜或具有包含式(I)的UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶表现出光学透明度降低时,优选的是,光学透明度相对于空白降低不超过20%。这可以表示为这样的要求,其中眼用透镜或水凝胶表现出相对于空白样品>-20%的可见光透射率变化(即 $\Delta T\%$)。相对于空白的光学透明度降低大于20%的水凝胶样品可表明水凝胶模糊或不透明。

[0321] 由于水凝胶材料,本发明的眼用透镜也是亲水性的并且能够被水溶剂化。可以通过测定平衡含水量(EWC)来评价眼用透镜的亲水性,其提供了透镜材料可被水溶剂化的难易程度的量度。EWC可以根据以下等式由水凝胶样品的湿质量($M_{湿}$)和干质量($M_{干}$)计算得出:

$$[0322] \quad EWC = \frac{M_{湿} - M_{干}}{M_{湿}} \times 100\%$$

[0323] 在一些实施方案中,本发明的眼用透镜具有选自至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%或至少55%的EWC。

[0324] 本发明的UV吸收眼用透镜的另一个优点是它具有眼科工业可接受的含水量(EWC)水平。本发明的眼用透镜优选具有与空白样品相比没有不可接受地改变的EWC。在一个优选中,本发明的眼用透镜的EWC至少等于或大于空白样品的EWC。在一些实施方案中,本发明的眼用透镜具有可接受的EWC,其使得它能够至少满足商业眼用透镜的既定EWC规格。

[0325] 为了评估眼用透镜或适于形成眼用透镜的水凝胶是否具有可能可接受的含水量(EWC),可以方便地确定空白样品($EWC_{空白}$)和用所选的可聚合UV吸收剂制备的含测试UV吸收剂的水凝胶样品($EWC_{样品}$)之间的EWC值的差异。因此,空白样品和测试样品之间的EWC差值($\Delta WC\%$)可以根据以下等式确定:

$$[0326] \quad \Delta WC\% = EWC_{空白} - EWC_{样品}$$

[0327] 理想的是,本发明的UV吸收眼用透镜,或适合于形成眼用透镜的具有包含式(I)的UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶具有相对于空白样品在可接受的预定变化范围内的平衡含水量(EWC)。因此,含UV吸收剂的样品相对于空白样品可表现出的含水量的任何变化($\Delta WC\%$)在限定的和可接受的性能限度内。

[0328] 在一些实施方案中,与空白样品相比,具有包含式(I)的UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶或包含所述水凝胶的UV吸收眼用透镜可表现出平衡含水量的增加或降低。

[0329] 在一组实施方案中,本发明的UV吸收眼用透镜,或适合于形成眼用透镜的具有包含式(I)的UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶表现出相对于空白样品不超过10%、或不超过5%的平衡含水量的增加或降低。这可以表示为本发明的眼用透镜与空白样品之间的含水量变化($\Delta WC\%$)相对于空白样品在 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 内的要求。

[0330] 已有利地发现,具有非聚亚烷基二醇连接基的亲水性可聚合UV吸收剂可允许形成具有较高浓度的UV吸收部分的水凝胶聚合物,同时不会对水凝胶的EWC产生不利影响。

[0331] 本发明的眼用透镜可以是接触透镜。接触透镜是亲水性透镜,并且可以是软透镜或硬(即刚性透气(RGP))透镜,这取决于与本文所述的可聚合UV吸收剂共聚的单体或其组合。

[0332] 接触透镜可包括用于矫正有缺陷的视敏度的那些透镜和用于治疗眼部病症的所谓的“绷带透镜”，以及用于诸如改变表观眼睛颜色的目的的美容透镜。

[0333] 本发明的眼用透镜可以是眼内透镜(IOL)。IOL是可植入透镜，并且可以是能够卷成或折叠成可以适合通过相对较小切口的小横截面的任何设计。例如，IOL可以是所谓的单片或多片设计，并且包括光学和触觉组件。光学组件是用作透镜的部分。触觉组件连接到光学组件并将光学组件保持在眼睛中的适当位置。光学组件和触觉组件(多个)可以是相同或不同的材料。之所以称为多片式透镜，因为光学组件和触觉组件(多个)是分开制造的，然后将触觉组件连接到光学组件上。在单片透镜中，光学组件和触觉组件由一片材料形成。

[0334] 本发明的UV吸收眼用透镜，包括UV吸收接触透镜和眼内透镜，可以具有一个或多个优点。这些包括：

[0335] • 在UV-A和/或UV-B波长范围内具有高UV吸收，其提供至少满足ISO II类标准的有效UV阻挡性能；

[0336] • 含水量没有不可接受地降低，或高于对于不含UV吸收剂的基于空白水凝胶的眼用透镜所观察到的含水量，由此允许本发明的眼用透镜满足工业上可接受的EWC产品规格；

[0337] • 高光学透明度(在400-500nm范围内>75%的可见光透射率)；

[0338] • 可见光透射率，其与不含UV吸收剂的基于空白水凝胶的眼用透镜相比没有不可接受地降低，由此允许本发明的眼用透镜满足工业上可接受的光学透明度产品规格；

[0339] • 无可见的黄色色调；

[0340] • 可用作软透镜。

[0341] 上述优点可有助于确保用具有包含式(I)的UV吸收剂的聚合物组分的水凝胶形成的本发明的眼用透镜可至少满足UV吸收透镜的许多商业上重要的且工业上可接受的性能标准。

[0342] 在一些实施方案中，本发明的眼用透镜不仅具有期望的UV吸收能力，而且具有相对于空白样品在可接受和预定范围内的含水量和光学透明度水平，以及没有视觉上可辨别的黄色外观。

[0343] 现在将参考以下实例描述本发明。然而，应当理解，这些实例是以说明本发明的方式提供的，并且其决不限本发明的范围。

[0344] 实施例

[0345] 化学品和材料：

[0346] 甲基丙烯酸2-羟乙酯(HEMA)、甲基丙烯酸(MAA)、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯(TMPTMA)、偶氮异丁腈(AIBN)、甲基丙烯酸2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙酯(HB-7)、丙烯酸2-(4-苯甲酰基-3-羟基苯氧基)乙酯(BP15)、1-硫代-β-D-葡萄糖钠盐、二甲基苯基膦、甲基丙烯酸酐、吡啶、二甲亚砜、L-半胱氨酸、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、甲基丙烯酸N-羟基琥珀酰亚胺酯、三乙胺(TEA)、2-溴乙酰氯、三乙胺(TEA)、二氯甲烷(DCM)、甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙酯(DMAEMA)、乙腈、氢氧化钠(NaOH)、盐酸(HCl)、硫酸镁(MgSO₄)、2-氯-2-氧代-1,3,2-二氧磷杂环戊烷、四氢呋喃(THF)、氯仿、乙醚、甲醇和乙醇。所有化学品均购自Sigma-Aldrich。

[0347] 单体亲水性的评估

[0348] 可聚合UV吸收剂的亲水性通过在含有42%HEMA(58%水)的水溶液中混合选择的

UV吸收单体来评估。UV吸收单体的沉淀表明该单体不是足够亲水的并且可能导致形成具有降低的光学透明度的眼用透镜。

[0349] 眼用透镜表征

[0350] 平衡含水量 (EWC)

[0351] 根据等式1由样品的湿质量 ($M_{\text{湿}}$, 用无绒布表面干燥) 和干质量 ($M_{\text{干}}$, 随后在真空烘箱中在40°C下干燥过夜) 计算EWC。样品的质量可以克 (g) 测量。记录至少3次测量的平均值 (ave) 以及标准偏差 (s.d.)。

$$[0352] \quad EWC = \frac{M_{\text{湿}} - M_{\text{干}}}{M_{\text{湿}}} \times 100\% \quad (\text{等式 1})$$

[0353] 为了比较, 根据以下等式2测定不含UV吸收剂的空白样品 (EWC_{空白}) 与含有UV吸收剂的样品 (EWC_{样品}) 之间的EWC值的差异 ($\Delta WC\%$):

$$[0354] \quad \Delta WC\% = EWC_{\text{空白}} - EWC_{\text{样品}} \quad (\text{等式 2})$$

[0355] 光学透明度

[0356] 用眼睛评估水凝胶的光学透明度或视觉外观。还在文本上拍摄水凝胶的摄影图像以指示变色 (黄化) 和光雾度的水平。还使用UV-可见光谱通过水凝胶或眼用透镜的可见光透射率定量评估光学透明度。测量在同一制造批次中含有相同浓度的UV吸收剂的至少五种水凝胶以给出平均透射率。T%被计算为来自最少5个样品的400与500nm之间的光透射率的平均值。

[0357] 为了比较, 根据以下等式3测定空白样品 (T%_{空白}) 与含有UV吸收剂的样品 (T%_{样品}) 之间的T%值的差异 ($\Delta T\%$):

$$[0358] \quad \Delta T\% = T\%_{\text{空白}} - T\%_{\text{样品}} \quad (\text{等式 3})$$

[0359] UV阻挡能力

[0360] 通过测量水合水凝胶膜的UV-可见透射光谱来评估水凝胶阻挡在UV-A和UV-B范围内的辐射的能力, 如使用Varian Carey 60在石英板上记录的那样。

[0361] 使用等式4和5从透射光谱分别计算UV-A (315-380nm) 和UV-B (280-315nm) 阻挡性能:

$$[0362] \quad UV - A \text{ 阻挡} = 100\% - \frac{\sum_{315}^{380} T\%_{\lambda} \times \lambda}{\sum_{315}^{380} \lambda}$$

(等式 4)

$$[0363] \quad UV - B \text{ 阻挡} = 100\% - \frac{\sum_{280}^{315} T\%_{\lambda} \times \lambda}{\sum_{280}^{315} \lambda}$$

(等式 5)

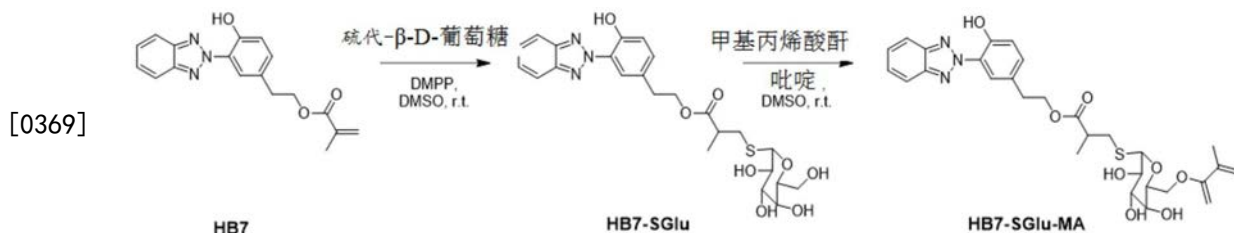
[0364] 黄色色调的存在

[0365] 通过将水凝胶样品置于一张白纸上进行肉眼观察来确定黄色色调的存在。水凝胶样品的黄色外观可以用可见光透射率结果来证实。如果样品吸收400nm以上的光, 它将降低400与500nm之间的平均光透射率。在400-500nm波长范围内的大量光的吸收可表明黄色色调的存在。

[0366] 具有羟苯基-苯并三唑部分的可聚合UV吸收剂

[0367] 通过改性化合物甲基丙烯酸2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙酯(HB7)(CAS:96478-09-0)来制备具有羟苯基-苯并三唑UV吸收部分的可聚合UV吸收剂。

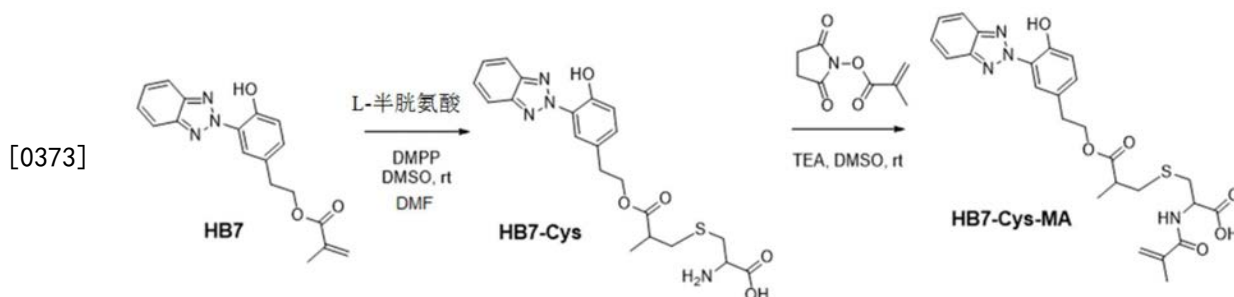
[0368] 具有羟苯基苯并三唑部分和糖连接基的可聚合UV吸收剂(HB7-SGlu-MA)的合成



[0370] 将1-硫代- β -D-葡萄糖钠盐(CAS:10593-29-0,0.81g,1.2当量,3.09mmol)加入到甲基丙烯酸2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙酯(HB-7,CAS:96478-09-0,1g,3.71mmol)在无水二甲亚砜(DMSO)(5mL)中的溶液中。在溶解组分后,滴加二甲基苯基膦(DMPP)(0.22mL,0.5当量,1.5mmol)。将混合物在室温下磁力搅拌过夜。第二天,中间体HB7-SGlu直接在乙醚中沉淀并通过离心浓缩。成功的反应通过甲基丙烯酸酯峰(6.0、5.6和1.85ppm)的消失和1.1ppm处的 α -甲酯和5.1ppm处的糖苷异头质子的出现来指示。然后通过柱色谱法纯化中间体HB7-SGlu,其中在5%甲醇的二氯甲烷溶液下,水解的HB7洗脱该柱,在15%甲醇的二氯甲烷溶液下,分离产物(1.12g,产率:67%)。

[0371] 在下一步骤中,在吡啶(0.2mL,2.0当量,2.0mmol)存在下,将所得中间体HB7-SGlu(0.55g,1.02mmol)溶解于无水DMSO(20mL)中。随后向反应混合物中加入甲基丙烯酸酐(CAS:760-93-0,0.19g,1.2当量,1.22mmol)。在6.1和5.8ppm处的甲基丙烯酸酯峰的出现表明可聚合基团成功地再连接到半胱氨酸部分上。为了纯化,将反应混合物加入乙醚中以沉淀出粗产物。使用柱色谱法(15%v/v甲醇的二氯甲烷溶液)纯化所得产物HB7-SGlu-MA,得到约0.37g灰白色固体(产率:61%)。ESI-MS显示质量为610.1875m/z(+Na)。硫代葡萄糖的连接使得可聚合的UV吸收剂在其连接基中显示出糖部分。还发现HB7-Glu-MA可溶于D₂O中。

[0372] 具有羟苯基-苯并三唑部分和阴离子连接基的可聚合UV吸收剂(HB7-Cys-MA)的合成

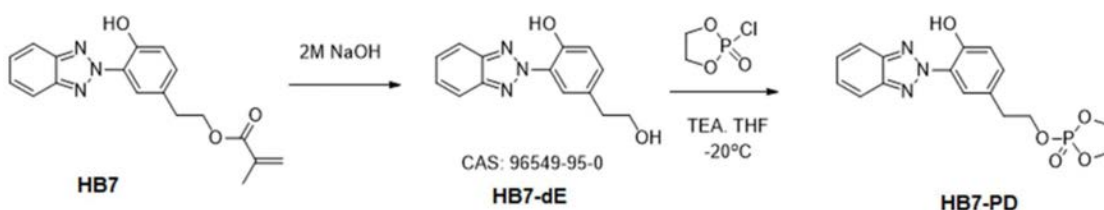


[0374] 将L-半胱氨酸.HCL(7.3g,1.5当量,46.4mmol)加入到甲基丙烯酸2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙酯或HB-7(CAS:96478-09-0,10g,30.92mmol)在DMSO(60mL)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(60mL)混合物中的溶液中。在溶解组分后(可能需要超声处理以提高L-半胱氨酸溶解度),滴加DMPP或二甲基苯基膦(2.2mL,0.5当量,15.46mmol)。将混合物在室温下磁力搅拌过夜。第二天,中间体HB7-Cys从溶液中沉淀出来,将其使用布氏漏斗在真空下过滤。在过滤过程中用二氯甲烷洗涤沉淀物。通过甲基丙烯酸酯峰(6.0、5.6和

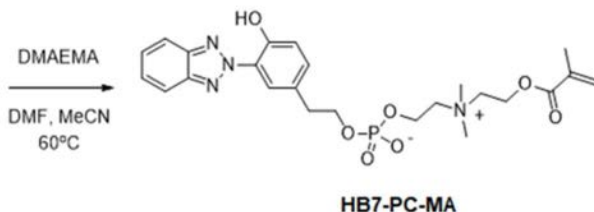
1.85ppm) 的消失和在1.1ppm处的 α -甲酯的出现表明成功的反应。然后将中间体HB7-Cys在乙醇中回流加热以重结晶,得到12g淡黄色固体(产率:87%)。

[0375] 在三乙胺(1.9mL, 2.2当量, 14.87mmol)存在下,将所得中间体HB7-Cys(3g, 6.76mmol)溶解于无水DMSO(20mL)中。将甲基丙烯酸N-羟基琥珀酰亚胺酯或NHS-MA(CAS: 38862-25-8, 1.28g, 1.2当量, 8.12mmol)预溶于DMSO(3mL)中并随后添加至反应混合物中。甲基丙烯酰氯可用作NHS-MA的替代物,然而,由于试剂的高反应性,可能发生副反应。在5.7、5.36和4.4ppm处的甲基丙烯酰胺峰的出现表明可聚合基团成功地再连接到半胱氨酸部分上。与5.30ppm(1个质子)处的甲基丙烯酰胺质子相比,7.84ppm(2个质子)处的来自HB-7的苯并三唑质子的整合表明甲基丙烯酰胺连接基与羟苯基-苯并三唑部分的约1:1摩尔连接。为了纯化,将反应混合物在DCM中稀释,然后用水洗涤(可以加入盐水溶液以破坏乳液)。将有机相用MgSO₄干燥,然后真空除去溶剂。使用柱色谱法(15%v/v甲醇的二氯甲烷溶液)纯化所得产物HB7-Cys-MA,得到约1.8g灰白色固体(产率:51%)。ESI-MS显示质量为511.1648m/z(-H)和535.1622m/z(+Na)。半胱氨酸的连接使得可聚合UV吸收剂在其连接基中显示羧酸(阴离子)基团。还发现HB7-Cys-MA可溶于碱性水溶液和盐水溶液中。

[0376] 具有羟苯基-苯并三唑部分和两性离子连接基的可聚合UV吸收剂(HB7-PC-MA)的合成



[0377]



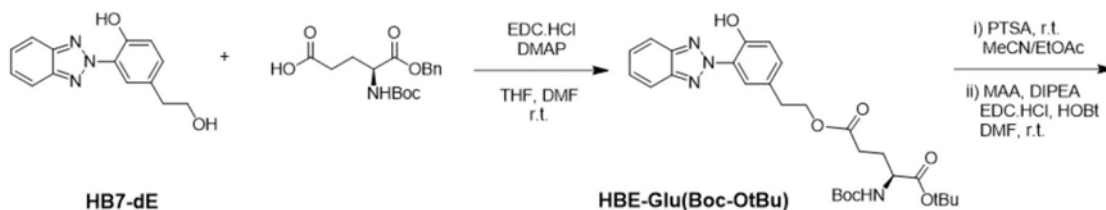
[0378] 将10g甲基丙烯酸2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙酯或HB-7(CAS: 96478-09-0, 10g, 30.92mmol)与200mL的2M氢氧化钠(NaOH)溶液混合。搅拌1小时后,用浓盐酸(HCl)将pH降低至1。沉淀出白色产物并滤出。将产物溶解在二氯甲烷中并通过液体萃取用水洗涤以纯化。除去溶剂后,将水解的HB-7或HB7-dE(CAS: 96549-95-6)在真空下干燥两天。

[0379] 将2-氯-2-氧代-1,3,2-二氧磷杂环戊烷(CAS: 6609-64-9, 1.01g, 7.1mmol)溶解于无水四氢呋喃(THF)(20mL)中并冷却至-25°C。然后向冷溶液中加入三乙胺(0.717g, 7.1mmol)。将水解的HB7或HB7-dE(1.63g, 6.4mmol)溶解于无水THF(15mL)中并在15分钟内滴加至膦烷溶液中。使用另外的5mL四氢呋喃将剩余的HB7-dE冲洗到烧瓶中。将混合物在-25°C下搅拌3小时,此后滤出三乙基铵盐并在真空下除去THF以得到浅黄色油。粗产物HB7-PD(2.55g)未经纯化即用于下一步骤。

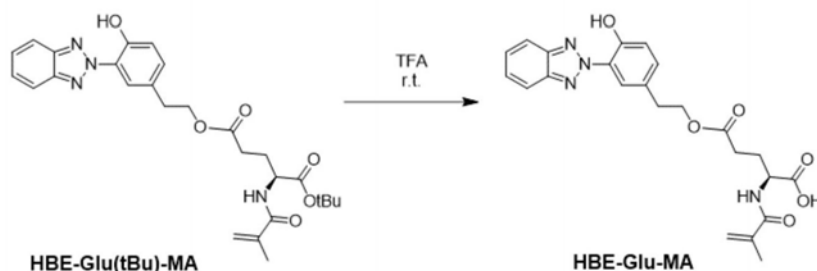
[0380] 在下一反应中,将粗制HB7-PD(2.55g)溶解在无水乙腈(20mL)中并加入甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙酯(DMAEMA)(CAS: 2867-47-2, 11.1g, 10当量)。将反应在60°C下搅拌48小时。真空除去乙腈,通过倾析除去过量的DMAEMA。首先将粗物质在高真空下干燥过夜,然

后在乙醇中搅拌过夜。使用500Da MWC0纤维素膜对材料进行乙醇透析。除去溶剂后得到纯度为50%的产物HB7-PC-MA (0.12g) (未反应的HB7-PD被鉴定为杂质)。¹H-NMR通过在4.5、3.85和1.85ppm处的峰证实产物,而³¹P-NMR显示从18至0ppm的位移。

[0381] 具有羟苯基-苯并三唑部分和替代阴离子连接基的可聚合UV吸收剂的合成:HBE-Glu-MA



[0382]

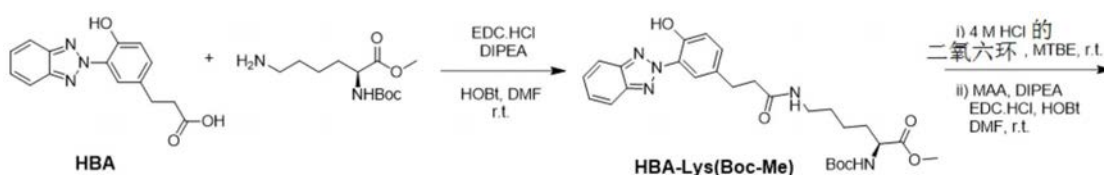


[0383] 在氮气下向无水THF (200mL) 中加入无水DMF (100mL)、2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-(2-羟基乙基)苯酚或HB7-dE (3.18g, 12.5mmol)、(S)-5-(叔丁氧基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸 (8.70g, 28.7mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl, 5.50g, 28.7mmol)和4-二甲基氨基吡啶(DMAP, 3.66g, 29.9mmol)。将反应在室温下搅拌24小时,然后浓缩以除去THF。将混合物用乙酸乙酯(EtOAc)和水稀释并分离。将水相再萃取(EtOAc)并将合并的有机物用水、0.5M HCl、饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤。然后将有机层用MgSO₄干燥并在真空下浓缩为胶状物(9.9g)。在氮气下将胶状物吸收到无水DMF (100mL)中并添加碳酸氢铵(4.93g, 62mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时,然后将其用EtOAc和水稀释并分离。将水相再萃取(EtOAc)并将合并的有机物用水(2X)和盐水洗涤。然后将有机层用MgSO₄干燥并浓缩,得到白色固体。将固体重结晶(MeCN),得到5-(3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-羟基苯乙基)-1-(叔丁基)(叔丁氧基羰基)-L-谷氨酸盐或HBE-Glu(Boc-tBu),呈无色棱晶(4.85g, 72%)。LCMS: t_R 4.20min, 95.1%, m/z 441.40 [(M+H)-Boc]⁺。通过在4.32ppm处出现酯峰以及相应的芳族峰和在1.40ppm处出现保护基峰(Boc和tBu)来表明成功的缀合。随后在氮气下将HBE-Glu(Boc-tBu) (2.00g, 3.70mmol) 加入到乙腈和EtOAc的4:1混合物(80:20mL)中并加入对甲苯磺酸(PTSA, 1.44g, 7.59mmol)。将反应在室温搅拌18小时,然后滤出沉淀物并用甲基叔丁基醚(MTBE)洗涤,得到白色固体。将白色固体吸收到饱和NaHCO₃溶液和EtOAc的混合物中并分离。将水相再萃取(EtOAc)并将合并的有机物用水(2X)和盐水洗涤。然后将有机层用MgSO₄干燥并浓缩,得到油状物(1.6g),推测为胺,其不经进一步纯化而使用。LCMS: t_R 2.29min, 90.15%, m/z 441.42 [(M+H)]⁺。在氮气下,向无水DMF (50mL) 中加入甲基丙烯酸(MAA, 342mg, 3.95mmol), N,N-二异丙胺(DIPEA, 1.50mL, 8.62mmol), EDC·HCl (826mg, 4.31mmol), 羟基苯并三唑HOBT·20wt% H₂O (727mg, 4.31mmol)和可能地,溶于DMF (20mL)中的来自前一步骤的胺(1.58g, 3.59mmol)。将反应在室温搅拌18小时,然后将其用EtOAc和水稀释并分离。将水相再萃取(EtOAc)并将合并的有

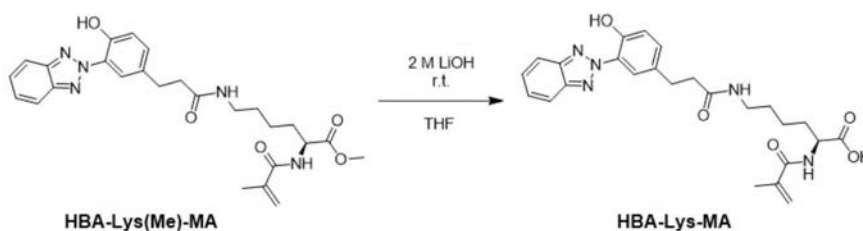
机物用水 (2X)、0.5M HCl、饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤。然后将有机层用MgSO₄干燥并浓缩,得到白色固体。通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚20:80) 纯化此固体,得到白色固体 (340mg), 推测为甲基丙烯酰胺叔丁酯HBE-Glu (tBu)-MA, 其不经进一步纯化即可使用。LCMS: t_R 3.76min, 68.5%, m/z 453.36 [(M+H) - t-Bu]⁺。

[0384] 向白色固体 (推测为HBE-Glu (tBu)-MA (200mg, 约70%纯度)) 中加入三氟乙酸 (4mL)。2.5小时后, 将反应浓缩并将残余物通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc/石油精50:50, 然后乙酸/EtOAc1:99), 得到 (S)-5-(3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-羟基苯乙氧基)-2-甲基丙烯酰氨基-5-氧代戊酸或HBE-Glu-MA, 呈白色固体 (115mg)。¹H-NMR通过在5.77、5.37、4.33和1.92ppm处具有可聚合连接基的羟苯基-苯并三唑 (芳族) 峰 (7.0-8.22ppm) 证实产物。LCMS: t_R 2.93min, 99.57%, m/z 453.35 [(M+H)]⁺。

[0385] 具有羟苯基-苯并三唑部分和替代阴离子连接基的可聚合UV吸收剂的合成: HBA-Lys-MA



[0386]



[0387] 在氮气下向无水DMF (30mL) 中添加3-(3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-羟基苯基)丙酸或HBA (3.00g, 10.6mmol)、DIPEA (2.21mL, 12.7mmol)、EDC·HCl (2.44g, 12.7mmol)、HOBT·20wt% H₂O (1.72g, 12.7mmol) 和溶解于30mL的无水DMF中的(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸甲酯 (3.14g, 10.6mmol)。将反应在室温搅拌18小时, 然后将其用0.5M HCl (100mL) 淬灭。将有机物用EtOAc (2x50 mL) 萃取, 用饱和NaHCO₃溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。然后将有机层用MgSO₄干燥并在真空下浓缩, 得到N⁶-(3-(3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-羟基苯基)丙酰基)-N²-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸甲酯或HBA-Lys (Boc-Me)。LCMS: t_R 3.18min, 95.1%, m/z 426.46 [(M+H)]⁺。通过在3.20ppm处出现酰胺峰和相应的芳族峰以及在1.56ppm处出现保护基Boc峰和在3.70ppm处出现甲酯峰来表明成功的缀合。在氮气下将HBA-Lys (Boc-Me) (3.18g, 6.05mmol) 加入MTBE (12mL) 和4M HCl的二氧六环溶液 (12mL) 的混合物中。将反应搅拌48小时, 然后滤出沉淀, 用乙醚 (100mL) 洗涤, 得到胺中间体, 呈灰白色粉末 (2.75g, 98.6%)。LCMS: t_R 3.18min, 95.1%, m/z 426.46 [(M+H)]⁺。在氮气下将N⁶-(3-(3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-羟基苯基)丙酰基)-L-赖氨酸甲酯盐酸盐 (2.50g, 5.41mmol) 添加至无水DMF (80mL) 中, 接着添加甲基丙烯酸 (512mg, 5.95mmol)、DIPEA (3.4mL, 19.5mmol)、EDC·HCl (1.24g, 6.49mmol) 和HOBT·20wt% H₂O (1.10g, 6.49mmol)。将反应在室温搅拌18小时, 然后用水 (100mL) 淬灭。将有机物用EtOAc (2x50 mL) 萃取, 用0.5M HCl (100mL)、饱和NaHCO₃溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL)

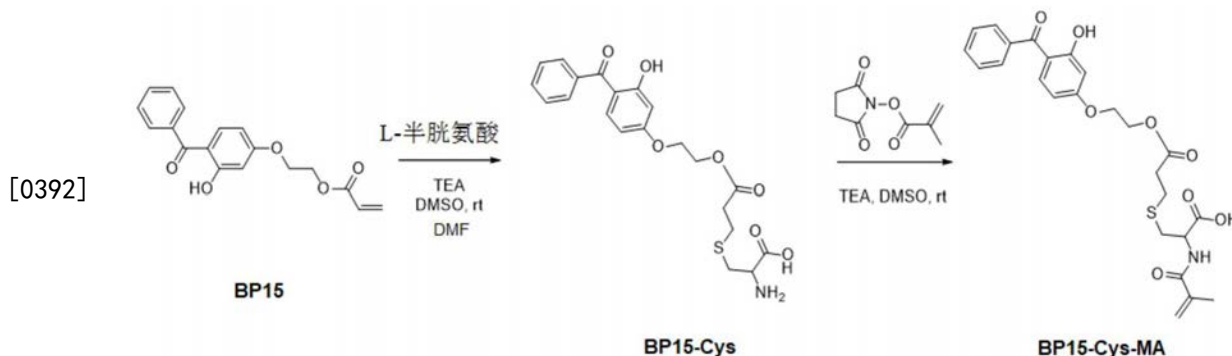
洗涤。然后将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空下浓缩,得到产物,呈灰白色粉末。在氮气下将其溶解于无水DMF (100mL) 中,添加碳酸氢铵 (1.00g, 12.6mmol) 并将反应搅拌18小时。将反应用水 (100mL) 淬灭,将有机物用EtOAc (2x50 mL) 萃取,用0.5M HCl (100mL)、饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。然后将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空下浓缩,得到产物HBA-Lys (Me) -MA,呈灰白色粉末 (1.75g, 65.5%)。LCMS: t_R 2.81min, 96.2%, m/z 492.38 [(M+H)]⁺。

[0388] 在环境气氛下向THF (15mL) 中加入 N^6 - (3- (3- (2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基) -4-羟基苯基) 丙酰基) - N^2 -甲基丙烯酰基-L-赖氨酸甲酯或HBA-Lys (Me) -MA (193mg, 0.391mmol), 然后加入2M LiOH (10mL)。将反应在室温下搅拌18小时,之后将其用1M HCl淬灭至pH 5。将有机物用EtOAc (2x25 mL) 萃取并用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并在真空下浓缩成固体。将其溶于1M NaOH (25mL) 中,用EtOAc (2x25mL) 洗涤并用1M HCl酸化至pH 5。将有机物用EtOAc (2x25 mL) 萃取,用0.5M HCl (50mL)、饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (50mL)、水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。然后将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空下浓缩,得到产物,呈灰白色粉末HBA-Lys-MA (142mg, 76.0%)。¹H-NMR通过在5.71、5.36、4.18、3.01和1.86ppm处具有可聚合连接基的羟苯基-苯并三唑(芳族)峰 (7.08-8.03ppm) 证实产物。LCMS: t_R 2.54min, 95.1%, m/z 480.4 [(M+H)]⁺。

[0389] 具有羟基-二苯甲酮部分的可聚合UV吸收剂

[0390] 将化合物丙烯酸2- (4-苯甲酰基-3-羟基苯氧基) 乙酯或BP15 (CAS:16432-81-8) 衍生化以引入亲水性非聚亚烷基二醇连接基。

[0391] 具有羟苯基-二苯甲酮部分和阴离子连接基的可聚合UV吸收剂 (BP15-Cys-MA) 的合成

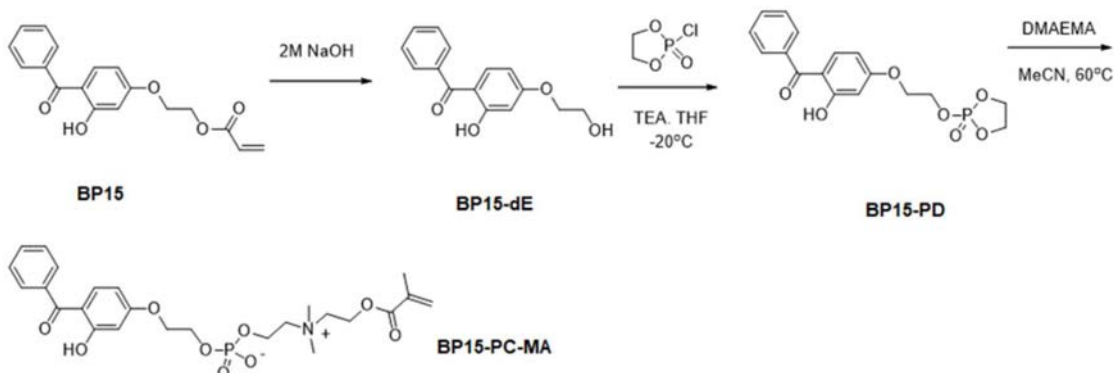


[0393] 将L-半胱氨酸·HCl (2.26g, 1.5当量, 14.4mmol) 加入到2- (4-苯甲酰基-3-羟基苯氧基) 丙烯酸乙酯 (BP15, CAS:16432-81-8, 3g, 9.6mmol) 在DMSO (10mL) 和DMF (10mL) 混合物中的溶液中。溶解组分后(可能需要超声处理以提高L-半胱氨酸的溶解度),滴加TEA或三乙胺 (1.2mL, 1.0当量, 9.6mmol)。将混合物在室温下磁力搅拌过夜。第二天,中间体BP15-Cys从溶液中沉淀,将其使用布氏漏斗在真空下过滤。在过滤过程中用二氯甲烷洗涤沉淀物。丙烯酸酯峰 (6.0、6.2和6.35ppm) 消失表明反应成功。

[0394] 然后将中间体BP15-Cys在乙醇中回流加热重结晶,得到2g的淡黄色固体(产率: 48%)。在三乙胺 (1.3mL, 2.2当量, 1.01mmol) 存在下,将所得中间体BP15-Cys (2g, 4.61mmol) 溶解于无水DMSO (15mL) 中。将N-羟基琥珀酰亚胺基甲基丙烯酸酯或NHS-MA (CAS: 38862-25-8, 1.1g, 1.3当量, 6.00mmol) 预溶解于DMSO (5mL) 中并随后添加至反应混合物中。

在5.8、5.3和4.4ppm出现的甲基丙烯酰胺峰表明可聚合基团成功地再连接到半胱氨酸部分上。与1.9ppm(3个质子)的甲基丙烯酰胺质子相比,6.47ppm(1个质子)的来自BP15的二苯甲酮质子的积分表明甲基丙烯酰胺连接基与二苯甲酮部分的约1:1摩尔连接。为了纯化,将反应混合物在DCM中稀释,然后用水洗涤(可以加入盐水溶液以破坏乳液)。有机相用MgSO₄干燥,然后真空除去溶剂。使用柱色谱法(15%v/v甲醇的二氯甲烷溶液)纯化所得产物BP15-Cys-MA,得到约0.6g的白色淡黄色固体(产率:26%)。ESI-MS显示质量为500.138m/z(-H)和524.1356m/z(+Na)。

[0395] 具有羧基-二苯甲酮部分和两性离子连接基的可聚合UV吸收剂(BP15-PC-MA)的合成



[0396]

[0397] 将10g丙烯酸2-(4-苯甲酰基-3-羟基苯氧基)乙酯或BP15(CAS:16432-81-8,10g,38.7mmol)与200mL的2M氢氧化钠(NaOH)溶液混合。搅拌1小时后,用浓盐酸(HCl)将pH降低至1。白色产物沉淀出来并滤出。将产物溶解在二氯甲烷中并通过液体萃取用水洗涤以纯化。在去除溶剂之后,将水解的BP15或BP15-dE在真空下干燥两天。

[0398] 将2-氯-2-氧代-1,3,2-二氧磷杂环戊烷(CAS:6609-64-9,1.02g,7.1mmol)溶解于无水四氢呋喃(20mL)中并冷却至-25°C。然后向冷溶液中加入三乙胺(0.724g,7.1mmol)。将水解的BP15或BP15-dE(1.85g,7.1mmol)溶解于无水四氢呋喃(15mL)中并在15分钟内滴加至膦烷溶液中。使用另外5mL四氢呋喃将剩余的BP15-dE冲洗到烧瓶中。将混合物在-25°C下搅拌3小时,之后滤出三乙胺盐并在真空下除去四氢呋喃,得到浅黄色油状物。粗产物(2.65g)不经纯化即可用于下一步骤。

[0399] 将粗制BP15-PD(2.65g,7.3mmol)溶解于无水乙腈(20mL)中并添加DMAEMA(CAS:2867-47-2,11.43g,10当量)。将反应在60°C下搅拌24小时。真空除去乙腈,通过倾析除去过量的DMAEMA。将粗物质溶于氯仿中并在乙醚中沉淀出来。将该纯化过程再重复两次。干燥后获得纯度为70%的产物BP15-PC-MA(0.35g)(未反应的BP15-PD被鉴定为杂质)。¹H-NMR通过在4.6、4.45、4.0和1.9ppm处的峰证实产物,而³¹P-NMR显示从18至0ppm的位移。

[0400] 制造用于眼用透镜的HEMA水凝胶的一般方法:

[0401] 根据以下程序制备适用于制造眼用透镜的掺入可聚合UV吸收剂的水凝胶:

[0402] 设备

[0403] 使用可填充214.8mg的单体混合物的200μL体积的聚丙烯模具(20mm直径,0.1mm高度)制备水凝胶。典型地,每个制剂批次制备十个水凝胶样品(总共2148mg,用于10倍规模)。在模具中形成的水凝胶通常是平均厚度小于200μm的扁平样品。

[0404] 单体溶液

[0405] 根据下表1制备不含AIBN的本体单体混合物。将单体HEMA、MAA和TMPTMA称重,精确到0.01g并使用磁力搅拌混合(10分钟)。将本体单体混合物储存在冰箱中并在8周内使用。

[0406] 表1. 不含AIBN的基于本体HEMA的单体混合物的组成

[0407]	摩尔质量 (g/mol)	Wt%	重量 (g)	密度 (g/mL)
HEMA	130.14	96.5	48.25	1.074
MAA	86.09	3	1.5	
TMPTMA	338.4	0.5	0.25	

[0408] 水凝胶制备

[0409] 为了制备具有不同可聚合UV吸收剂的水凝胶样品(参见表2),将一定量的如上制备的本体单体混合物称入小瓶中,然后以所需量加入期望的UV阻挡剂。然后在固化之前将AIBN(0.5wt%)加入到含有UV吸收剂的单体混合物中。添加搅拌棒,用具有隔膜的螺帽密封小瓶,并且使用涡旋混合器混合溶液3分钟。然后通过使用针向溶液中鼓入氩气10分钟来吹扫每个样品。如果需要,将含有可聚合UV吸收剂的制剂温和加热(即,45°C)以溶解组分,每30秒目视检查溶解度。

[0410] 然后使用电子分配移液器将具有不同可聚合UV吸收剂的制剂浇铸到聚丙烯模具中(200mL/模具)。将模具的上半部封盖、夹紧并且在风扇强制气相色谱烘箱中在以下热条件下将单体聚合:50°C持续2h,然后升温至90°C并且然后在90°C下保持2h。聚合后,打开模具,将所得聚合物样品浸入10%乙醇的PBS溶液中3-4h。随后收集聚合物样品并在37°C下在PBS溶液中单独水合过夜。

[0411] 对照(空白)水凝胶样品也用含有形成水凝胶的单体的相同混合物但没有UV吸收剂的制剂制备。

[0412] 表2. 用于制备基于HEMA的水凝胶样品的制剂(总体积200μL)

[0413]	实施例 编号	制剂 (wt% UV 吸收剂)	UV 吸收剂 的重量 (mg)	UV 吸收剂 (mmol)	基于本体 HEMA 的单体混合物的 重量(mg)
	空白	无 UV 吸收剂(对照)	0	0	214.8
	1	4.8% HB7-Cys-MA	10.23	0.02	214.8
	2	4.9% HB7-PC-MA	20.90 (50% 纯度)	0.02	214.8
	3	5.0% HB7-SGlu-MA	11.75	0.02	214.8
	4	4.4% HB7-Cys-MA	9.46	0.0185	214.8
	5	5.2% HB7-Cys-MA	11.00	0.0215	214.8
[0414]	6	3.6% HB7-Cys-MA / 0.75% HB7 混合物 (3:1)	7.674 1.62	0.015 0.005	214.8
	7	4.8% BP15-Cys-MA	10.02	0.02	214.8
	8	4.9% BP15-PC-MA	14.90 (70% 纯度)	0.02	214.8
	9	1.55% HB7-Cys-MA / 3.15% BP15-Cys-MA 混 合物(1:2)	3.34 6.68	0.007 0.013	214.8

[0415] 评估不同水凝胶的UV阻挡性能和光学透明度。

[0416] 用羟苯基-苯并三唑UV吸收部分制备的实施例1-3的水凝胶的UV阻挡性能的结果示于图1中。从图1可以看出,含有HB7-Cys-MA(实施例1)和HB7-PC-MA(实施例2)的所有水凝胶在UV-A和UV-B范围内的UV阻挡性能可以达到ISO I类UV阻挡性能。

[0417] 用羟苯基-二苯甲酮UV吸收部分制备的实施例8至10的一些水凝胶的UV阻挡性能的结果示于图2中。从图2可以看出,含有BP15-Cys-MA(实施例7)和BP15-PC-MA(实施例8)的水凝胶在UV-A和UV-B范围内的UV阻挡性能满足ISO II类要求。

[0418] 亲水性UV吸收剂对基于HEMA的水凝胶含水量的影响

[0419] 所得水凝胶的含水量或EWC是确定其用于眼用透镜的适用性的重要参数。表2的一些UV吸收水凝胶样品的EWC结果在图1和2中总结为相对于空白水凝胶/基础材料的含水量变化($\Delta WC\%$)。

[0420] 对空白基于HEMA的水凝胶测定的平均EWC值为 $58.8 \pm 1.2\%$,其由10个独立批次计算。基于 $\pm 5\%$ 规格,该空白水凝胶的上限和下限可以确定为 $58.8 \pm 5\%$ 。

[0421] 如图1所示,用HB7-Cys-MA(实施例1),HB7-PC-MA(实施例2)和HB7-SGlu-MA(实施例3)形成的水凝胶表现出可接受的EWC值,其在空白样品的EWC的 $\pm 10\%$ 内。特别地,含有HB7-Cys-MA的水凝胶具有 $57.7 \pm 1.1\%$ 的EWC值(5个批次的平均值),其导致相对于空白的 -1.2% 的 $\Delta WC\%$ 。

[0422] 如图2所示,用BP15-Cys-MA(实施例7)和BP15-PC-MA(实施例9)形成的水凝胶表现出可接受的EWC值,其在空白样品的EWC的 $\pm 5\%$ 内。特别地,相对于空白,含有BP15-Cys-MA和BP15-PC-MA的水凝胶的 $\Delta WC\%$ 为约 -2.0% 。

[0423] 亲水性UV吸收剂对基于HEMA的水凝胶光学透明度的影响

[0424] 制备的水凝胶样品的光学透明度评估还显示,用具有带电荷或糖连接基的可聚合UV吸收剂形成的水凝胶具有优异的光学透明度。图3和4描绘了UV吸收水凝胶样品相对于空白/基础材料的平均透射率的变化。

[0425] 基于HEMA的空白水凝胶在400-500nm范围内显示出约98%的平均透射率。

[0426] 如图3所示,用HB7-Cys-MA(实施例1)、HB7-PC-MA(实施例2)和HB7-SGlu-MA(实施例3)制备的基于HEMA的水凝胶都表现出优异的光学透明度和可见光透射率值,其在可接受的限度内。特别地,用HB7-Cys-MA制备的水凝胶表现出88.7%的优异光学透明度(T%) (或相对于空白 -9.4 的 $\Delta T\%$)。实施例2的光学透明度可以通过降低HB7-PC-MA的浓度来进一步提高,因为其表现出比预期的4.9%更高的UV阻挡性能(99%UV-A)。这些结果表明,具有亲水性非聚亚烷基连接基的HB7衍生单体对水凝胶光学透明度没有不可接受的影响,但可有助于产生具有接近空白样品的可见光透射率的UV吸收水凝胶。

[0427] 在相同的图3中,用BP15-Cys-MA(实施例7)和BP15-PC-MA(实施例8)制备的基于HEMA的水凝胶也表现出优异的光学透明度和可见光透射率值,其在可接受的限度内。这些结果显示,具有亲水性非聚亚烷基连接基的BP15衍生单体也对光学透明度具有积极作用,并且可有助于产生具有类似于空白样品的可见光透射率的UV吸收水凝胶。

[0428] 亲水性UV吸收剂浓度对基于HEMA的水凝胶的影响

[0429] 评估含有两种不同浓度HB7-Cys-MA(4.4wt%和5.2wt%)的水凝胶以确定UV吸收剂浓度如何影响水凝胶材料的UV阻挡性能和EWC。评估水凝胶样品(表2中的实施例4和5)的

UV阻挡性能、含水量变化 ($\Delta WC\%$) 和光学透明度变化 ($\Delta T\%$)。结果如图4和5所示。

[0430] 如图4所示,含有浓度为4.4wt%和5.2wt%的HB7-Cys-MA的水凝胶的UV-可见光阻挡性能是相似的。此外,EWC测量显示在不同的HB7-Cys-MA浓度下可达到可接受的 $\Delta WC\%$ 。即使在较高浓度(5.2wt%,实施例5)下,对于含HB7-Cys-MA的水凝胶仍出乎意料地获得高EWC,其在可接受的 $\Delta WC\%$ 限度内。此外,在光学透明度评估中,发现含有HB7-Cys-MA的水凝胶的光学透明度不受所使用的HB7-Cys-MA的浓度影响(图5)。

[0431] 基于HEMA的水凝胶中的UV吸收剂的混合物

[0432] 通过将HB7-Cys-MA与BP15-Cys-MA以1:2的比例混合(表2中的实施例9)或与市售UV吸收剂HB7以3:1的比例混合(表2中的实施例6)来举例说明水凝胶中的UV吸收剂的混合物。配制混合物以得到在基于HEMA的水凝胶中0.02mmol的总UV吸收剂浓度,其分别对应于HB7-Cys-MA/BP15-Cys-MA和HB7/HB7-Cys-MA混合物的4.7wt%和4.3wt%的总UV吸收剂浓度。

[0433] 用UV吸收剂混合物制备的HEMA水凝胶的UV阻挡性能、 $\Delta WC\%$ 和光学透明度的结果也示于图4和5中。通过将HB7-Cys-MA与BP15-Cys-MA混合(实施例9),与仅具有HB7-Cys-MA的水凝胶相比, $\Delta WC\%$ 保持在可接受的限度内并且EWC没有显著变化。当HB7和HB7-Cys-MA以HB7-Cys-MA/HB7 3:1的摩尔比一起掺入水凝胶中时(实施例6),水凝胶的EWC出乎意料地提高(接近空白)。用含有HB7-Cys-MA/HB7的水凝胶也实现了UV I类阻挡性能,同时保持了高EWC(图4)。

[0434] 如图5所示,含有HB7-Cys-MA和BP15-Cys-MA的混合物(摩尔比为1:2)或HB7-Cys-MA和HB7的混合物(摩尔比为3:1)的基于HEMA的水凝胶也表现出高光学透明度,相对于空白, $\Delta T\%$ 在可接受的限度内。这表明亲水性阴离子连接基没有负面地影响水凝胶的亲水性环境,即通过经常导致光学透明度降低的沉淀。

[0435] 亲水性UV吸收剂对离子水凝胶的影响

[0436] 制备包含甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、二甲基氨基乙基氯甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酰胺二甲基氨基丙基甲基氯、2-甲基丙烯酰氧基乙基琥珀酸、2-甲基丙烯酰氧基乙基六氢邻苯二甲酸和乙二醇二甲基丙烯酸酯的单体的专有混合物以提供离子(带电)水凝胶制剂。向此离子水凝胶接触透镜制剂(基于US2012/0074352专利)中添加所需的UV吸收剂,然后使用AIBN热固化单体混合物以形成水凝胶聚合物。上述用于形成基于HEMA的水凝胶的水凝胶制备程序也用于制备离子水凝胶。

[0437] 表3示出了使用具有不同浓度的HB7-Cys-MA和/或HB7的离子制剂制造的离子水凝胶接触透镜的一些实施例。对照(空白)水凝胶样品也用含有形成水凝胶的单体的相同混合物但没有UV吸收剂的制剂制备。

[0438] 表3. 用于制备离子水凝胶样品(体积200 μ L)的制剂比例

实施例 编号	制剂 (UV 吸收剂的 wt%)	UV 吸收剂的 重量 (mg)	UV 吸收剂 (mmol)	单体混合物的 重量(mg)
空白	无 UV 吸收剂	0	0	500
10	1% HB7-Cys-MA	5	0.010	500
11	2% HB7-Cys-MA	10	0.020	500
12	3% HB7-Cys-MA	15	0.029	500
13	3.2% HB7-Cys-MA	16	0.031	500
14	3.5% HB7-Cys-MA	17.5	0.034	500
15	4.0% HB7-Cys-MA	20	0.039	500
16	4.5% HB7-Cys-MA	22.5	0.044	500
17	2% HB7-Cys-MA / 0.5% HB7	10 2.5	0.020 0.07	500
18	2% HB7-Cys-MA / 1% HB7	10 5	0.020 0.015	500
19	1% HB7-Cys-MA / 0.5% HB7	5 2.5	0.010 0.008	500
20	1% HB7-Cys-MA / 1% HB7	5 5	0.010 0.015	500

[0440] 评估制备的离子水凝胶的UV阻挡性能和含水量的变化 ($\Delta WC\%$)。

[0441] 虽然空白基于HEMA的水凝胶接触透镜具有 $58 \pm 5\%$ 的EWC规格,但此特定离子水凝胶接触透镜对于空白材料显示 53% 的EWC。因此,相对于空白材料,测试离子水凝胶样品的EWC规格设定为 $53 \pm 5\%$ 。

[0442] 图6显示了不同量的HB7-Cys-MA对该离子水凝胶接触透镜的UV阻挡性能的影响。在 $1.5wt\%$ 的HB7-Cys-MA的浓度下,接触透镜能够达到II类UV阻挡性能。UV吸收接触透镜和空白接触透镜之间的EWC值的差异 (ΔWC) 也显示在图6中(实施例1和10-16作为代表)。当在水凝胶中掺入多达 $3.5wt\%$ 的HB7-Cys-MA时, $\Delta WC\%$ 相对于空白保持在 $\leq 1.0\%$ 。在较高HB7-Cys-MA浓度下, ΔWC 增加,然而,所得接触透镜的EWC仍满足水凝胶接触透镜的 $53 \pm 5\%$ 规格。

[0443] 相反,HB7对降低离子水凝胶的EWC的影响显著更高。图7显示了含有不同比例的HB7-Cys-MA和HB7的混合物的离子水凝胶接触透镜(实施例10、11和17-20)。与将HB7-Cys-MA的浓度从 1.0 加倍至 $2.0w/w\%$ 相比,将HB7的浓度从 0 增加至 0.5 和 $1.0w/w\%$ 更显著地影响离子水凝胶的EWC(即,含水量的更大降低)。当满足I类UV阻挡性能时,在离子水凝胶中掺入HB7-Cys-MA改善了这些水凝胶接触透镜的UV-可见光透射率和光学透明度。

[0444] 测试水凝胶结果的总结

[0445] 从包含不同可聚合UV吸收剂的各种HEMA和离子水凝胶的评价获得的结果总结示于表4中。评估各种水凝胶以确定其是否满足以下性能标准:

[0446] • 含水量变化 ($\Delta WC\%$)

[0447] ○: 相对于空白在 $\pm 5\%$ 内

[0448] ×: 相对于空白超出 $\pm 5\%$

[0449] • UV阻挡性能

[0450] ○: 满足ISO II类或以上 (UV-A阻挡: $>50\%$, UV-B阻挡: $>90\%$)

- [0451] ×: 不满足ISO II类
- [0452] • 光学透明度反映为平均400-500nm透光率的变化 ($\Delta T\%$)
- [0453] ○: 相对于空白, 透明度降低小于20% ($\Delta T\% < -20\%$)
- [0454] ×: 相对于空白, 透明度降低大于20% ($\Delta T\% > -20\%$)
- [0455] • 黄色色调或泛黄
- [0456] ○: 不可观察到
- [0457] ×: 可观察到
- [0458] 表4. UV吸收水凝胶样品的代表性结果

水凝胶类型	UV-吸收剂	评估			
		含水量	满足 ISO II 类的 UV 阻挡能力	光学透明度	黄色色调
[0459] HEMA-MAA	4.8% HB7-Cys-MA	○	○	○	○
	5.0% HB7-SGluMA	○	○	○	○
	4.8% BP15-Cys-MA	○	○	○	○
	4.9% BP15-PC-MA	○	○	○	○
离子	3.5% HB7-Cys-MA	○	○	○	○

[0460] 还合成了HB7-Cys-MA的类似物, 作为具有可聚合阴离子连接基的基于羟苯基-苯并三唑的UV阻挡剂的另外的实施例。图8显示了与HEMA中0.04mM浓度的HB7-Cys-MA以及空白样品(无UV阻挡剂, 仅HEMA)相比, HBE-Glu-MA和HBA-Lys-MA的UV-Vis透射率。

[0461] 比较HEMA水凝胶实施例

[0462] 比较水凝胶样品也用比较UV吸收剂制备, 其中 (i) 没有连接基, 或存在 (ii) 连接UV吸收部分与UV吸收剂的可聚合部分的聚亚烷基二醇连接基。比较水凝胶样品也以与表2的测试HEMA水凝胶样品相同的方式制备。

[0463] (i) 具有不含连接基的UV吸收剂的比较水凝胶

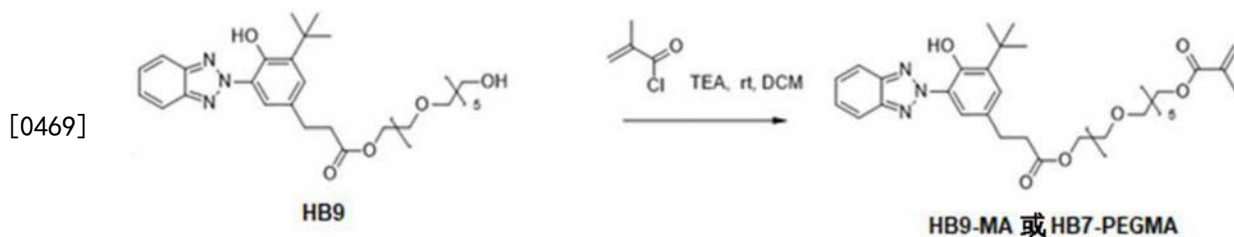
[0464] 用工业上相关的参考UV吸收剂HB7单独或作为与另一市售UV吸收剂BP15的混合物制备比较水凝胶样品。在HB7和BP15 UV吸收剂中, UV吸收部分直接连接到可聚合的甲基丙烯酸酯基团, 使得在单体中不存在中间连接基。

[0465] (ii) 具有含有聚亚烷基二醇连接基的UV吸收剂的比较水凝胶

[0466] 还使用具有将UV吸收部分连接至可聚合甲基丙烯酸酯基团的聚乙二醇(PEG)连接基的UV吸收剂制备比较水凝胶。将比较含PEG的吸收剂表示为HB7-PEGMA和BP15-PEGMA。

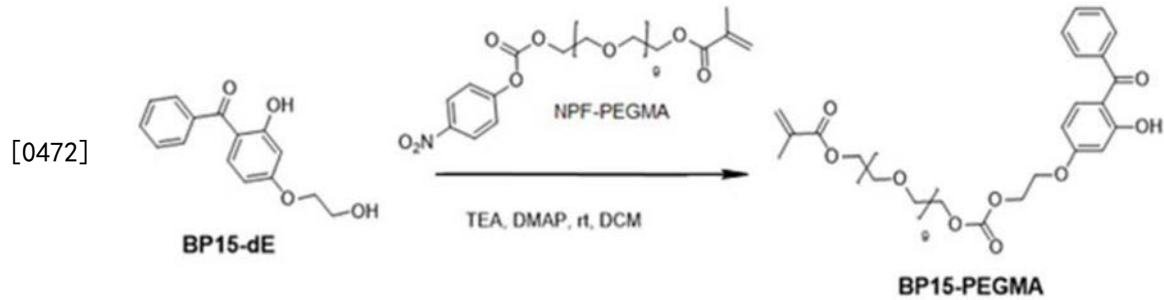
[0467] 如下所示, HB7-PEGMA通过: (i) 从 Tinuvin®1130 分离前体 α -[3-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-5-(1,1-二甲基乙基)-4-羟基-苯基]- ω -1-氧代丙基]-4-羟基聚(氧代-1,2-乙二基), 然后甲基丙烯酸酯化以提供HB7-PEGMA(方案(a))合成。

[0468] (a) HB7-PEGMA的形成



[0470] 通过将BP15-dE与 ω - (对硝基苯氧基)-聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯或NPF-PEGMA缀合来合成BP15-PEGMA。纯化后得到产物BP15-PEGMA (方案(b))。

[0471] (b) BP15-PEGMA的形成

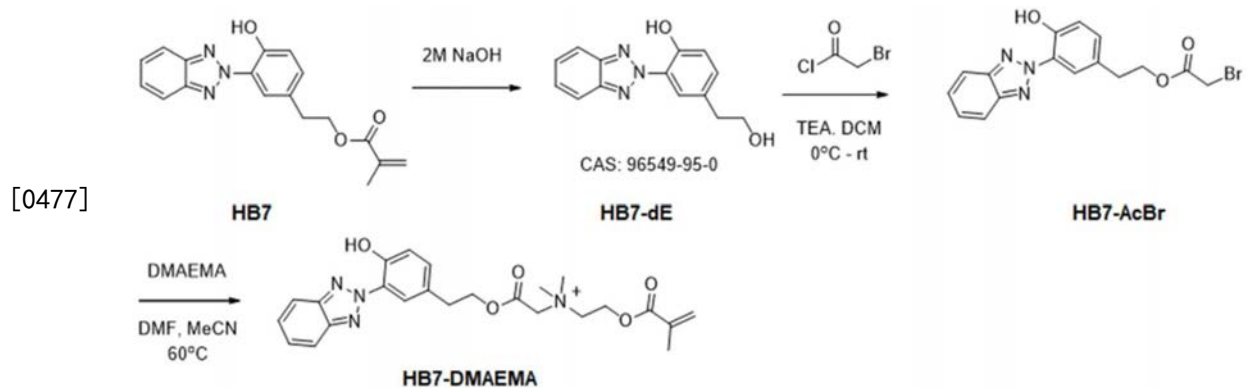


[0473] 使用与用于制备表2的测试HEMA水凝胶样品相同的水凝胶制备方案形成比较基于HEMA的水凝胶样品。使用类似浓度的比较UV吸收剂(以摩尔计)用于制备比较水凝胶。比较水凝胶的制剂示于表5中。

[0474] (iii) 具有含阳离子连接基的UV吸收剂的比较水凝胶

[0475] 如下所示,HB7-DMAEMA通过使HB7-dE或2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙醇与溴乙酰溴缀合,随后添加甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙酯或DMAEMA以提供具有阳离子或季铵连接基的UV阻挡剂(方案(c))合成。

[0476] (c) HB7-DMAEMA的形成



[0478] BP15上的阳离子连接基也可以通过相同的途径来合成,即通过使水解的BP15(或BP15-dE)与溴乙酰氯缀合,随后加入DMAEMA。

[0479] 表5. 用于制备具有比较UV吸收剂的比较基于HEMA的水凝胶样品的制剂(总体积200 μ L)

比较实施例编号	制剂 (w/w%UV 吸收剂)	UV 吸收剂的重量 (mg)	UV 吸收剂 (mmol)	基于本体 HEMA 的单体混合物的重量(mg)
CE1	3% HB7	6.44	0.02	214.8
CE2	1% HB7 / 2% BP15 混合物 (1:2)	2.16 4.16	0.007 0.013	214.8
CE3	5% HB7-PEGMA	10.74	0.016	214.8

[0480]

	(HB9-MA)				
[0481]	CE4	5% BP15-PEGMA	10.74	0.014	214.8
	CE5	4.9% HB7-DMAEMA	10.63	0.02	214.8

[0482] 还根据上述方案评估比较水凝胶样品的含水量 (EWC)、光学透明度 (%T)、UV 阻挡性能和黄色色调的存在。

[0483] 结果

[0484] 来自 7 个批次的含有 3% 的 HB7 的比较水凝胶样品 (CE1) 的平均 EWC 值为 $55.5 \pm 1.1\%$ (图 9)。这低于含有阴离子 UV 吸收剂 BP15-Cys-MA 的本发明水凝胶 (实施例 8) 所获得值, 其能够获得比 CE1 更高的 EWC ($56.7 \pm 1.0\%$)。用两性离子 BP15-PC-MA UV 吸收剂形成的水凝胶具有 $56.9 \pm 0.8\%$ 的 EWC 并且由于较高的 UV-A 阻挡性能而在本研究中提供第二最好的结果。

[0485] 含有 3% 的 HB7 的比较水凝胶样品 (CE1) 显示出低的可见光透射率和雾度 (图 10), 如通过 70.5% 的 T% 或相对于空白的 -27.5% 的 $\Delta T\%$ (超出规格) 所反映的。与本发明相比, 即 4.8% 的 HB7-Cys-MA (实施例 1) 显著改善了基于 HEMA 的水凝胶的 EWC 值, 相对于空白, $\Delta WC\%$ 为 -1.2% (图 1)。含有 HB7-Cys-MA 的基于 HEMA 的水凝胶的光学透明度保持在约 -6.9% 的 $\Delta T\%$ 值, 甚至在高达 5.2% 的较高浓度下 (图 3 和 5), 而 HB7 并非如此。通过将 HB7-Cys-MA 与 HB7 (3:1 摩尔比) 混合, 还实现了 I 类 UV 阻挡的基于 HEMA 的水凝胶, 其相对于空白的 $\Delta WC\%$ 为 -0.7% 且 $\Delta T\%$ 为 -1.2% (图 4 和 5)。

[0486] 在离子水凝胶中, 3.5% w/w 的 HB7-Cys-MA 达到 I 类 UV 阻挡, 而其将空白 (基础材料) 的含水量稍微改变仅 -0.9% 的 $\Delta WC\%$ (图 6)。相反, HB7 对降低该离子水凝胶含水量的影响显著更高 (实施例 17-20)。通过在离子水凝胶中使用 HB7 和 HB7-Cys-MA 的混合物, 可以观察到 UV 吸收剂浓度对水凝胶的 EWC 值的影响 (图 7)。通过将 HB7 的浓度增加 0.5%, 实现了 -0.6% 的 $\Delta WC\%$, 而通过将 HB7-Cys-MA 的浓度增加 1.0%, 实现了 -0.2% 的 $\Delta WC\%$ 。此外, 难以保持 HB7 在单体混合物中的溶解度, 这通常导致模糊的接触透镜。

[0487] 1:2 摩尔比的商业 UV 吸收剂、3% HB7/BP15 的混合物 (CE2, 图 10) 和具有亲水性阴离子连接基的 UV 吸收剂的混合物 (1:2 摩尔比的 4.7% HB7-Cys-MA/BP15-Cys-MA, 图 5) 之间的比较表明, 基于 HEMA 的水凝胶的光学透明度 (-20.9% 的 $\Delta T\%$ 与 -6.1% 的 $\Delta T\%$) 可通过本发明显著提高。

[0488] 还对照用单独的市售 HB7 (CE1) 或 HB7 和 BP15 的混合物 (CE2) 制备的水凝胶样品, 评估用含有聚乙二醇 (PEG) 连接基的可聚合 UV 吸收剂形成的比较水凝胶样品 CE3 和 CE4。评估制备的水凝胶样品的阻挡 UV 光的能力、光学透明度和含水量 (EWC)。UV 阻挡性能和 $\Delta WC\%$ 的结果示于图 9 中。

[0489] 尽管 BP15-PEGMA (CE4) 具有比 HB7-PEGMA (CE3) 更高的乙二醇含量, 但其不助于增加水凝胶的含水量 (图 9)。在与 HB7 和 HB7/BP15 参考样品 (CE1 和 CE2) 相似的浓度下, 5wt% HB7-PEGMA 和 5wt% BP15-PEGMA 样品表现出显著更低的 EWC, 并且与空白相比更大的 ΔWC 。

[0490] 光学透明度评估还显示含有 3% HB7 的水凝胶表现出低的可见光透射率和雾度, 如通过 70.5% 的 T% 或相对于空白的 -27.5% 的 $\Delta T\%$ (超出可接受规格) 所反映的。此外, 含有 HB7-PEGMA 和 BP15-PEGMA 的基于 HEMA 的水凝胶不如 HB7 和 HB7/BP15 样品好。含有 HB7-PEGMA 和 BP15-PEGMA 的所得水凝胶样品看起来是不透明的, 并且所有比较水凝胶样品表现出相对

于空白/基础材料低于-20%的 $\Delta T\%$ (图10)。

[0491] 将具有阳离子连接基的亲水性UV吸收剂用HB7-DMAEMA表示并掺入HEMA基水凝胶(CE5)中。如图9所示,阳离子部分明显降低了UV吸收剂的UV阻挡性能,需要更高浓度的化合物以实现与HB7-Cys-MA相同的性能。然而,即使在4.9% (与HB7-Cys-MA相同的摩尔浓度)下,CE5实施例的EWC也低于预期的(ΔWC 略低于-5%)。

[0492] 比较离子水凝胶实施例

[0493] 还使用工业上相关的参考UV吸收剂HB7制备比较离子水凝胶样品,其中UV吸收部分直接连接到可聚合甲基丙烯酸酯基团,使得在单体中不存在中间连接基。还以与表3的测试离子水凝胶样品相同的方式制备比较离子水凝胶样品。比较离子水凝胶的制剂如表6所示。

[0494] 表6. 用于制备具有比较UV吸收剂的比较离子水凝胶样品的制剂(总体积200 μ L)

比较实施例编号	制剂 (wt% UV 吸收剂)	UV吸收剂的重量 (mg)	UV 吸收剂 (mmol)	单体混合物的重量 (mg)
[0495] CE6	2.5% HB7	12.5	0.0375	500
CE7	4.5% HB7-DMAEMA	22.5	0.0423	500

[0496] 还根据上述方案评估比较离子水凝胶样品的含水量(EWC)、光学透明度(%T)、UV阻挡性能和黄色色调的存在。

[0497] 还将具有阳离子连接基的UV吸收剂HB7-DMAEMA以4.5wt%掺入离子水凝胶(CE7)用于比较。尽管不能实现与含有CE6和HB7-Cys-MA的离子水凝胶相同的UV阻挡性能(实施例14-16)。此外,由于在离子水凝胶中出现HB7-DMAEMA沉淀,因此在CE7样品中离子水凝胶的光学透明度降低。

[0498] 结果

[0499] 在2.5%HB7下,通过水凝胶样品实现I类UV阻挡。然而,水凝胶的EWC和光学透明度显著降低。HB7似乎不溶于离子水凝胶样品,因为固体HB7在接触透镜的水合和高压釜处理后沉淀。

[0500] 比较水凝胶结果的总结

[0501] 从包含不同比较UV吸收剂的各种比较基于HEMA的水凝胶的评价获得的结果的总结示于表7中。评估各种水凝胶以确定其是否满足以下性能标准:

[0502] • 含水量变化($\Delta WC\%$)

[0503] ○: 相对于空白在 $\pm 5\%$ 内

[0504] ×: 相对于空白超出 $\pm 5\%$

[0505] • UV阻挡性能

[0506] ○: 满足ISO II类或以上(UV-A阻挡: $>50\%$, UV-B阻挡: $>90\%$)

[0507] ×: 不满足ISO II类

[0508] • 光学透明度反映为平均400-500nm透光率的变化($\Delta T\%$)

[0509] ○: 相对于空白,透明度降低小于20% ($\Delta T\% < -20\%$)

[0510] ×: 相对于空白,透明度降低大于20% ($\Delta T\% > -20\%$)

[0511] • 黄色色调或泛黄

[0512] ○: 不可观察到

[0513] ×:可观察到

[0514] 表7.比较UV吸收水凝胶样品的结果

水凝胶 类型	比较UV吸收剂	评估			
		含水量	满足 ISO II 类的 UV 阻挡能力	光学透明度	黄色色调
HEMA-MAA	3.0% HB7	○	○	×	×
	1.0% HB7/2.0% BP15 混合物	○	○	○	×
[0515]	5.0% HB7-PEGMA	○	○	×	×
	5.0% BP15-PEGMA	○	○	×	×
	4.9% HB7-DMAEMA	×	○	○	○
离子	2.5% HB7	○	○	×	×
	4.5% HB7-DMAEMA	○	○	×	×

[0516] 应当理解,在不脱离本文概述的本发明的精神的情况下,可以做出各种其他修改和/或变化。

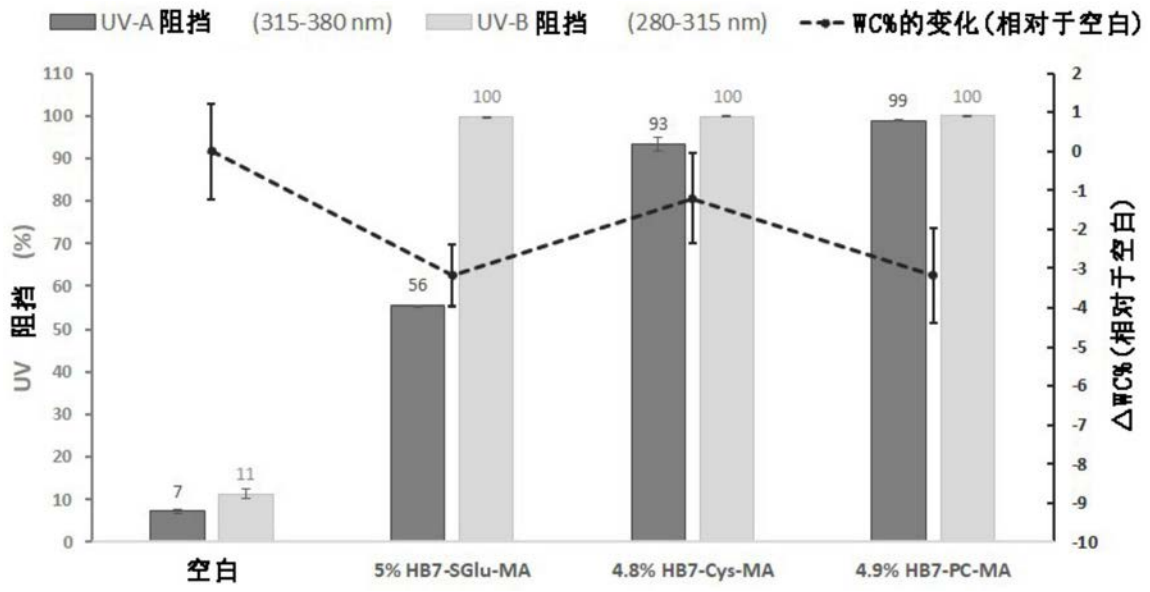


图1

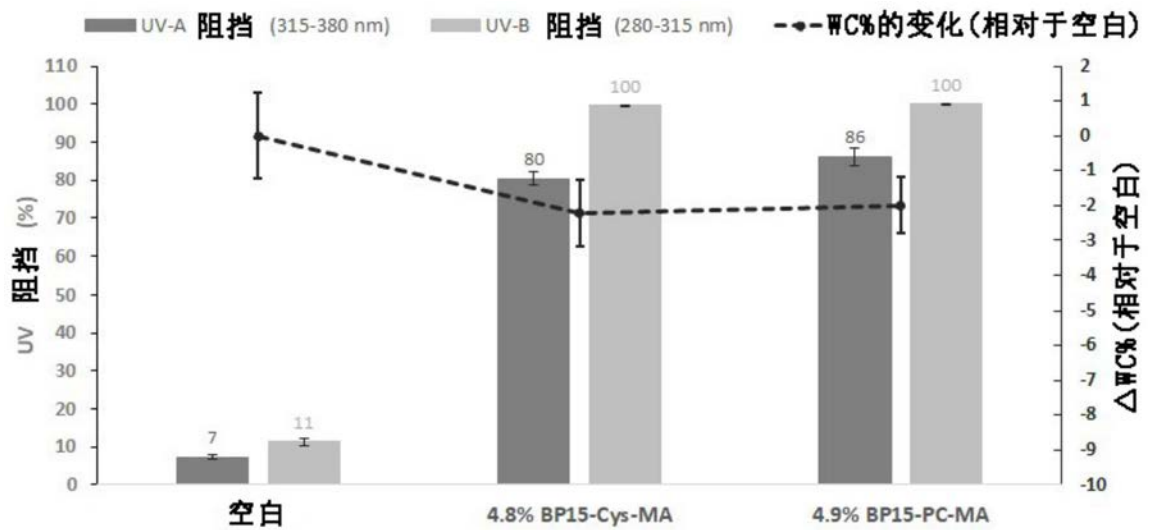


图2

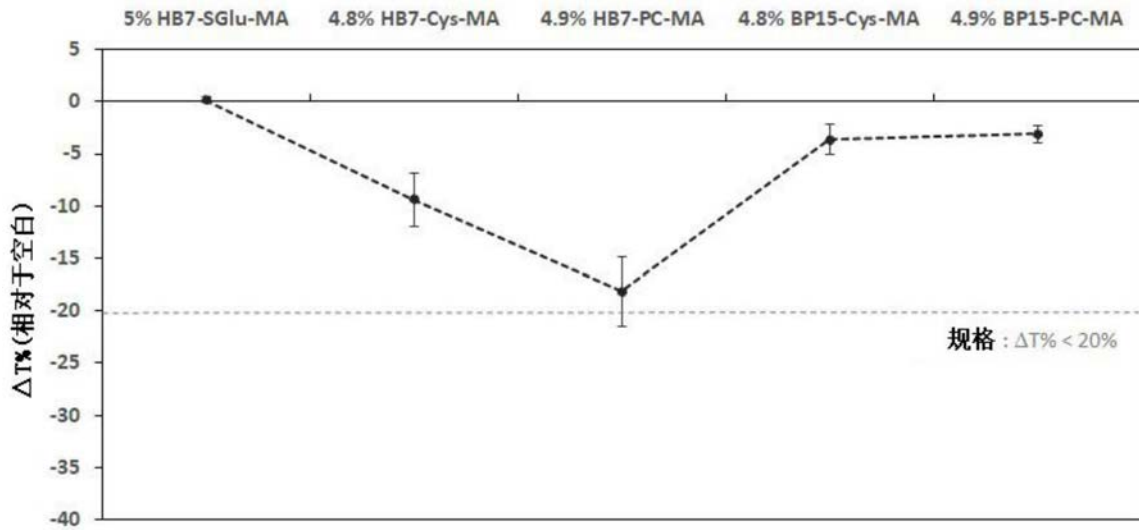


图3

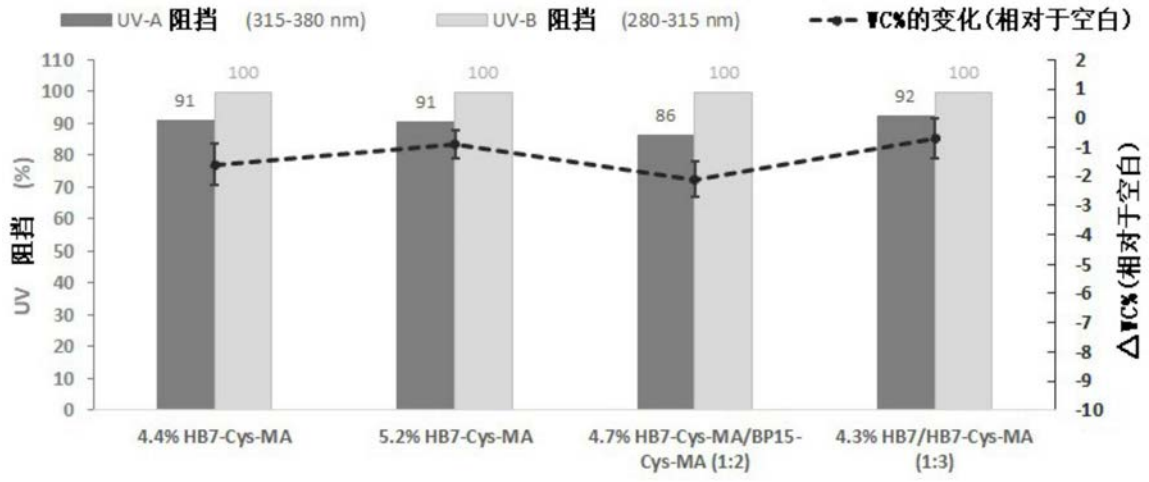


图4

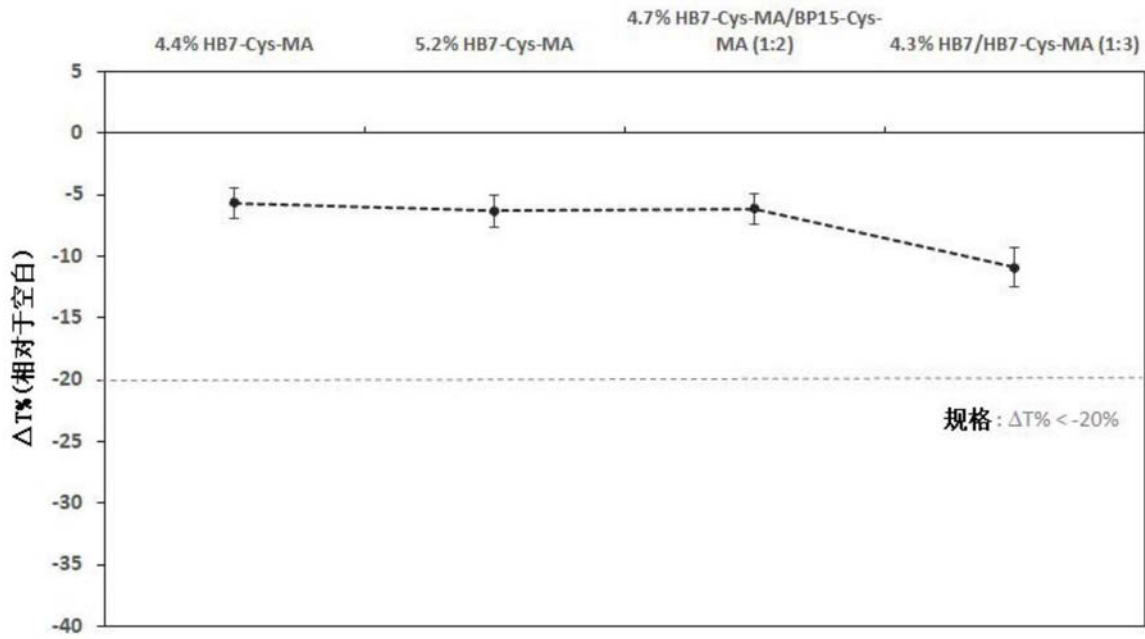


图5

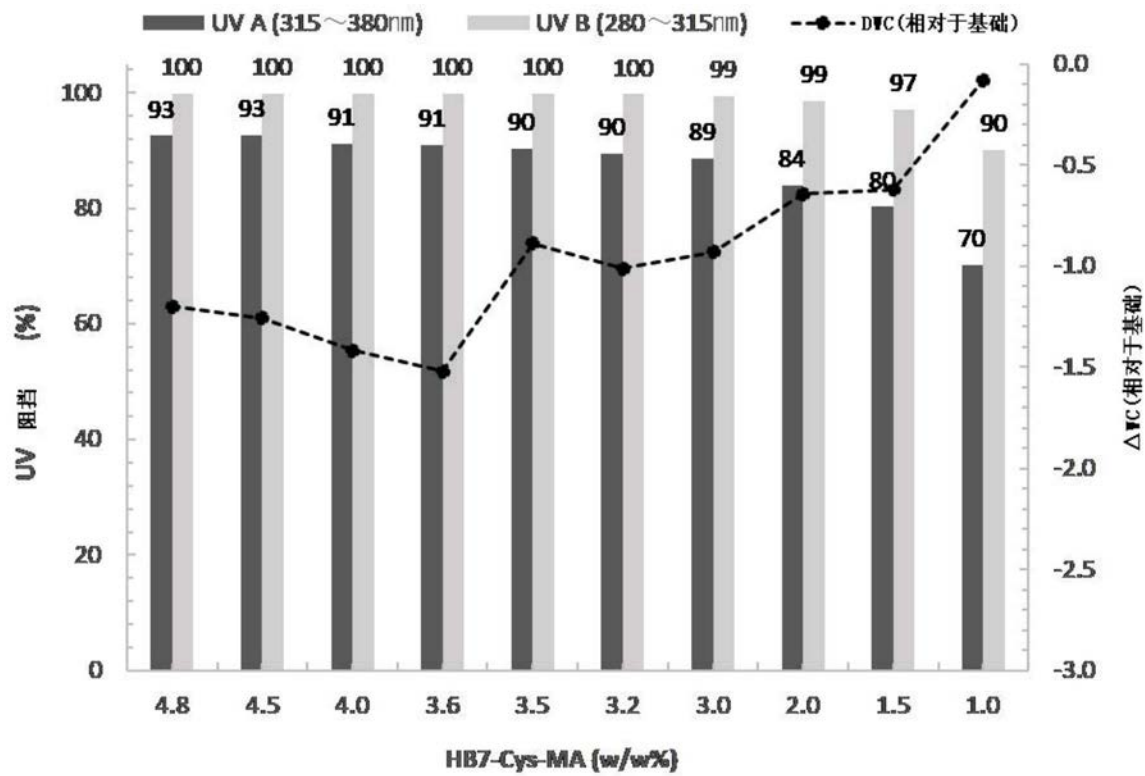


图6

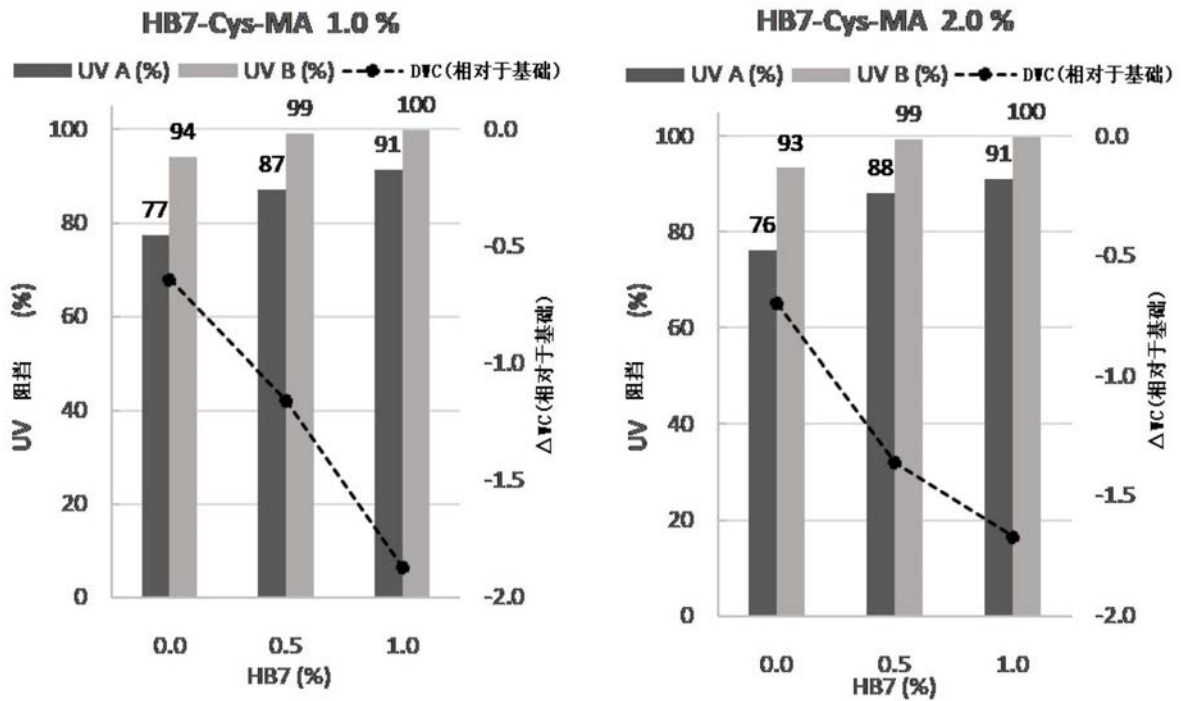


图7

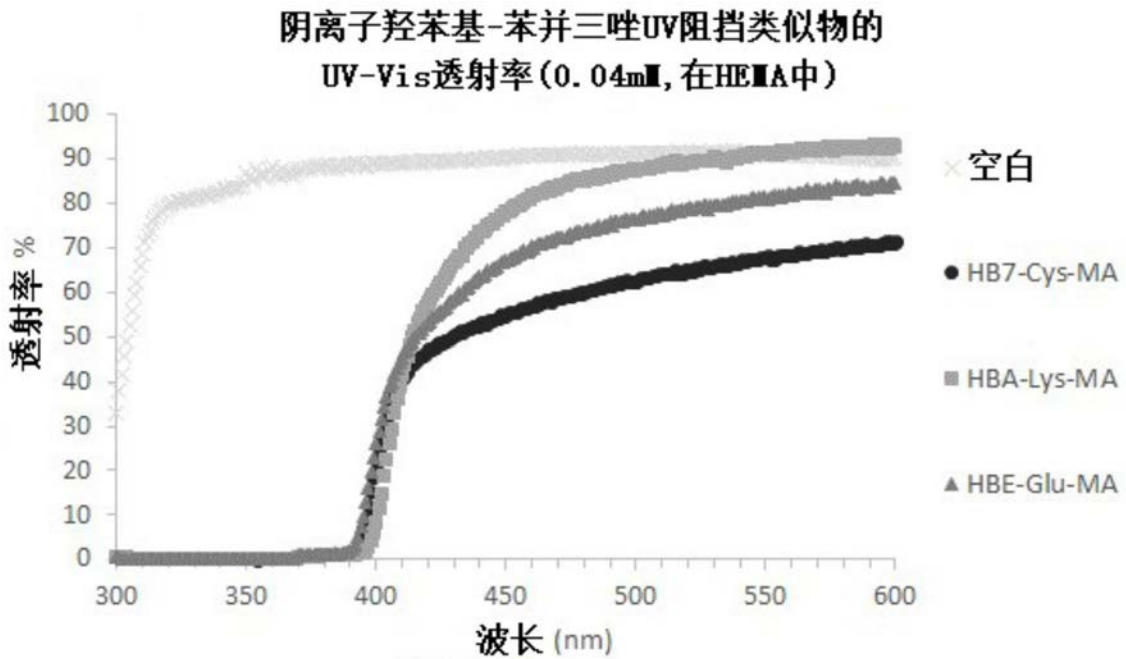


图8

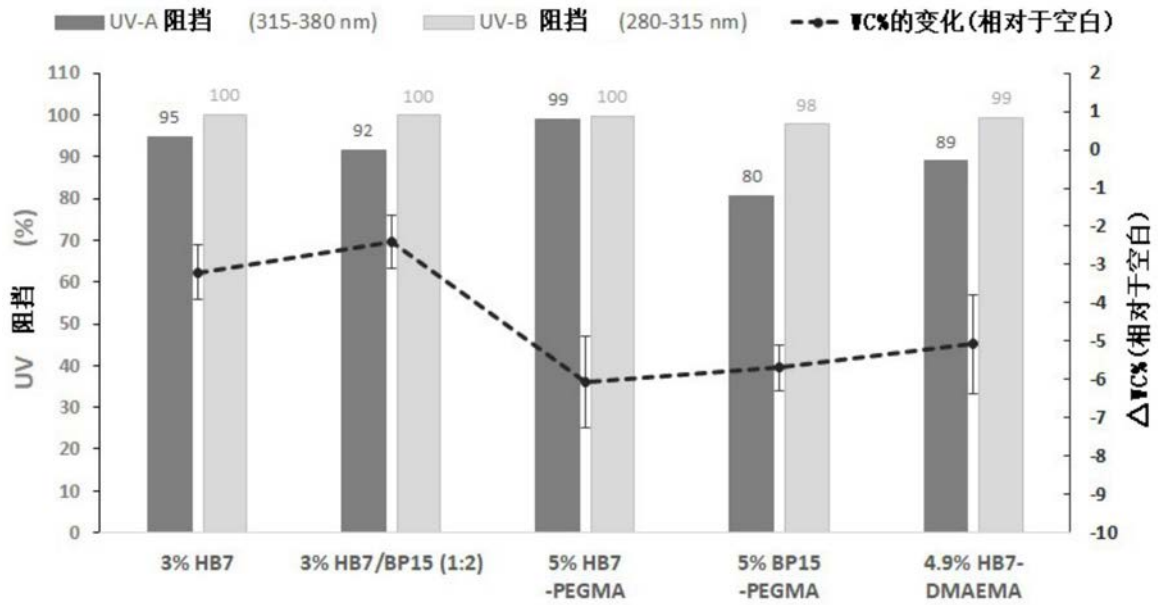


图9

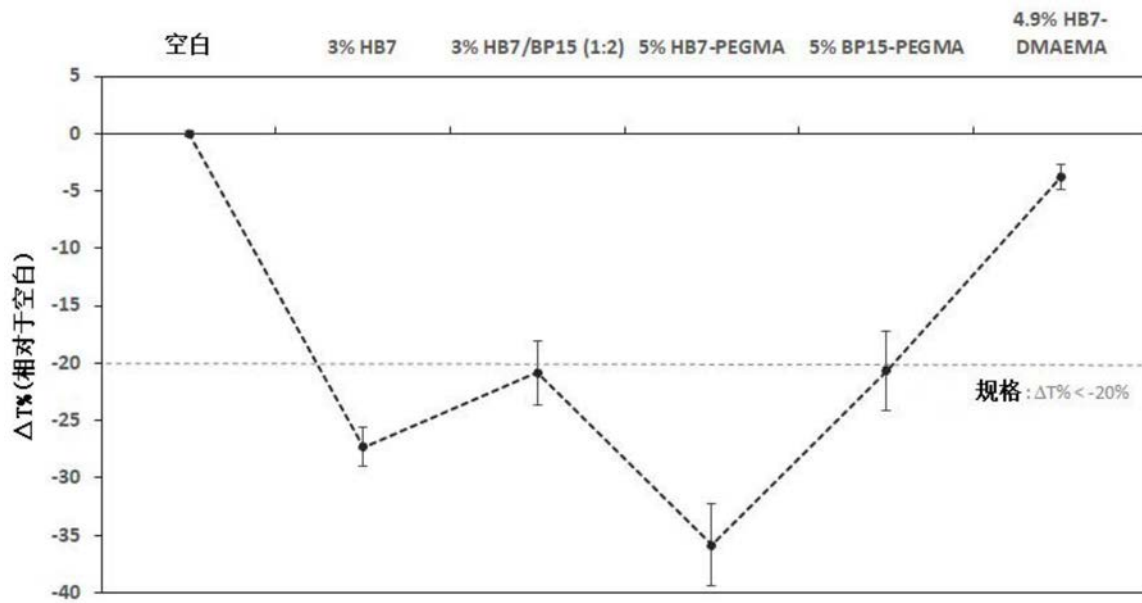


图10