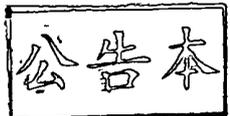


發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95115677

※ 申請日期： 95.5.7

※IPC 分類： A61k 9/00 (2006.01)
B4D 11/00 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於活性化合物之持續傳送的眼用裝置

Ophthalmic devices for sustained delivery of active compounds

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

諾華公司 / NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 卡儂尼卡 / CANONICA, ARTHUR

2. 佩斯寇 卓柏 / TRAUB, PASCAL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士，4056 巴塞爾城，光明街 35 號

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

國籍：(中文/英文)

瑞士 / Switzerland

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 霖 庫克 溫特頓 / WINTERTON, LYNN COOK

2. 約翰 馬汀 賴利 / LALLY, JOHN MARTIN

國籍：(中文/英文)

1. 美國 / USA

2. 愛爾蘭 / Ireland

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國專利；2005.05.05；60/677,964

2. 美國專利；2005.09.23；60/719,878

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於眼用裝置，尤其是隱形眼鏡，其在儲存於包裝溶液中至少約一個月後，於戴著至少約 6 小時的期間內，能漸漸釋放一或多種客體材料。本發明亦提供用於製造本發明的眼用裝置之方法，及用於時間經控制地釋放一或多種客體材料之方法，以用於處理眼睛問題。

【先前技術】

定時或受控制的（更正確地說為持續）藥物傳送系統係為藥學工業中之眾所周知者。然而，此類型的技術係非為隱形眼鏡工業之眾所周知者。此係部分因為大多數的隱形眼鏡係由單體聚合（硬化）所製造。典型地，單體的聚合並不是非常有效率的，因此在完成“硬化”後仍有可觀部分的單體殘留著。在大部分的情況下，這些單體可能代表嚴重的健康問題，因此需要在適當的溶劑萃取程序中使用所成形的隱形眼鏡萃取出（即移除）未聚合的單體。

一個與萃取有關聯的問題是此方法的本性係非選擇性的。可溶於所採用的溶劑且能由所成形的隱形眼鏡瀝濾出的任何東西係可能被（且通常將被）萃取出。若有所欲的活性化合物或成分（例如潤滑劑、藥物等），則全部或大部分的活性化合物或成分亦將在此萃取程序中被移除，而留下一種隱形眼鏡，其係不能或無效率於傳送所欲的活性化合物或成分。此外，在萃取程序中，透鏡係被膨潤的，因為未鍵結的部分係可被容易地移除。

在此論據後，工業上已經嘗試藉由"裝載"經聚合的物品來克服此問題。此係藉由在一適當的溶劑中(非常像在萃取步驟中)將物品膨潤，然後將活性化合物/成分溶解入相同的溶劑中而達成。於平衡後，所裝載的產品係由溶劑被移出，讓其乾燥以移除溶劑，或經溶劑交換成一種既不會溶劑化所裝載的活性物亦不會膨潤聚合物基質的溶劑；產生一種乾裝載的物品，其能釋放所欲的化合物或成分。然而，此"裝載"方法伴隨著數個缺點。首先，其需要許多額外的步驟，此可能增加製造成本。其次，它的效率係大大地取決於化合物或成分的溶解化參數。第三，物品必須被乾燥或經溶劑交換。對照下，水凝膠隱形眼鏡係以水合狀態儲存在包裝溶液中。第四，一旦物品被水合，則釋放機構被激活。因為水凝膠隱形眼鏡係儲存在包裝溶液中，故全部或大部分(許多)的活性化合物或成分係已經在包裝溶液中釋放。

因此，對於能以可持續方式長期間傳送活性化合物的水凝膠軟式隱形眼鏡之製造方法係有存在需求。對於一種能以可持續方式長期間傳送活性化合物的眼用裝置亦有需求。

【發明內容】

本發明之一觀點係提供一種眼用產品，其包括密封包裝，該密封包裝包含包裝溶液及軟式水凝膠隱形眼鏡，其中水凝膠隱形眼鏡包含聚合物基質及客體材料，該客體材料不是共價地連接至聚合物基質而是分布在其內，其中水

凝膠隱形眼鏡具有在儲存於包裝溶液中至少約一個月後，於戴著至少約 6 小時的期間內，漸漸釋放客體材料的能力，其中水凝膠隱形眼鏡係由在模具中鑄塑一種流體預聚物組成物而製得，沒有經歷任何的萃取程序，其中預聚物組成物包含客體材料及光化可交聯預聚物（由其藉由聚合反應而形成聚合物基質），其中客體材料係不含有任何可與光化可交聯預聚物作熱或光化交聯的基且存在量係足以在經歷至少約 6 小時的戴著時間從隱形眼鏡釋放出。

本發明的另一觀點係提供一種製造軟式隱形眼鏡的方法，該軟式隱形眼鏡能在長的戴著期間內漸漸傳送客體材料。本發明的方法包括以下步驟：(a) 得到一種流體預聚物組成物，其包含光化可交聯預聚物和客體材料，其中光化可交聯預聚物包含乙烯性不飽和基且可被熱或光化聚合以形成軟式隱形眼鏡的聚合物基質，其中客體材料係不含有任何可與光化可交聯預聚物作熱或光化交聯的基，其中客體材料的存在量係足以提供所欲的功能性給軟式隱形眼鏡；(b) 將一數量的流體預聚物組成物導入用於製造隱形眼鏡的模具內；(c) 在模具內聚合光化可交聯預聚物以形成具有客體材料的軟式隱形眼鏡，該客體材料不是共價地連接至聚合物基質而是以實質上均勻的方式分布在其內；(d) 將所生成的軟式隱形眼鏡包裝在一含有包裝溶液的容器中；及(e) 消毒包裝中的軟式隱形眼鏡，其中消毒後的軟式隱形眼鏡係能在至少約 6 小時的戴著期間內漸漸釋放客體材料，其限制條件為該方法不含有任何萃取步驟。

本發明之又一觀點係提供一種藥物或潤滑劑的時間經控制傳送之方法。本發明的方法包括以下步驟：(a)得到一種密封包裝，其含有包裝溶液及軟式水凝膠隱形眼鏡，該軟式水凝膠隱形眼鏡係由在模具中鑄塑一種流體預聚物組成物而製得，其中流體可聚合組成物包含藥物或潤滑劑（沒有乙烯性不飽和基），及至少一種來自乙烯系單體、具有一或多個乙烯性不飽和基的巨單體、具有乙烯性不飽和基的光化可交聯預聚物及其組合所組成族群的可聚合成分，其中隱形眼鏡的聚合物基質係由可聚合成分中的乙烯性不飽和基之熱或光化聚合所形成，其中藥物或潤滑劑不是共價地連接至聚合物基質而是分布在其內，其中藥物或潤滑劑的存在量係足以提供所欲的功能性給隱形眼鏡；(b)將軟式水凝膠隱形眼鏡戴在眼睛中；及(c)在戴著至少約 6 小時的期間內，於眨眼下漸漸傳送藥物或潤滑劑。

由以下較佳具體態樣的說明將更明瞭本發明的這些和其它觀點。該詳細的說明係僅用於說明本發明而非限制本發明的範圍，本發明的範圍係由所附的申請專利範圍及其均等例所界定。如熟習該項技術者所明知的，可達成的本發明的許多變化和修飾例，而不脫離此揭示的新穎概念之精神和範疇。

【實施方式】

除了另有指明，否則本文中所用的所有技術和科學術語係具有本發明所屬於的一般技藝人士所通常了解的相同意義。大體上，本文中所用的命名法及實驗程序係為技藝

中之眾所周知者且為一般採用者。使用傳統方法於這些程序，如技藝和各種不同的一般參考案中所提供者，其中術語係以單數提供，然後本案發明人亦考慮該術語的複數。本案中所用的命名法及下述的實驗程序係為技藝中之眾所周知者且為一般採用者。如揭示的各處中所採用者，除非另有指明，否則應了解係具有以下意義。

"水凝膠"係指一種聚合材料，當其被充分水合時係可吸收至少 10 重量百分率的水。水凝膠材料係可藉由在附加的單體及/或巨單體之存在或不存在下，聚合或共聚合至少一種親水性單體或是藉由交聯預聚物而獲得。

"聚矽氧水凝膠"係指一種水凝膠，其可藉由共聚合一種可聚合組成物(含有至少一種含聚矽氧的乙烯系單體或至少一種含聚矽氧的巨單體)或一種含聚矽氧的預聚物而獲得。

本文中所用的"親水性"係指一種材料或其之部分將更易於與水締合(與脂質比較下)。

本文中所用的術語"流體"係指能夠像液體般流動的材料。

"單體"係意味一種低分子量化合物，其可被光化或熱或化學地聚合。低分子量典型上係意味平均分子量少於 700 道耳吞。

如本文中所用的，與可聚合組成物或材料或透鏡形成材料之硬化或聚合有關的"光化"係意味藉由光化照射，如 UV 照射、電離輻射(例如 γ -射線或 X 射線照射)、微波照射

等等來進行硬化(例如交聯及/或聚合)。熱硬化或光硬化方法係為熟習該項技術人士之眾所周知的。透鏡形成材料係為熟習該項技術人士之眾所周知的。

本文中所用的"乙烯系單體"係指一種低分子量化合物,其具有乙烯性不飽和基且可被光化或熱聚合。低分子量典型上意味平均分子量少於700道耳吞。

本文中所採用的術語"乙烯性不飽和基"或"烯鍵性不飽和基"係為廣義的且意欲涵蓋任何含有至少一個 $>C=C<$ 基的基。例示的乙烯性不飽和基包括非用以限制的丙烯醯基、甲基丙烯醯基、烯丙基、乙烯基、苯乙烯基或其它含 $C=C$ 的基。

本文中所用的"親水性乙烯系單體"係指一種乙烯系單體,其能形成一種當被充分水合時可吸收至少10重量百分率水的均聚物。適合的親水性單體係(非無遺漏的清單)經羥基取代的低級烷基(C_1 至 C_8)丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯、丙烯醯胺、甲基丙烯醯胺、(低級烯丙基)丙烯醯胺及-甲基丙烯醯胺、乙氧化丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯、經羥基取代的(低級烷基)丙烯醯胺及-甲基丙烯醯胺、經羥基取代的低級烷基乙烯基醚、乙烯基磺酸鈉、苯乙烯磺酸鈉、2-丙烯醯胺基-2-甲基丙磺酸、N-乙烯基吡咯、N-乙烯基-2-吡咯啉酮、2-乙烯基噁唑啉、2-乙烯基-4,4'-二烷基噁唑啉-5-酮、2-及4-乙烯基吡啶、具有總共3至5碳原子的乙烯系不飽和羧酸、胺基(低級烷基)-(其中術語"胺基"亦包含四級銨)、單(低級烷胺基)(低級烷基)及二(低級烷

胺基)(低級烷基)丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯、烯丙醇等。

本文中所用的"疏水性乙烯系單體"係指一種乙烯系單體，其能形成一種可吸收少於10重量百分率水的均聚物。

"巨單體"係指一種中等或高分子量化合物或聚合物，其含有能進一步進行聚合/交聯反應的官能基。中等和高分子量典型上係意味平均分子量大於700道耳吞。較佳地，巨單體含有乙烯性不飽和基且可被光化或熱聚合。

"預聚物"係指一種起始聚合物，其可被光化或熱硬化(例如交聯及/或聚合)以獲得一種經交聯及/或經聚合的聚合物，具有分子量遠高於起始聚合物。"光化可交聯預聚物"係指一種起始聚合物，其在被光化輻射或加熱時可被交聯以得到一種經交聯的聚合物，具有分子量遠高於起始聚合物。依照本發明，光化可交聯預聚物應該不溶於溶劑中且可用於在模具中鑄塑(不需要後續的萃取)以製造光學品質的成品透鏡。

與透鏡有關聯的"可見性著色"係意味將透鏡染色(或著色)到使得使用者能在透鏡儲存、消毒或清洗容器中，容易地找出透鏡的位置。技藝中眾所周知可使用染料及/或顏料於透鏡的可見性著色。

"染料"意味一種物質，其可溶於溶劑中且用於賦予顏色。染料典型上係半透明的且吸收但不散射光線。任何適合的生物可相容性染料係可用於本發明中。

"顏料"意味一種粉狀物質，其懸浮但不溶於液體中。顏料可為螢光顏料、磷光顏料、珠光顏料或傳統顏料。雖

然可以採用任何適合的顏料，但是目前較佳為顏料係耐熱性、無毒的且不溶於水溶液中。

本文中所用的"客體材料"係指任何材料，其締合或夾帶於或不共價地鍵結至隱形眼鏡的聚合物基質。例示的客體材料包括(但不限於)能將所欲的功能性賦予眼用裝置的任何材料，例如是潤滑劑、藥物、蛋白質(如酵素或激素或類似物)、胺基酸、核酸、多肽等等。

本文中所用的術語"藥物"包括藥劑、治療物、維生素、營養補給品等。若客體材料係藥物，則與其功能有關地其以治療上有效量存在著。可利用任何藥學藥物，例如抗癌藥物、中樞神經用藥物、周邊神經用藥物、過敏用藥物、循環器官用藥物、呼吸器官用藥物、消化器官用藥物、激素、抗生素、化學治療用藥物、天然潤濕因子(NMFs)、皮脂質、維生素、食物補給品等。

已知天然潤濕因子、皮脂質及其它材料係在維持皮膚健康功能所必需的水合程度上扮演某些關鍵角色。該些材料亦可用於增加眼睛的水合程度。可用於維持眼睛中的水合程度之眼睛有益的材料之例子包括(但不限於 2-吡咯啉酮-5-羧酸(PCA)、胺基酸(例如牛磺酸、甘胺酸等)、 α -羧基酸(例如羧乙酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、扁桃酸及檸檬酸和其鹽等)、亞麻仁油酸及 γ -亞麻仁油酸、及維生素(例如 B5、A、B6 等)。

本文中所用的"潤滑劑"係指可增進隱形眼鏡及/或眼睛的表面潤濕性以及減低隱形眼鏡表面之摩擦性的任何化

合物。

與客體材料從眼用裝置(例如隱形眼鏡)釋放有關聯的術語"時間經控制的釋放"或"時間經控制的釋放方式"係意欲說明一種眨眼所激活的瀝濾過程,其中客體材料係在眨眼的作用下漸漸釋放。依照本發明,客體材料自隱形眼鏡經由眨眼激活的漸漸釋放之特徵係以實施例 1 中所述的試管內釋放模型(試管內眨眼激活的釋放模擬實驗)為基礎。

本發明大體上係針對一種眼用產品,其具有以時間經控制的釋放方式傳送客體材料(例如潤滑劑或藥物)的能力。本發明部分基於以下的發現:在鑄塑程序而不需要任何的萃取程序中,可瀝濾的客體材料,例如可瀝濾的高分子量 PVAs,係可被容易地併入預聚物(例如光化可交聯 PVAs)溶液所製的水凝膠隱形眼鏡內。沒有萃取,則不需要在事後用客體材料"裝載"所生成的水凝膠隱形眼鏡。本發明亦部分基於以下的發現:在實驗室條件下,不攪拌,則極難以用包裝溶液(例如經緩衝的鹽水)來完全地瀝濾出水凝膠透鏡中所併入全部可瀝濾的 PVAs;而且本發明的水凝膠透鏡係具有可瀝濾的高分子量 PVAs 被併入和分布在透鏡的聚合物基質內,仍可在長期間內給予戴用者舒適感,即使在使用鹽水萃取後或於包裝溶液(經緩衝的鹽水)中儲存一段長時間(例如最高達約 5 年)。咸信可瀝濾的 PVAs 之聚合物鏈係與軟式水凝膠透鏡的聚合物基質交纏而且可能具有交互作用,例如疏水性/疏水性交互作用、離子交互作用、可瀝濾的 PVAs 與透鏡的聚合物基質之間的氫鍵結。隨著

該交互作用及聚合物鏈的交纏，自水凝膠透鏡的可滲濾 PVAs 之被動擴散係動力學上不利的且極慢的。然而，眨眼可能提供某些 PVA 分子擴散出水凝膠透鏡所需要的足夠能量。茲了解當病人戴著水凝膠透鏡時，眼睛環境亦可能提供某些熱能，其亦可促進可滲濾 PVAs 從透鏡的滲濾出。以該眨眼所激活的釋放機構，具可滲濾 PVAs 併入在內的水凝膠隱形眼鏡係可提供長期戴用者舒適感，尤其一天結束後的舒適感，即使儲存在包裝溶液長期間（例如最高達約 5 年）後。

在一觀點中，本發明提供一種眼用產品，其包含一含有包裝溶液和軟式水凝膠隱形眼鏡的密封包裝，其中水凝膠隱形眼鏡包含聚合物基質及客體材料，該客體材料不是共價地連接至聚合物基質而是分布在其內，其中水凝膠隱形眼鏡具有在儲存於包裝溶液中至少約一個月後，於戴著至少約 6 小時的期間，能漸漸釋放客體材料的能力，其中水凝膠隱形眼鏡係由在模具中鑄塑一種流體預聚物組成物而製得，沒有經歷任何的萃取程序，其中預聚物組成物包含客體材料及光化可交聯預聚物（由其藉由聚合反應而形成聚合物基質），其中客體材料係不含有任何可與光化可交聯預聚物作熱或光化交聯的基且存在量係足以在經歷至少約 6 小時的戴著時間從隱形眼鏡釋放出。

依照本發明，流體預聚物組成物包含至少一種客體材料及至少一種光化可交聯預聚物。其可為溶液、無溶劑的液體或熔體且包含光化可交聯物。較佳地，流體預聚物組

成物係至少一種光化預聚物的溶液。更佳地，流體預聚物組成物係至少一種光化可交聯預聚物的溶液。茲了解流體預聚物組成物亦可包含一或多種乙烯系單體、一或多種乙烯系巨單體、及/或一或多種交聯劑。然而，該些成分的量應少到使得流體預聚物組成物所製的水凝膠透鏡不含有不可接受程度的未聚合的單體、巨單體及/或交聯劑。不可接受程度的未聚合的單體、巨單體及/或交聯劑之存在將需要萃取來移除它們。同樣地，流體預聚物組成物可另外包括各種不同成分，如聚合引發劑（例如光引發劑或熱引發劑）、光敏劑、抑制劑、填料等，只要它們在透鏡中的存在係不需要使透鏡接受任何的萃取處理。

適合的光引發劑之例子係苯偶姻甲基醚、1-羥基環己基苯基酮或 Darocure[®] 或 Irgacure[®] 型，例如 Darocure[®] 1173 或 Irgacure[®] 2959。光引發劑的量可在寬廣的範圍內選擇，已經證明最高達 0.05 克/克預聚物且特別是最高達 0.003 克/克預聚物的量係有利的。熟習該項技術者係熟悉如何選擇光引發劑。

上述所定義的預聚物和客體材料之溶液較佳係一種純溶液，其意味一種沒有或實質上沒有不宜成分的溶液，例如沒有用於預聚物之製備的單體、寡聚或聚合起始化合物，及/或沒有預聚物之製備期間所形成的次級產物。

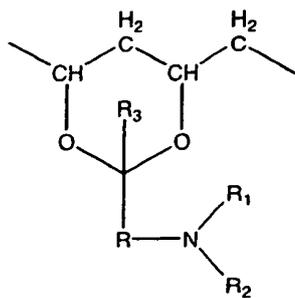
預聚物水溶液的其它溶劑例如可為醇類，如甲醇、乙醇或正-或異-丙醇，或羧醯胺類，如 N,N-二甲基甲醯胺，或二甲亞砜。該水溶液較佳為不含有其它溶劑。

預聚物水溶液較佳為不含有在形成物品後需要被移除的共聚單體。

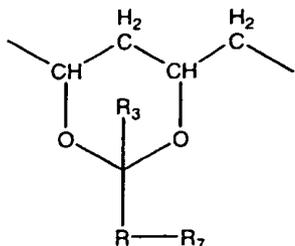
製備至少一種光化可交聯預聚物的溶液係可藉由將光化可交聯預聚物及其它成分溶解在熟習該項技術人士所知道的任何溶劑中。適合的溶劑之例子係水，醇類，如低級烷醇，例如乙醇或甲醇，以及羧醯胺類，如二甲基甲醯胺、偶極非質子性溶劑，如二甲亞砜或甲基乙基酮，例如丙酮或環己酮，烴類，例如甲苯，醚類，例如 THF、二甲氧基乙烷或二噁烷，及鹵代烴，例如三氯乙烷，以及適當溶劑的混合物，例如水與醇的混合物，如水/乙醇或水/甲醇混合物。

較佳的預聚物族群係為可溶於水、水-有機溶劑混合物或有機溶劑中，在約 85°C 以下的溫度可熔化者，且係眼睛可相容的。將有利的是，光化可交聯預聚物係為實質上純的形式（例如經超濾所純化以移除大部分用於形成預聚物的反應物）。因此，在藉由光化輻射作交聯後，醫療裝置，較佳為眼用裝置，可能實際上不再需要後續的純化，如尤其是未聚合成分的複雜萃取。再者，交聯可發生在無溶劑中或在水溶液中，以便不需要後續的溶劑交換或水合步驟。

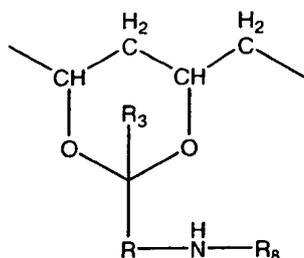
較佳的光化可交聯預聚物之例子包括（但不限於）美國專利號數 5,583,163 及 6,303,687 中所述的水溶性可交聯聚（乙烯醇）預聚物；美國專利申請公開案號 2004/0082680 中所述的水溶性乙烯基封端的聚胺甲酸酯預聚物；US



I



II



III

於式 I、II 和 III 中，分子量係指重量平均分子量 (Mw)，其由凝膠滲透層析術所測定。

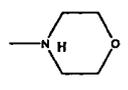
於式 I、II 和 III 中， R_3 係氫、 C_1-C_6 烷基或環烷基。

於式 I、II 和 III 中，R 係具有最高 12 個碳原子(較佳為最高 8 個碳原子)的伸烷基，且可為線型或分枝的。適合的例子包括伸辛基、伸己基、伸戊基、伸丁基、伸丙基、伸乙基、亞甲基、2-伸丙基、2-伸丁基及 3-伸戊基。低級伸烷基 R 較佳為具有最高 6 個碳原子，特佳為最高 4 個碳原子。亞甲基及伸丁基係特佳的。

於式 I 中， R_1 係氫或具有最高七個(尤其最高四個)碳原子的低級烷基。最佳地， R_1 係氫。

於式 I 中， R_2 係烯鍵性不飽和拉電子可交聯基，較佳為具有最高 25 個碳原子。在一具體態樣中， R_2 係式 R_4-CO- 的烯鍵性不飽和醯基，其中 R_4 係烯鍵性不飽和可交聯基，其具有 2 至 24 個碳原子，較佳具有 2 至 8 個碳原子，特佳具有 2 至 4 個碳原子。

具有 2 至 24 個碳原子的烯鍵性不飽和可交聯基 R_4 較佳係具有 2 至 24 個碳原子的烯基，尤其具有 2 至 8 個碳原子者，特佳為具有 2 至 4 個碳原子者，例如乙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、2-丁烯基、己烯基、辛烯基或十二烯基。乙烯基和 2-丙烯基係較佳的，因此 $-CO-R_4$ 基係丙烯酸或甲基丙烯酸的醯基。

於式 II 中， R_7 係一級、二級或三級胺基或式 $N^+(R')_3X^-$ 的四級胺基，其中各 R' 互相獨立地係氫或 C_1-C_4 烷基，且 X 係配對離子，例如 HSO_4^- 、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 CH_3COO^- 、 OH^- 、 BF_4^- 或 $H_2PO_4^-$ 。基 R_7 特別是胺基、單-或二(低級烷基)胺基、單-或二苯基胺基、(低級烷基)苯胺基或併入在雜環內的三級胺基，例如 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(C_2H_5)$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NH(\text{苯基})$ 、 $-N(C_2H_5)\text{苯基}$ ，或 。

於式 III 中， R_8 係單元、二元或三元飽和或不飽和脂族或芳族有機酸或磺酸。較佳的基 R_8 係衍生自例如氯乙酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、馬來酸、富馬酸、伊康酸、檸康酸、丙烯酸、甲基丙烯酸、苯二甲酸及偏苯三酸。

為了本發明之目的，與基和化合物有關聯的術語"低

級"，除非另有指明，否則係表示具有最高 7 個碳原子的化合物，較佳具有最高 4 個碳原子的化合物。

低級烷基特別是具有最高 7 個碳原子，較佳最高 4 個碳原子，且例如是甲基、乙基、丙基、丁基或第三丁基。

低級烷氧基特別是具有最高 7 個碳原子，較佳最高 4 個碳原子，且例如是甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或第三丁氧基。

於式 $N^+(R')_3X^-$ 中， R' 較佳係氫或 C_1-C_3 烷基，且 X 係鹵根、醋酸根或亞磷酸根，例如 $-N^+(C_2H_5)_3CH_3COO^-$ 、 $-N^+(C_2H_5)_3Cl^-$ 及 $-N^+(C_2H_5)_3H_2PO_4^-$ 。

依本發明的水溶性可交聯聚(乙烯醇)更佳係一種多羥基化合物，其具有至少約 2000 的分子量且包括約 0.5 至約 80%、較佳 1 至 50%、更佳 1 至 25%、尤更佳 2 至 15% 之以聚(乙烯醇)中的羥基數目為基準的式 I 單元，其 R 係具有最高 6 個碳原子的低級伸烷基， R_1 係氫或低級烷基， R_3 係氫，且 R_2 係式 (V) 的基。其中 p 係 0， R_4 較佳係 C_2-C_8 烯基。其中 p 係 1 且 q 係 0， R_6 較佳係 C_2-C_6 伸烷基，且 R_4 較佳係 C_2-C_8 烯基。其中 p 和 q 皆係 1， R_5 較佳係 C_2-C_6 伸烷基、伸苯基、未經取代或經低級烷基取代的伸環己基或伸環己基-低級伸烷基、未經取代或經低級烷基取代的伸苯基-低級伸烷基、伸低級伸烷基-伸苯基、或伸苯基-低級伸烷基-伸苯基， R_6 較佳係 C_2-C_6 伸烷基，且 R_4 較佳係 C_2-C_8 烯基。

含式 I、I 和 II、I 和 III、或 I 和 II 和 III 單元的

可交聯聚(乙烯醇)係可由本身已知的方式來製備。例如，美國專利號數 5,583,163 和 6,303,687 揭示及教示如何製備含式 I、I 和 II、I 和 III、或 I 和 II 和 III 單元的可交聯聚合物。

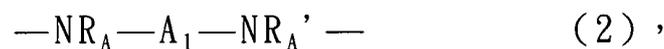
在另一較佳的具體態樣中，光化可交聯預聚物係一種可交聯聚脲，如美國專利第 6,479,587 號或 2004 年 11 月 17 日申請的共同轉讓的同在申請中之美國專利申請案號 10/991,124 中所述者。

較佳的可交聯聚脲預聚物係具有式(1)



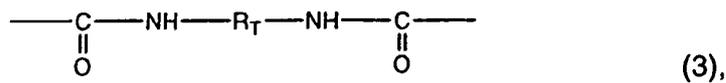
其中 q 係 ≥ 3 的整數， Q 係含至少一個可交聯基的有機基， CP 係含鏈段 A 和 U 和視需要選用的鏈段 B 和 T 的多價分枝共聚物片段。

其中： A 係式(2)的二價基

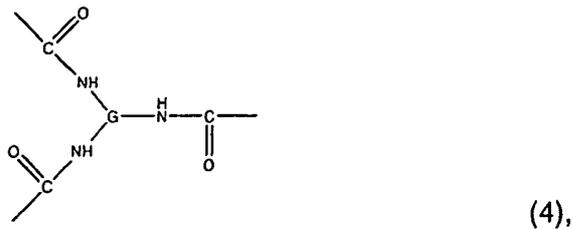


其中 A_1 係式 $-(\text{R}_{11}-\text{O})_n-(\text{R}_{12}-\text{O})_m-(\text{R}_{13}-\text{O})_p-$ 的二價基、線型或分枝的 C_2-C_{24} 脂族二價基、 C_5-C_{24} 環脂族或脂族-環脂族二價基、或 C_6-C_{24} 芳族或芳脂族二價基， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 各互相獨立地係線型或分枝的 C_2-C_4 -伸烷基或經羥基取代的 C_2-C_8 伸烷基， n 、 m 和 p 各互相獨立地係 0 至 100 之數，其限制條件為 $(n+m+p)$ 的和係 5 至 1000，而且 R_A 和 R_A' 互相獨立地係氫、未經取代的 C_1-C_6 烷基、經取代的 C_1-C_6 烷基、或直接環形成鍵；

T 係式(3)的二價基

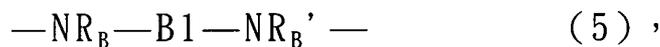


其中 R_T 係二價脂族、環脂族、脂族-環脂族、芳族、芳脂族或脂族-雜環基；U 係式(4)的三價基



其中 G 係線型或分枝的 C_3-C_{24} 脂族三價基、 C_5-C_{45} 環脂族或脂族-環脂族三價基、或 C_3-C_{24} 芳族或芳脂族三價基；

B 係式(5)的基



其中 R_B 和 R'_B 互相獨立地係氫、未經取代的 C_1-C_6 烷基、經取代的 C_1-C_6 烷基、或直接環形成鍵， B_1 係二價脂族、環脂族、脂族-環脂族、芳族或芳脂族烴基，其被至少一個胺基 $\text{---NR}_m\text{---}$ 所間斷，其中 R_m 係氫、上述的基 Q 或式(6)的基



其中 Q 係如上定義，而且 CP' 係含有上述鏈段 A、B、T 和 U 中至少兩個的二價共聚物片段；前提為在各案例中，於共聚物片段 CP 和 CP' 中，鏈段 A 和 B 之後接著鏈段 T 或 U；前提為在各案例中，於共聚物片段 CP 和 CP' 中，鏈段 T 或 U 之後接著鏈段 A 或 B；前提為在各案例中，式(1)和(6)中的基 Q 係鍵結至鏈段 A 或 B；及前提為在各案例中，當

R_m 係式(6)的基時， $-NR_m-$ 的 N 原子係鍵結至鏈段 T 或 U。

藉由將乙烯性不飽和基導入經胺-或異氰酸酯-封端的聚脲內以獲得式(1)之可交聯預聚物，其較佳係一種混合物的共聚合產物，該混合物包括(a)至少一種聚(氧化烯)二胺，(b)至少一種有機多胺，(c)視需要選用的至少一種二異氰酸酯，及(d)至少一種聚異氰酸酯。更佳地，該經胺-或異氰酸酯-封端的聚脲係一種混合物的共聚合產物，該混合物包括(a)至少一種聚(氧化烯)二胺，(b)至少一種有機二-或多-胺(較佳為三胺)，(c)至少一種二異氰酸酯，及(d)至少一種聚異氰酸酯(較佳為三異氰酸酯)。

較佳的聚(氧化烯)二胺之例子包括所謂的 Jeffamines[®]，其具有例如約 200 至 5000 的分子量。

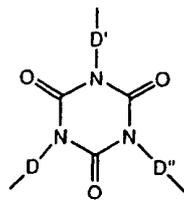
二異氰酸酯可為線型或分枝的 C_3-C_{24} 脂族二異氰酸酯、 C_5-C_{24} 環脂族或脂族-環脂族二異氰酸酯，或 C_6-C_{24} 芳族或芳脂族二異氰酸酯。特佳的二異氰酸酯之例子係異佛爾酮二異氰酸酯(IPDI)、4,4'-亞甲基雙(環己基異氰酸酯)、伸甲苯基-2,4-二異氰酸酯(TDI)、1,6-二異氰酸基-2,2,4-三甲基-正己烷(TMDI)，亞甲基雙(環己基-4-異氰酸酯)，亞甲基雙(苯基-異氰酸酯)或六亞甲基-二異氰酸酯(HMDI)。

有機二胺可為線型或分枝的 C_2-C_{24} 脂族二胺、 C_5-C_{24} 環脂族或脂族-環脂族二胺、或 C_6-C_{24} 芳族或芳脂族二胺。較佳的有機二胺係雙(羥基伸乙基)伸乙二胺(BHEEDA)。

較佳的多胺之例子係對稱或不對稱二伸烷基三胺或三

伸烷基四胺。較佳的多胺包括(但不限於)二伸乙三胺、N-2'-胺乙基-1,3-伸丙二胺, N,N-雙(3-胺丙基)-胺、N,N-雙(6-胺己基)胺及三伸乙四胺。

聚異氰酸酯可為線型或分枝的 C_3-C_{24} 脂族聚異氰酸酯、 C_5-C_{45} 環脂族或脂族-環脂族聚異氰酸酯、或 C_6-C_{24} 芳族或芳脂族聚異氰酸酯。較佳地, 聚異氰酸酯係 C_6-C_{45} 環脂族或含有 3-6 個異氰酸酯基及至少一個選自由氧和氮所組成族群的雜原子之脂族-環脂族化合物。更佳地, 聚異氰酸酯係具有式(7)之基的化合物:



(7)

其中 D、D' 和 D'' 互相獨立地係線型或分枝的二價 C_1-C_{12} 烷基、二價 C_5-C_{14} 烷基環烷基。較佳的三異氰酸酯之例子包括(但不限於)六亞甲基二異氰酸酯、2,4,6-伸甲苯三異氰酸酯、p, p', p''-三苯基甲烷三異氰酸酯的異氰脲酸酯三聚物, 及異佛爾酮二異氰酸酯的三官能三聚物(異氰脲酸酯)。

有利地為經胺-或異氰酸酯-封端的聚脲係一種經胺封端的聚脲, 其可讓第二步驟反應在水介質中進行。

本發明的可交聯聚脲預聚物係可由熟習該項技術人士已知的方式來製備, 例如以兩步驟的方法。在第一步驟中, 藉由使一種含有(a)至少一種聚(氧化烯)二胺、(b)至少一

種有機二-或多-胺、(c)至少一種二異氰酸酯、及(d)至少一種聚異氰酸酯的混合物一起反應，以製備本發明之經異氰酸酯封端的聚脲。在第二步驟中，一種多官能化合物具有至少一個乙烯性不飽和基及官能基，其可與第一步驟中所獲得之經胺-或異氰酸酯-封端的聚脲之封端胺或異氰酸酯基共反應。

第一步驟反應有利地係在水介質或水性-有機介質或是有機溶劑(例如乳酸乙酯、THF、異丙醇或類似物)中進行。已經發現適合的介質，特別是水與容易水溶的有機溶劑之混合物，該有機溶劑例如是烷醇，如甲醇、乙醇或異丙醇，環狀醚，如四氫呋喃(THF)，或酮類，如丙酮。特別適合的反應介質係水與容易水溶的溶劑之混合物，該溶劑具有 50 至 85°C 的沸點，較佳為 50 至 70°C，尤其是水/四氫呋喃或水/丙酮混合物。

該方法的第一反應步驟之反應溫度係 -20 至 85°C，較佳 -10 至 50°C，且最佳 -5 至 30°C。

該方法的第一反應步驟之反應時間可在寬廣的範圍內變動，已經證明約 1 至 10 小時的時間，較佳 2 至 8 小時，且最佳 2 至 3 小時，係可實施的。

根據本發明，預聚物可溶於水中的標準係特別表示預聚物係以約 3 至 90 重量%的濃度、較佳約 5 至 60 重量%的濃度、尤其約 10 至 60 重量%的濃度可溶於實質上的水溶液中。在個別案例之可能的範圍內，根據本發明亦可包含超過 90%的預聚物濃度。在溶液中特佳的預聚物濃度係約



15 至約 50 重量%，尤其約 15 至約 40 重量%，例如約 25 至約 40 重量%。

較佳地，依照本發明之方法所用的預聚物係以本身已知的方式被事先純化，例如用有機溶劑如丙酮來沈澱，過濾及清洗，在適當的溶劑中萃取，透析或超濾係特佳的。藉由該純化方法，可以獲得極純形式的預聚物，例如為濃縮的水溶液，其不含或至少實質上不含有反應產物，如鹽類，及起始材料，例如非聚合成分。

依照本發明之方法所用的預聚物之較佳純化方法，即超濾，係可依照本身已知的方法來進行。可以重複地進行超濾，例如二至十次。或者，可連續地進行超濾直到達成所選定的純度為止。所選定的純度原則上係愈高愈好。純度的適當測量例如是以副產物所獲得的溶解鹽之濃度，其可藉由已知的方式來簡單地測出。

依照本發明，客體材料係潤滑劑、眼藥膏、增稠劑、藥物、眼睛有益的材料、或其混合物。較佳地，客體材料具有自本發明的透鏡離開之動力學不利的(被動的)擴散，其特徵為眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例係約 1.2 或更大，較佳約 1.6 或更大，更佳約 2.0 或更大，尤更佳約 2.4 或更大，此係在至少約 3 小時(較佳至少約 4 小時)的累計萃取期間後測定者。

術語"被動擴散"係意欲說明一種擴散過程，其中沒有提供外部能量(例如壓力、攪拌的動能、超過約 20-25°C 正常室溫的熱能)。被動擴散的測定係可藉由在一系列地萃

取含有客體材料的水凝膠透鏡後，測量客體材料的累計濃度。各萃取係如下進行。首先將隱形眼鏡吸乾，然後立刻小心地置入於在管（例如離心管、閃爍管或較佳為艾本道夫微管）中的 100 微升萃取介質（水或鹽水或經緩衝的鹽水）內。各萃取持續約一小時及保持在室溫（例如 25°C）而沒有攪拌。從艾本道夫微管移出萃取介質，及添加 100 微升新鮮萃取介質。以眼睛的眼淚流速（約 1-15 微升/分鐘）為基礎，估計每小時的萃取容積值（100 微升）。萃取介質應該是基於水的液體，即水或水溶液。累計萃取時間係指等於（連續萃取的次數）×（各萃取的萃取時間）的總時間。例如，三小時的累計萃取時間係為三次連續萃取的總時間。

術語“眨眼所激活的擴散”係意欲說明一種擴散過程，其中眨眼提供能量以促進客體材料從聚合物基質擴散出。依照本發明，眨眼所激活的擴散係藉由使用試管內眼中釋放模型（試管內眨眼所激活的釋放模擬實驗）來測定。首先將隱形眼鏡吸乾，然後立刻小心地置入於在管（例如離心管、閃爍管或較佳為艾本道夫微管）中的 100 微升萃取介質內，及使用例如 Vibrex 渦旋混合器將微管攪拌 15 秒。於一小時結束時，再度使用 Vibrex 渦旋混合器將微管攪拌另 15 秒。從艾本道夫微管移出萃取介質，及添加 100 微升新鮮萃取介質。於攪拌程序之間，將萃取樣品儲存在 25°C。自透鏡所萃取出之客體材料之濃度係可依照熟習該項技術人士所知悉的任何方法來測定。

依照本發明，眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比

例，係以在實質上相等的溫度和累計萃取時間下所完成的上述被動和眨眼所激活的擴散實驗之結果為基礎來計算。茲了解被動擴散及眨眼所激活的擴散各係為由至少三個平行試驗且各以一個透鏡來進行者之平均結果而得到。

就特定的客體材料而言，眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例係大大地取決於客體材料的結構。若客體材料具有長的聚合物鏈或高分枝的聚合物，則此客體材料的被動擴散可能是低的，而因此就此客體材料而言眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例可能是高的。同樣地，若客體材料具有與水凝膠透鏡聚合物基質強的交互作用，則就此客體材料而言被動擴散可能是低的，而因此就此客體材料而言眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例可能是高的。此外，客體材料在水凝膠透鏡的聚合物基質中之溶解度係遠高於在萃取介質中。

潤滑劑的例子包括(但不限於)黏蛋白似的材料及親水性聚合物。

黏蛋白似的材料之例子包括(但不限於)聚羥乙酸、聚丙交酯、膠原及明膠。黏蛋白似的材料可用當作客體材料，以長期間緩慢地連續釋放到眼睛的眼球表面，而用於治療乾眼症。黏蛋白似的材料較佳係以有效量存在著。

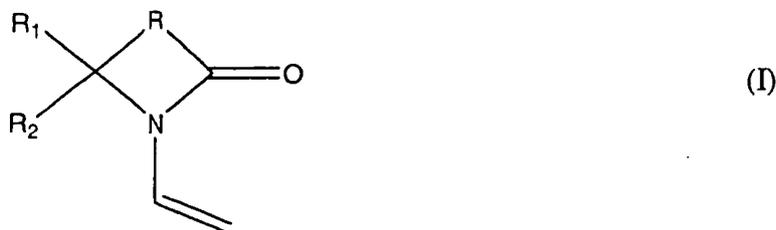
親水性聚合物的例子包括(但不限於)聚乙烯醇(PVAs)、聚醯胺、聚醯亞胺、聚內酯、乙烯基內醯胺的均聚物、於一或多種親水性乙烯系共聚單體的存在或不存在下至少一種乙烯基內醯胺的共聚物、丙烯醯胺或甲基丙烯

醯胺的均聚物、丙烯醯胺或甲基丙烯醯胺與一或多種親水性乙烯系單體的共聚物、或其混合物。

眼睛有益的材料之例子包括(但不限於)2-吡咯啉酮-5-羧酸(PCA)、胺基酸(例如牛磺酸、甘胺酸等)、 α -羧基酸(例如羧乙酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、扁桃酸及檸檬酸和其鹽等)、亞麻仁油酸及 γ -亞麻仁油酸、及維生素(例如 B5、A、B6 等)。

於流體預聚物組成物中，客體材料的存在量例如是 0.05 至 10 重量%，較佳 0.1 至 5.0 重量%，更佳 0.25 至 3 重量%，且特佳 0.4 至 1.2 重量%，各係以組成物的全部重量為基準。

乙烯基內醯胺具有式(I)的結構



其中

R 係具有 2 至 8 個碳原子的伸烷基二基，

R₁ 係氫、烷基、芳基、芳烷基或烷芳基，較佳為氫或具有最高 7 的低級烷基，且更佳為具有最高 4 個碳原子者，例如甲基、乙基或丙基；具有最高 10 個碳原子的芳基，以及具有最高 14 個碳原子的芳烷基或烷芳基；及

R₂ 係氫或具有最高 7 個碳原子的低級烷基，且更佳為具有最高 4 個碳原子者，例如甲基、乙基或丙基。

對應於上述結構式(I)的某些 N-乙烯基內醯胺係 N-乙烯基-2-吡咯啉酮，N-乙烯基-2-哌啉酮、N-乙烯基-2-己內醯胺、N-乙烯基-3-甲基-2-吡咯啉酮、N-乙烯基-3-甲基-2-哌啉酮、N-乙烯基-3-甲基-2-己內醯胺、N-乙烯基-4-甲基-2-吡咯啉酮、N-乙烯基-4-甲基-2-己內醯胺、N-乙烯基-5-甲基-2-吡咯啉酮、N-乙烯基-5-甲基-2-哌啉酮、N-乙烯基-5,5-二甲基-2-吡咯啉酮、N-乙烯基-3,3,5-三甲基-2-吡咯啉酮、N-乙烯基-5-甲基-5-乙基-2-吡咯啉酮、N-乙烯基-3,4,5-三甲基-3-乙基-2-吡咯啉酮、N-乙烯基-6-甲基-2-哌啉酮、N-乙烯基-6-乙基-2-哌啉酮、N-乙烯基-3,5-二甲基-2-哌啉酮、N-乙烯基-4,4-二甲基-2-哌啉酮、N-乙烯基-7-甲基-2-己內醯胺、N-乙烯基-7-乙基-2-己內醯胺、N-乙烯基-3,5-二甲基-2-己內醯胺、N-乙烯基-4,6-二甲基-2-己內醯胺及 N-乙烯基-3,5,7-三甲基-2-己內醯胺。

親水性聚合物的數量平均分子量 M_n 例如是比光化可交聯預聚物者高至少 10000，較佳至少 20000。例如，在具有平均分子量 M_n 為 12000 至 25000 的水溶性預聚物之較佳情況中，親水性聚合物的平均分子量 M_n 例如是 25000 至 100000，較佳 30000 至 75000，且特佳 35000 至 70000。

親水性聚合物的例子包括(但不限於)聚乙烯醇(PVA)、聚環氧乙烷(即聚乙二醇(PEG))、聚-N-乙烯基吡咯啉酮、聚-N-乙烯基-2-哌啉酮、聚-N-乙烯基-2-己內醯胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-己內醯胺、聚-N-乙烯基-3-

甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-己內醯胺、聚-N-乙烯基-3-乙基-2-吡咯啶酮、及聚-N-乙烯基-4,5-二甲基-2-吡咯啶酮、聚乙炔咪唑、聚-N-N-二甲基丙烯醯胺、聚丙烯酸、聚2乙基噁唑啉、肝素多醣、多醣、聚氧化乙烯衍生物、其混合物。

適合的聚氧化乙烯衍生物例如是正烷基苯基聚氧化乙烯醚、正烷基聚氧化乙烯醚(例如 TRITON®)、聚二醇醚界面活性劑(TERGITOL®)、聚氧化乙烯山梨糖醇酐(例如 TWEEN®)、聚氧乙基化二醇單醚(例如 BRIJ®、聚氧化乙烯9月桂基醚、聚氧化乙烯10醚、聚氧化乙烯10十三基醚)、或環氧乙烷和環氧丙烷的嵌段共聚物(例如泊洛沙姆(poloxamers)或泊洛沙胺(poloxamines))。

本發明中所用的較佳聚氧化乙烯衍生物之類別係聚乙炔-聚丙烯嵌段共聚物，特別是泊洛沙姆或泊洛沙胺，其例如可得自商標名稱 PLURONIC®、PLURONIC-R®、TETRONIC®、TETRONIC-R®或 PLURADOT®的項目之下。

泊洛沙姆係三嵌段共聚物，具有結構 PEO-PPO-PEO(其中"PEO"係聚(環氧乙烷)，"PPO"係聚(環氧丙烷))。已知可觀數目的泊洛沙姆，不同處僅在於分子量和 PEO/PPO 比例；例子為泊洛沙姆 101、105、108、122、123、124、181、182、183、184、185、188、212、215、217、231、234、235、237、238、282、284、288、331、333、334、335、338、401、402、403 及 407。泊洛沙姆係可用於本發明的方法中，不論它們的 PEO/PPO 比例為何；例如已經發現具有

PEO/PP0 重量比約 10/90 的泊洛沙姆 101 及具有 PEO/PP0 重量比約 80/20 的泊洛沙姆 108 係可用當作依照步驟(a)的水溶液中之不可交聯聚合物。

可顛倒聚氧化乙烯與聚氧化丙烯嵌段的順序，以產生具結構 PPO-PEO-PPO 的嵌段共聚物，其被稱為 PLURONIC-R® 聚合物。

泊洛沙胺係具有結構 $(\text{PEO-PP0})_2\text{-N-(CH}_2)_2\text{-N-(PPO-PEO)}_2$ 的聚合物，可得到具有不同分子量和 PEO/PP0 比例者。再度地，可顛倒聚氧化乙烯與聚氧化丙烯嵌段的順序，以產生具結構 $(\text{PPO-PEO})_2\text{-N-(CH}_2)_2\text{-N-(PEO-PP0)}_2$ 的嵌段共聚物，其被稱為 TETRONIC-R® 聚合物。

聚氧化丙烯-聚氧化乙烯嵌段共聚物亦可被設計成具有親水嵌段者，該親水嵌段包括環氧乙烷和環氧丙烷重複單元的任意混合。為了維持嵌段的親水特性，環氧乙烷將是佔多數的。同樣地，疏水性嵌段可為環氧乙烷和環氧丙烷重複單元的混合物。該嵌段共聚物可得自商標名稱 PLURADOT® 的項目之下。

在一較佳的具體態樣中，客體材料包含一種不可交聯 PVA，其沒有乙烯性不飽和基且具有平均分子量 M_n 高於用於製造本發明之水凝膠透鏡的光化可交聯預聚物者。PVA 係高生物相同性材料，廣用於眼用產品中，尤其眼舒適用的潤濕滴或人工淚液(例如 HypoTears™ 等)。

可採用所有種類的不可交聯 PVAs，例如具有低、中等、高聚醋酸乙烯酯含量者。此外，所用的 PVAs 亦可包括小

比例，如最高 20%、較佳最高 5%的如前述之共聚物。較佳為使用具有少於 20%、較佳低於 2%的聚醋酸乙烯酯單元含量的不反應性 PVAs。

不可交聯 PVA 的數量平均分子量 M_n 例如是比光化可交聯預聚物者高至少 10000，較佳高至少 20000。例如，在具有平均分子量 M_n 為 12000 至 25000 的 PVA 預聚物之較佳案例中，不可交聯 PVA 的平均分子量 M_n 例如是 25000 至 100000，較佳 30000 至 75000，且尤其是 35000 至 70000。

較佳地，將二或多種不同的不可交聯 PVAs 加到流體預聚物組成物中。各不可交聯 PVAs 之間的平均分子量 M_n 差異例如是至少 10000。例如，在本發明一較佳的具體態樣中，PVA 預聚物具有 12000 至 25000 的平均分子量 M_n ，且添加兩種不可交聯 PVAs，其中一個具有例如 25000 至 50000 的較低平均分子量 M_n ，較佳是 30000 至 50000，而另一個具有例如高於 50000 至 100000 的較高平均分子量 M_n ，較佳是高 50000 至 75000。

在二或多種不同的不可交聯 PVAs 之情況中，其在組成物中的總量係如前述者，包括所給的較佳者。較低級分子量與較高分子量不可交聯 PVA 的重量比例可在寬廣範圍內變化，但例如是 1:1 至 5:1，較佳 1:1 至 4:1，且尤其 1:1 至 3:1。

本發明中所採用的不可交聯聚乙醇係已知的且可由商業上取得，例如在 KSE(歐洲 Kuraray Specialties)的商標名稱莫威樂®之項目下。

在另一較佳的具體態樣中，客體材料包含聚乙二醇 (PEG) 或聚氧化乙烯衍生物。

在又一較佳的具體態樣，客體材料包含不可交聯 PVAs 和 PEG 的混合物。PVA 和 PEG 對於增加水凝膠隱形眼鏡的表面潤濕性可能具有相乘效果。更佳地，客體材料更包含黏蛋白似的材料。

依照本發明，包裝溶液係眼睛可相容的，此意味就直接將經該溶液所處理的隱形眼鏡置於眼睛上而沒有沖洗而言，一般係適合且安全的，即就經由已被溶液所潤濕的隱形眼鏡來接觸眼睛而言，該溶液係安全且舒適的。本發明的包裝溶液可為任何基於水的溶液，其用儲存隱形眼鏡。典型的溶液包括(但不限於)鹽水溶液、其它經緩衝的溶液及去離子水。較佳的水溶液係為含有鹽類和一或多種熟習該項技術者所已知的其它成分之鹽水溶液。其它成分的例子包括(但不限於)緩衝劑、滲透劑、水溶性黏度增強劑、界面活性劑、抗菌劑、防腐劑及潤滑劑(例如纖維素衍生物、聚乙烯醇，聚乙烯吡咯啉酮)。

包裝溶液的 pH 應維持在約 6.0 至 8.0 的範圍內，較佳在約 6.5 至 7.8 的範圍內。生理上可相容的緩衝系統之例子包括(但不限於)醋酸鹽、磷酸鹽、硼酸鹽、檸檬酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、三羥甲基胺基甲烷、三羥甲基胺基甲烷衍生物、及其混合物。各緩衝劑的量係為有效達成 6.0 至 8.0 的組成物之 pH 時所必需的量。

典型地，亦以滲透性調整劑來調整用於包裝和儲存隱形眼鏡的水溶液，以接近正常淚液流體的滲透壓，其等於 0.9% 氯化鈉溶液或 2.5% 甘油溶液。單獨地或組合使用生理食鹽水以使得溶液成為實質上等滲的，否則若簡單地與滅菌水摻合而使得成為低滲的或高滲的，則透鏡將損失它們的理想光學參數。對應地，過量的鹽水將導致高滲性溶液的 formed，其將造成刺痛和眼睛發炎。

適合的滲透性調整劑之例子包括(但不限於)氯化鈉和氯化鉀、右旋糖、甘油、氯化鈣和氯化鎂。這些藥劑的典型上單獨用量範圍係約 0.01 至 2.5%(w/v)，且較佳約 0.2 至約 1.5%(w/v)。較佳地，滲透劑的用量係能提供 200 至 400 mOsm/kg 的最終滲透值，更佳介於約 250 至約 350 mOsm/kg 間，且最佳介於 280 至約 320 mOsm/kg 間。

防腐劑的例子可為氯苄烷胺(benzalkonium chloride)及其它四級銨防腐劑、苯基汞鹽、山梨酸、氯丁醇、依地酸二鈉、硫柳汞(thimerosal)、甲基和丙基對羥基苯甲酸酯、苯甲醇及苯乙醇。

界面活性劑可實質上為任何眼睛可接受的界面活性劑，包括非離子、陰離子及兩性界面活性劑。較佳的界面活性劑之例子包括(但不限於)泊洛沙姆(例如 Pluronic[®] F108、F88、F68、F68LF、F127、F87、F77、P85、P75、P104 及 P84)、泊洛胺(例如 Tetronic[®] 707、1107 及 1307)、脂肪酸的聚乙二醇酯(例如 Tween[®] 20、Tween[®] 80)、C₁₂-C₁₈ 烷類的聚氧化乙烯或聚氧化丙烯醚(例如 Brij[®] 35)、聚氧

化乙烯硬脂酸酯 (Myrj[®] 52)、聚氧化乙烯丙二醇硬脂酸酯 (Atlas[®] G 2612)、及商標名稱 Mirataine[®]和 Miranol[®]之項目下的兩性界面活性劑。

包裝溶液較佳為鹽水溶液，其具有每 1000 毫升約 200 至 450 毫滲壓的滲透度 (單位：mOsm/l)，較佳約 250 至 350 mOsm/l 的滲透度，特別是約 300 mOsm/l。包裝溶液可為水與鹽水溶液和生理上可容忍的極性有機溶劑如甘油之混合物。

本發明的水凝膠隱形眼鏡可由本身已知的方式來製造，例如以傳統的"旋轉鑄塑"方式，如敘述於美國專利第 3,408,429 號中者，或藉由所謂的以靜態形式的完全鑄塑方法，如敘述於美國專利號數 4,347,198、5,508,317、5,583,463、5,789,464 和 5,849,810 中者。

用於製造隱形眼鏡的透鏡模具係為熟習該項技術者之眾所周知，例如鑄塑或旋轉鑄造中所採用者。例如模具 (用於完全鑄塑) 通常包括至少兩個模具段 (或部分) 半模，即第一和第二半模。第一半模界定第一模塑 (或光學) 表面，而第二半模界定第二模塑 (或光學) 表面。第一和第二半模的構型係為互相接受，以便在第一模塑表面和第二模塑表面之間形成透鏡形成用模腔。半模的模塑表面係為模具的模腔形成表面且係與流體預聚物組成物直接接觸。

鑄塑隱形眼鏡用的模具段之製造方法係為一般技藝人士之眾所周知。本發明的方法不限於任何特定的形成模具之方法。事實上，任何形成模具的方法係可用於本發明中。

第一和第二半模可經由各種技術來形成，如射出成形或車削。用於形成半模的適當方法之例子係揭示美國專利第 4,444,711 號(給 Schad)、第 4,460,534 號(給 Boehm 等人)、第 5,843,346 號(給 Morrill)、及第 5,894,002 號(給 Boneberger 等人)。

幾乎所有技藝中用於製造模具的已知材料係可用於製造隱形眼鏡用的模具。例如，可以使用聚合材料如聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、PMMA、Topas[®] COC 級 8007-S10(乙烯和原冰片烯的透明非晶質共聚物，來自德國法蘭克福的 Ticona GmbH 及新澤西州的 Summit)或類似物。可以使用能讓 UV 光透射的其它材料，如石英玻璃及藍寶石。

在一較佳的具體態樣中，流體預聚物組成物係溶液、無溶劑的液體、或一或多種預聚物的熔體，視需要可在其它成分的存在下，使用可再利用的模具，而且於光化輻射的空間限制下，對於流體預聚物組成物作光化硬化，以形成一種有色的隱形眼鏡。較佳的可再利用模具之例子係為 1994 年 7 月 14 日申請的美國專利申請案號 08/274,942、2003 年 12 月 10 日申請的案號 10/732,566、2003 年 11 月 25 日申請的案號 10/721,913、及美國專利第 6,627,124 號中所揭示者。

在此案中，將流體預聚物組成物置入一由兩個半模所構成的模具內，該兩個半模係不互相接觸而是在它們之間具有環形設計的薄間隙。該間隙係連接至模腔，以便多餘的流體預聚物組成物可流出進入間隙。代替僅可使用一次

的聚丙烯模具，可以使用可再利用的石英、玻璃、藍寶石模具，因為在透鏡的製造後，可以使用水或適當的溶劑，將這些模具快速地清洗且有效地排出未交聯預聚物和其它殘渣，而且可用空氣來乾燥它。可再利用的模具亦可由 Topas[®] COC 級 8007-S10(乙烯和原冰片烯的透明非晶質共聚物)來製造，其為來自德國法蘭克福的 Ticona GmbH 及新澤西州的 Summit。因為半模的可再利用性，故在它們的製造時必須花費相當多的時間以便得到極高精度和可再現性的模具。因為半模在所要製造的透鏡之區域(即模腔或真實模具面)中不互相接觸，故可排除由於接觸所造成的損傷。此確保模具的高使用壽命，其特別是亦確保所要製造的隱形眼鏡之高再現性。

隱形眼鏡的兩個相對表面(正面和背面)係由兩個模塑表面來界定，而邊緣係由光化照射的空間限制而非由模具壁來界定。典型地，僅兩個模塑表面和空間限制的壁所界定的周緣邊界之投影所拘限的區域內之流體預聚物組成物才被交聯，但是空間限制的周緣邊界之外側或緊鄰周圍的任何流體預聚物組成物並沒有被交聯，因此隱形眼鏡的邊緣應是滑順的且精確地複製光化輻射的空間限制之尺寸和幾何形狀。該製造隱形眼鏡的方法係敘述於 1994 年 7 月 14 日申請的美國專利申請案號 08/274,942、2003 年 12 月 10 日申請的案號 10/732,566、2003 年 11 月 25 日申請的案號 10/721,913、及美國專利第 6,627,124 號中。

可藉由遮掩一至少部分為特定所用能量形式可穿透的

模具，來達成光化輻射的空間限制（或能量衝擊的空間拘束），如 1994 年 7 月 14 日申請的美國專利申請案號 08/274,942 及美國專利第 6,627,124 號中所示者，或藉由一種模具，其至少一側係為造成交聯的能量形式所可高度穿透的且具有能量不可穿透或差穿透性的模具部分，如 2003 年 12 月 10 日申請的美國專利申請案號 10/732,566、2003 年 11 月 25 日申請的案號及美國專利第 6,627,124 號中所示者。用於交聯的能量係輻射能量，尤其 UV 輻射、 γ -輻射、電子輻射或熱輻射，輻射能量較佳為實質上平行光束的形成，以便一方面達成良好的拘束，而且另一方面有效率地使用能量。

可在模具內引發交聯，例如藉由光化輻射，如 UV 照射、電離輻射（例如 γ -或 X-射線照射）。

值得注意的是依照本發明的交聯可在非常短的時間內完成，例如在 ≤ 60 分鐘內，有利上在 ≤ 20 分鐘內，較佳在 ≤ 10 分鐘內，最佳在 ≤ 5 分鐘內，特佳在 1 至 60 秒內，且最佳在 1 至 30 秒內。

亦值得注意的是，與先前技術比較下，依照本發明的隱形眼鏡係可以非常簡單和有效率的方式由輻射可硬化預聚物來製得。此係基於許多因素。在一方面，可不昂貴獲得或製造起始材料。其次，有利地為預聚物係令人驚異的穩定，因此它們可進行高度的純化。因此，為了交聯，可使用一種聚合物，其實際上不再需要後續純化，如特別是未聚合的成分之特別複雜的萃取。再者，交聯可發生在無

溶劑或在水溶液，因此不需要後續的溶劑交換或水合步驟。最後，在短時間內完成光聚合，因此就這觀點而言，亦可以極經濟的方式來進行依照本發明的隱形眼鏡之製造方法。

可以本身已知的方式來打開模具，以便從模具移出模製品。

若所模塑的隱形眼鏡係無溶劑地由依照本發明的已經純化過之預聚物來製造，則在移出所模塑的透鏡後，通常不需要接著用純化步驟如萃取。此係因為所採用的預聚物不含有任何不宜的低分子量成分；因此，交聯後的產物亦實質上不含有任何該些成分，而可免除後續的萃取。因此，隱形眼鏡可直接地以尋常的方式藉由水合轉變成即可用型隱形眼鏡。水合的適當具體態樣係為熟習該項技術的人士所知悉的，因此可獲得非常不同水含量的即可用型隱形眼鏡。將隱形眼鏡膨脹，例如在水中，在鹽水溶液中，尤其在具有約 200 至 450 毫滲透度/1000 毫升(單位：mOsm/ml)之滲透度的鹽水溶液中，該滲透度較佳係約 250 至 350 mOsm/l，且尤其約 300 mOsm/l，或是在水與具有生理可相容的極性有機溶劑如甘油的鹽水溶液之混合物中。較佳為在水或鹽水溶液中將物品膨脹。

若所模塑的隱形眼鏡係由依照本發明的已經純化過之預聚物的水溶液來製造，則交聯後的產物亦不含有任何麻煩的雜質。因此不需要後續的萃取。因為交聯係在實質的水溶液中進行，故不必另進行後續的水合。此方法所獲得

的隱形眼鏡因此係值得注意的，在依照有利的具體態樣中，它們係適合於所欲的用途而沒有萃取。在本文中，所欲的用途係意味隱形眼鏡可用於人類的眼中。

在一較佳的具體態樣中，軟式水凝膠隱形眼鏡具有滲透性控制塗層，其能控制客體材料擴散出透鏡的速率。或者，軟式水凝膠隱形眼鏡具有由正面塗層和背面塗層所組成的不對稱塗層，其中正面塗層和背面塗層具有對於客體材料不同的滲透性。該塗層可依照美國專利第 6,811,805 號所述來製備。

在另一觀點中，本發明提供一種製造軟式隱形眼鏡的方法，該軟式隱形眼鏡能在長期戴著時間內漸漸傳送客體材料。本發明的方法包括以下步驟：(a)獲得一種流體預聚物組成物，其包含光化可交聯預聚物及客體材料，其中光化可交聯預聚物包含乙烯性不飽和基且可被熱或光化聚合以形成軟式隱形眼鏡的聚合物基質，其中客體材料係不含有任何可與光化可交聯預聚物作熱或光化交聯的基，其中客體材料的存在量係足以提供所欲的功能性給軟式隱形眼鏡；(b)將一數量的流體預聚物組成物導入用於製造隱形眼鏡的模具內；(c)在模具內聚合光化可交聯預聚物以形成具有客體材料的軟式隱形眼鏡，該客體材料不是共價地連接至聚合物基質而是以實質上均勻的方式分布在其內；(d)將所生成的軟式隱形眼鏡包裝在一含有包裝溶液的容器中；及(e)消毒包裝中的軟式隱形眼鏡，其中消毒後的軟式隱形眼鏡係能在至少約 6 小時的戴著期間內漸釋

放客體材料，其限制條件為該方法不含有任何萃取步驟。

任何容器可用在本發明中。隱形眼鏡容器的例子為熟習該項技術人士之眾所周知的各種形式之發泡包裝。

在從模具移出隱形眼鏡後，可依本身已知的方式以壓熱處理來消毒它們。

依照本發明的方法係非常適合於在短時間內大量製造模製品，如隱形眼鏡。依照本發明之方法所獲得的隱形眼鏡係特別具有優於目前技術水準所已知的隱形眼鏡之優點，即它們可用於它們所欲的用途而不需要後續的處理步驟，如萃取或水合。

與目前技術水準比較下，依照本發明的隱形眼鏡係可由非常簡單且有效率的方式來製造。此係由於許多因素。首先，可以有利的成本來獲得或製造起始材料。其次，優點為預聚物係安定的，因此它們可接受高度的純化。因此可以使用於交聯預聚物，其實際上不需要後續的純化，如特別是未聚合的成分之特別複雜的萃取。而且，可在水溶液中進行聚合，因此不需要後續的水合步驟。沒有萃取和水合，則在鑄塑化後的純化程序期間，可不損失客體材料。光聚合係在短時間內發生，因此從該觀點看，亦可以組織依照本發明的隱形眼鏡之製造方法以使成為極經濟的。

所有上述的優點自然地不僅適用於隱形眼鏡而且亦適用於依照本發明的其它模製品。將各種不同優點皆列入考慮，於依照本發明的模製品之製造中，可見到依照本發明的模製品係特別適合於當作大量製造的物品，例如隱形眼

鏡，其在短時間內磨損，然後被新的透鏡所替換，且其能以時間經控制的方式來傳送藥物或潤滑劑。

在另一觀點中，本發明提供一種藥物或潤滑劑之時間經控制的傳送之方法。本發明的方法包括以下步驟：(a) 得到一種密封包裝，其含有包裝溶液及軟式水凝膠隱形眼鏡，該軟式水凝膠隱形眼鏡係由在模具中鑄塑一種流體預聚物組成物而製得，其中流體可聚合組成物包含藥物或潤滑劑（沒有乙烯性不飽和基），及至少一種來自乙烯系單體、具有一或多個乙烯性不飽和基的巨單體、具有乙烯性不飽和基的光化可交聯預聚物及其組合所組成族群的可聚成分，其中隱形眼鏡的聚合物基質係由可聚成分中的乙烯性不飽和基之熱或光化聚合所形成，其中藥物或潤滑劑係不共價連接至聚合物基質而是分布在其內，其中藥物或潤滑劑的存在量係足以提供所欲的功能性給隱形眼鏡，且其中藥物或潤滑劑的特徵在於眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例係約 1.5 或更大；(b) 將軟式水凝膠隱形眼鏡戴在眼睛中；及(c) 在戴著至少約 6 小時的期間內，於眨眼下漸漸傳送藥物或潤滑劑。

較佳地，可聚合組成物係一種含有光化可交聯預聚物的預聚物組成物，而且軟式水凝膠隱形眼鏡係以不含任何萃取步驟的製造方法來製得。

眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例較佳係約 2.5 或更大，更佳係約 4.0 或更大，尤更佳係約 6.0 或更大。

前述揭示將使得一般技藝人士能實施本發明。為了使讀者能更佳地了解特定的具體態樣及其優點，茲建議參考以下非用以限制的實施例。然而，以下實施例應該不能解讀為用於限制本發明的範圍。

實施例 1

流體預聚物組成物(水性調配物)係由納飛康 A(丙烯酸化-聚(乙烯醇)，其係水可溶的且光化可交聯的，來自 CIBA Vision)、水、光引發劑(Irgacure 2959, Ciba 特殊化學品)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶氧基、自由基(HO-TEMPO, Aldrich 化學品)、泊洛沙姆 108(Pluronic® F38)、不可交聯 PVAs(莫威樂 6-98, 其具有 Mw ~47000, 來自 KSE; 及莫威樂 10-98, 其具有 Mw ~61000, 來自 KSE)、及銅酞花青(CuP)來製備。

對照性調配物：製備對照性調配物，其含有 30 重量%的納飛康 A、0.1 重量%的 Irgacure 2959、0.3 重量%的泊洛沙姆 108、及 47ppm TEMPO。

調配物 I：調配物 I 係藉由將 1%(wt/col)莫威樂 6-98 和 0.5%莫威樂 10-98(以 3 莫威樂 6-98 相對於 1 莫威樂 10-98 的比例)加到對照性調配物中而製備得。

調配物 II：調配物 II 係藉由將 1%(wt/col)莫威樂 6-98 和 0.5%莫威樂 10-98(以 3 莫威樂 6-98 相對於 1 莫威樂 10-98 的比例)及 45ppm CuP 加到對照性調配物中而自對照性調配物製備得。

實施例 2

透鏡製造

使用 EFD 自動分配器(4 巴, 1.2 秒), 將實施例 1 中所製備的調配物分配到陰半模上。然後使陰半模匹配對應的陽半模。使用氣壓密閉系統, 將模具關閉。在兩種不同 UV 光(各 1.8 mW/cm^2)下, 總共 4.9 秒的曝光時間, 以 UV 光將調配物硬化。

將各透鏡包裝在一含有 0.85 毫升磷酸鹽緩衝食鹽水的傳統發泡包裝中, 及用鋁密封性泊來密封它。各透鏡在包裝中經 122°C 的壓熱處理。於壓熱處理後, 測量隱形眼鏡的直徑和 E-模數。在對照性調配物與調配物 I 和 II 所製造的透鏡之間, 未能鑑定出在透鏡直徑和機械特性(模數、伸長度、應力及斷裂韌性)有明顯差異。

實施例 3

在周圍和加速條件(於 45°C)下, 進行試驗以評估實施例 2 中所製造的隱形眼鏡之化學和物理輪廓。就周圍條件而言, 樣品係在 25°C 於基準線儲存及試驗。就加速條件而言, 樣品係在 $45^\circ\pm^\circ\text{C}$ 於 3 和 9 個月(分別等於在周圍溫度的 12 和 36 個月儲存)儲存及試驗。安定性研究係遵循 ISO 11987 中關於所要求的化學和物理試驗之概述的指導方針, 以便測定隱形眼鏡的安定性及測定這些透鏡在發泡箔包裝中的擱置壽命。包裝的鹽水之 pH 和滲透度、透鏡的透光率和水含量百分率、倍率、直徑、基礎曲線、模數係沒有明顯的變化。

實施例 4

此實施例說明使用凝膠過濾層析分析(GFC)對於實施例 2 所製造的隱形眼鏡之不可交聯 PVAs 的萃取之研究。所有被試驗的透鏡在試驗之前已經儲存在包裝中約 3 天。可瀝濾的 PVA 係在經磷酸鹽緩衝的透鏡萃取物(100 個透鏡/保持在接近眼睛溫度的 35°C 之 5 毫升磷酸鹽緩衝食鹽水)中，該萃取物係在一系列的取樣時間(於 4、8、12、16 及 24 小時的萃取時間)獲得。亦測量包裝的鹽水中之 PVA。使用具有折射率(RI)偵測的凝膠過濾層析術來測量可瀝濾物中的 PVA 之分子量。相對於寬的 PVA 分子量標準，測定分子量平均值。因為可瀝濾物中的 PVA 未必完全相同於加到調配物中的任何 PVA，故無法進行濃度的直接測量。使用峰面積相對於在單一標準曲線上莫威樂 6-98 和莫威樂 10-98 PVA 者，從樣品計算接近的 PVA 濃度。

包裝的鹽水：從來自各群的 10-30 個透鏡收集包裝的鹽水及合併它們。進行鹽水中的 PVA 之分析，沒有任何進一步的樣品稀釋。

磷酸鹽緩衝食鹽水：使用 NaOH，將含有 0.025M KH_2PO_4 和 0.025 M Na_2HPO_4 的鹽水調整至 pH=7。

經磷酸鹽緩衝的透鏡萃取物：就每一時間點，從包裝移出來自各群的 100 個透鏡，吸乾，及置於閃爍管中。添加五(5)毫升磷酸鹽緩衝食鹽水。於萃取期間，將樣品置於水浴中。於每一時間點，移出經磷酸鹽緩衝的透鏡萃取物及儲存以供分析。

PVA 分子量標準：來自 Polymer Standard Service 的具有

M_w 值範圍為 6,000 至 162,000 的寬分子量標準 (0.1-0.2% w/v 在 UP 水中)。

PVA 濃度標準製劑：從超純水以 0.1g/100 ml UP 水的標稱濃度製備莫威樂 6-98 和莫威樂 10-98 的各儲備標準。為了溶解 PVA，必須將樣品在約 90°C 加熱約 1 小時。從這些儲備物來製作 500、100 和 50 ppm 的工作標準。

GFC 系統：移動相 - 0.10 M NaNO_3 /10% CAN

管柱 - Waters Ultrahydrogel 250 + Ultrahydrogel 串聯 UH 防護管柱

泵流速 - 1.0 ml/min

注射體積 - 160 μl

操作時間 - 65 分鐘

RI 偵測器 - 敏感度 128，內溫 45°C

茲發現高分子量可瀝濾的 (可洗提的) PVA 係僅在含有由調配物 I 或 II 所製造的隱形眼鏡之包裝鹽水中被檢測到。在含有由對照性調配物所製造的隱形眼鏡之包裝鹽水中，並沒有檢測到高分子量可洗提的 PVA。

第 1 圖顯示由上述實驗所測定的 PVA 可瀝濾物之結果。其清楚地指出，在透鏡調配物中加入莫威樂 6-98 和莫威樂 10-98，則在經歷高達 24 小時內，從各透鏡可釋放出遠較大量的 PVA。

實施例 5

此實施例說明一系列的試管內實驗，以模擬活體內眨眼所激活的 PVA 從透鏡釋放進入淚層內。

PVA 可滲濾物的分析：此分析係以折射率(RI)的測量為根據。高敏感性微折射計(Index Instruments Automatic GPR 11-37)係使用於實驗中。於用當作包裝溶液的等滲磷酸鹽緩衝食鹽水中，在 25°C 測量不同分子量的一系列 PVA 標準之 RI。折射率與濃度的關係是線性的且不依賴於隱形眼鏡(實施例 2)之製造時所用範圍內的 PVA 之分子量。

實驗設計：首先將隱形眼鏡吸乾，然後立刻小心地置入一在艾本道夫微管中的 100 μ l 萃取介質內，及將微管攪拌 15 秒。在一小時期間的結束時，使用例如 Vibrex 渦旋混合器來另攪拌該管子另 15 秒。從艾本道夫微管移出萃取介質，及添加 100 μ l 新鮮萃取介質。在攪拌程序之間，將萃取樣品儲存在 25°C。可依照熟習該項技術人士所知道的任何方法來測定由透鏡所萃取出之客體材料之濃度。可從連續的萃取計算出累計的濃度。

如下試驗由實施例 2 中的調配物 I(由矩形符號表示)或調配物 II(由鑽石形符號所表示)所製造的隱形眼鏡。依照上述的試管內實驗程序，試驗新鮮透鏡(即未戴過的透鏡)。亦依照上述的試管內實驗程序，試驗已戴過 6 小時後的透鏡。結果顯示於第 2 圖中且證明試管內與活體內 PVA 釋放有相互關係。

實施例 6

此實施例說明一系列的試管內實驗，以研究在 9 個月儲存於 45°C 後，隱形眼鏡(實施例 2 中所製者)的 PVA 釋放輪廓。

研究中使用具有 $-1.00D$ 、 $-1.25D$ 和 $-1.50D$ 的倍率之透鏡。依照實施例 5 (模擬活體內眨眼所激活的 PVA 從透鏡釋放進入淚層內之試管內實驗)，對於具有各倍率的透鏡進行三重測量。實驗數據顯示由調配物 I 和 II 所製造的所有透鏡之總釋放輪廓係類似的。PVA 釋放圖案係與在透鏡製造後不久所進行的實驗中所觀察者成一致的。

實施例 7

此實施例說明一系列的被動擴散、眨眼所激活的擴散 (渦旋的)、熱增強擴散之比較研究。

依照實施例 2 中所述的程序來製備隱形眼鏡 ($R_x = -2.50D$)。

PVA 可滲濾物的分析係以實施例 5 中所述的折射率 (RI) 測量為根據。

如下在 $25^\circ C$ 進行作為累計萃取時間之函數的被動擴散。首先將隱形眼鏡吸乾，然後立刻小心地置入一在管 (例如離心管、閃爍管或較佳為艾本道夫微管) 中的 $100\mu l$ 萃取介質 (水或鹽水或經緩衝的鹽水) 內。各萃取係持續約一小時且維持在室溫 (例如 $25^\circ C$) 而沒有攪拌。在各萃取後，從艾本道夫微管移出萃取介質，及添加 $100\mu l$ 新鮮萃取介質。藉由折射率 (RI) 的測量，以測定在各萃取介質中 PVA 可滲濾物 PVA 之濃度。從連續的被動萃取來計算出累計濃度。

如下在 $34^\circ C$ 進行作為累計萃取時間之函數的熱增強擴散。首先將隱形眼鏡吸乾，然後立刻小心地置入一在管 (例

如離心管、閃爍管或較佳為艾本道夫微管)中的 100 μ l 萃取介質(水或鹽水或經緩衝的鹽水)內。各萃取係持續約一小時且維持在 34°C 而沒有攪拌。在各萃取後，從艾本道夫微管移出萃取介質，及添加 100 μ l 新鮮萃取介質。藉由折射率(RI)的測量，以測定在各萃取介質中 PVA 可滲濾物 PVA 之濃度。從連續的熱增強萃取來計算出累計濃度。

依照實施例 5 中所述的程序，測定作為累計萃取時間之函數的眨眼所激活的擴散。首先將隱形眼鏡吸乾，然後立刻小心地置入一在艾本道夫微管中的 100 μ l 萃取介質內，及將微管攪拌 15 秒。在一小時期間的結束時，使用例如 Vibrex 渦旋混合器來另攪拌該管子另 15 秒。從艾本道夫微管移出萃取介質，及添加 100 μ l 新鮮萃取介質以供下一次的渦旋萃取。在攪拌程序之間，將萃取樣品儲存在 25°C。藉由折射率(RI)的測量，以測定在各萃取介質中 PVA 可滲濾物 PVA 之濃度。從連續的渦旋萃取來計算出累計濃度。

第 3 圖中顯示對各實驗結果所進行的三重測量，其清楚地指出渦旋擴散(眨眼所激活的擴散)和熱增強擴散係比被動擴散快。此結果支持在眨眼及/或熱條件(34°C)下可滲濾的 PVAs 能由本發明的隱形眼鏡滲濾出之假說。

表 1 中報告在不同的累計萃取時間，眨眼所激活的擴散(渦旋擴散)相對於被動擴散的比例。

表 1

累計萃取時間(小時)	1	2	3	4	5	6
渦旋擴散	0.9	1.4	2.1	2.5	2.9	3.3
被動擴散						

雖然已經使用特定的術語、裝置及方法來說明本發明的各種具體態樣，惟該說明係僅用於說明之目的而已。所用的言語係為說明性而非限制性的言語。應了解在不脫離以下申請專利範圍所揭示的本發明之精神與範疇下，熟習該項技術者可作出變化和修飾例。此外應了解，該各種具體態樣的觀點係可全部或部分地作互相交聯。因此，所附之申請專利範圍的精神與範疇應不限於其內所含有的較佳版本之說明。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示來自含有 1%(wt/v)莫威樂(Mowiol)6-98 和莫威樂 10-98 PVAs 的納飛康(nelfilcon)A 隱形眼鏡(曲線 1)及來自對照物納飛康 A 隱形眼鏡(曲線 2)的不可交聯 PVAs 之萃取。

第 2 圖顯示新鮮的隱形眼鏡(實心符號)與戴過的隱形眼鏡(空心符號)之試管內 PVA 萃取。

第 3 圖顯示渦旋擴散(眨眼所激活的擴散)(曲線 1)和熱增強擴散(曲線 2)(在約 34°C 的被動擴散)係快於被動擴散(曲線 1)。

【主要元件符號說明】

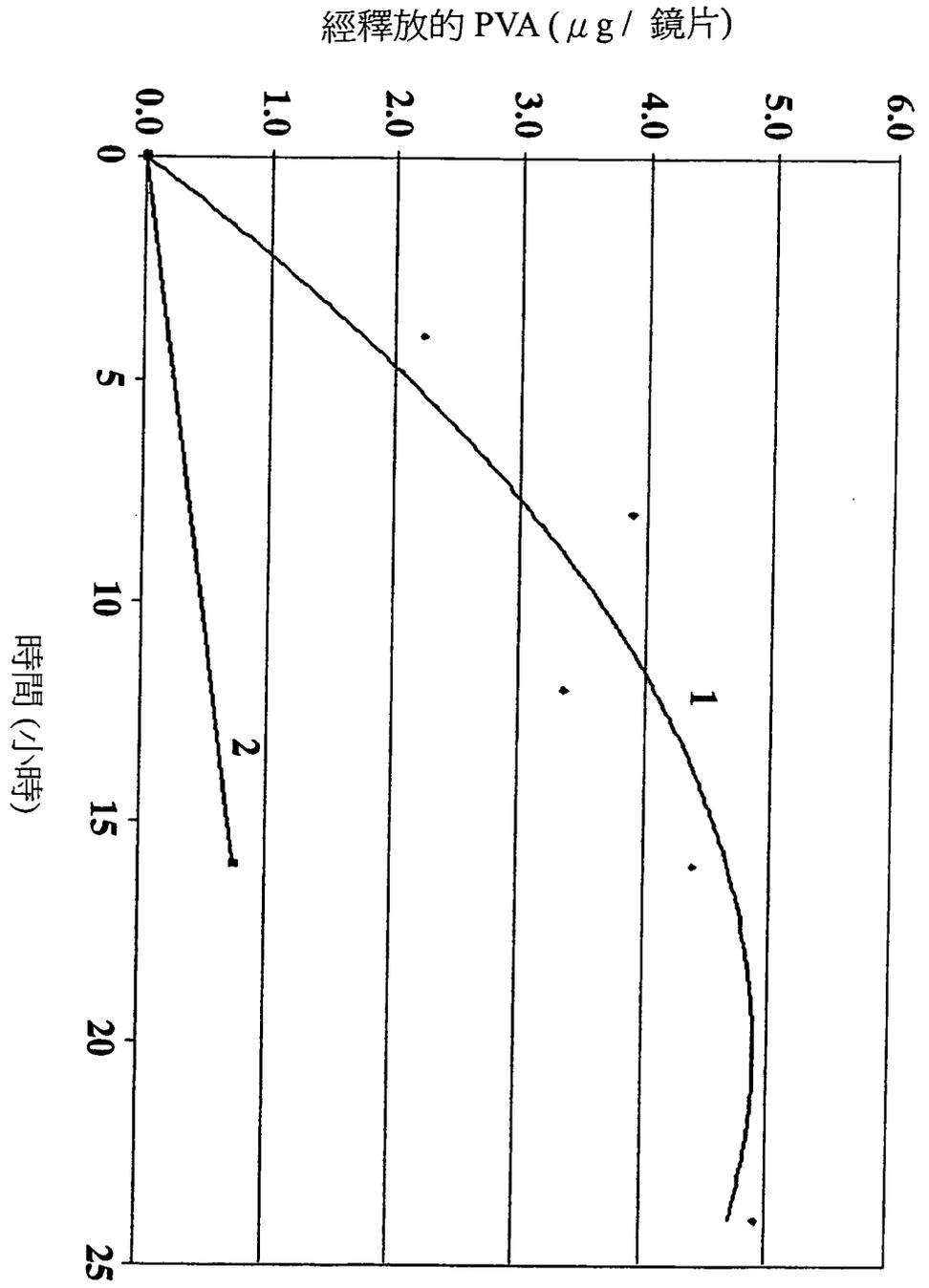
無

五、中文發明摘要：

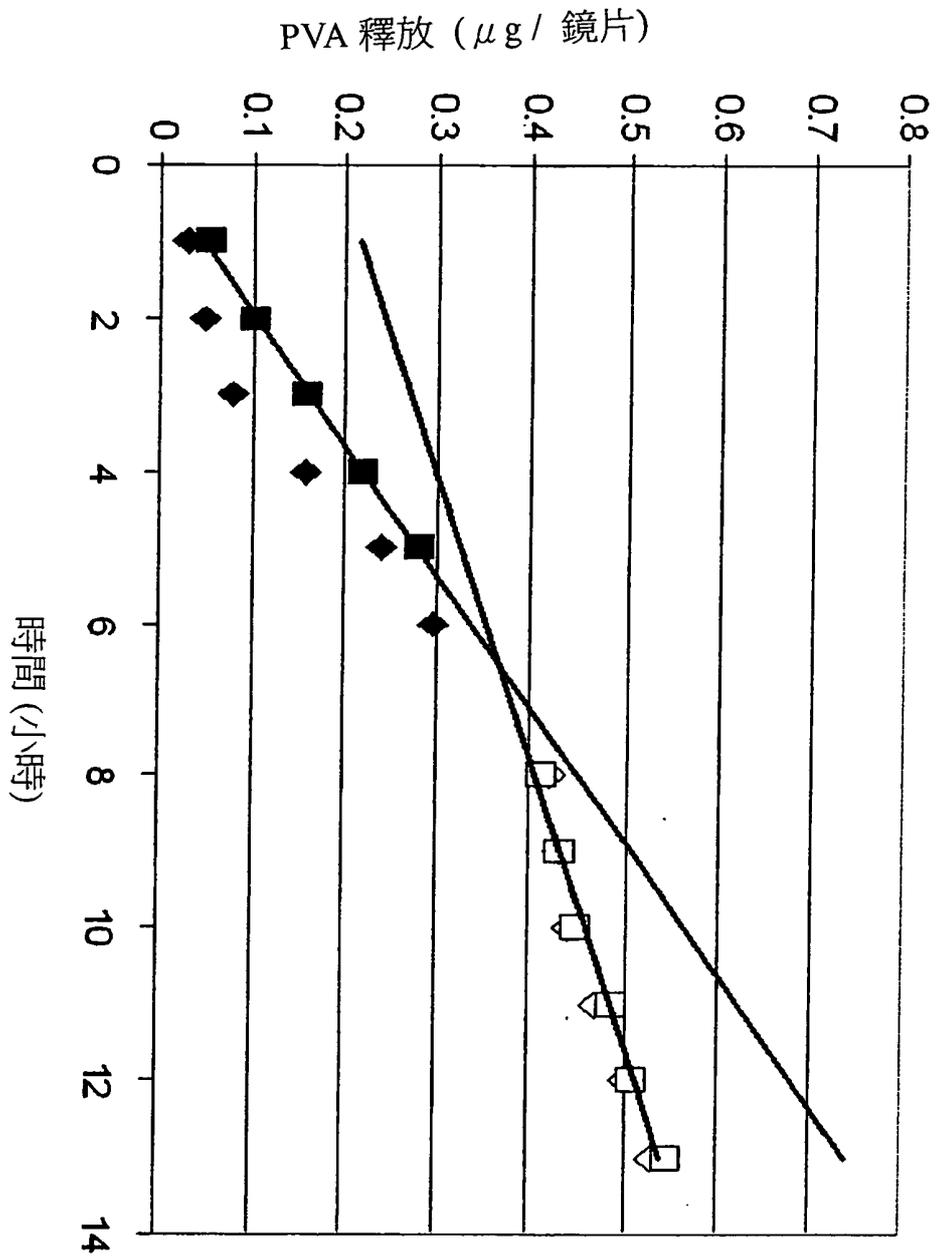
本發明關於眼用產品，其具有以時間經控制的釋放方式來傳送客體材料(例如潤滑劑或藥物)的能力。本發明亦提供一種製造本發明的眼用產品之方法。此外，本發明提供一種藥物或潤滑劑的時間經控制的傳送之方法。

六、英文發明摘要：

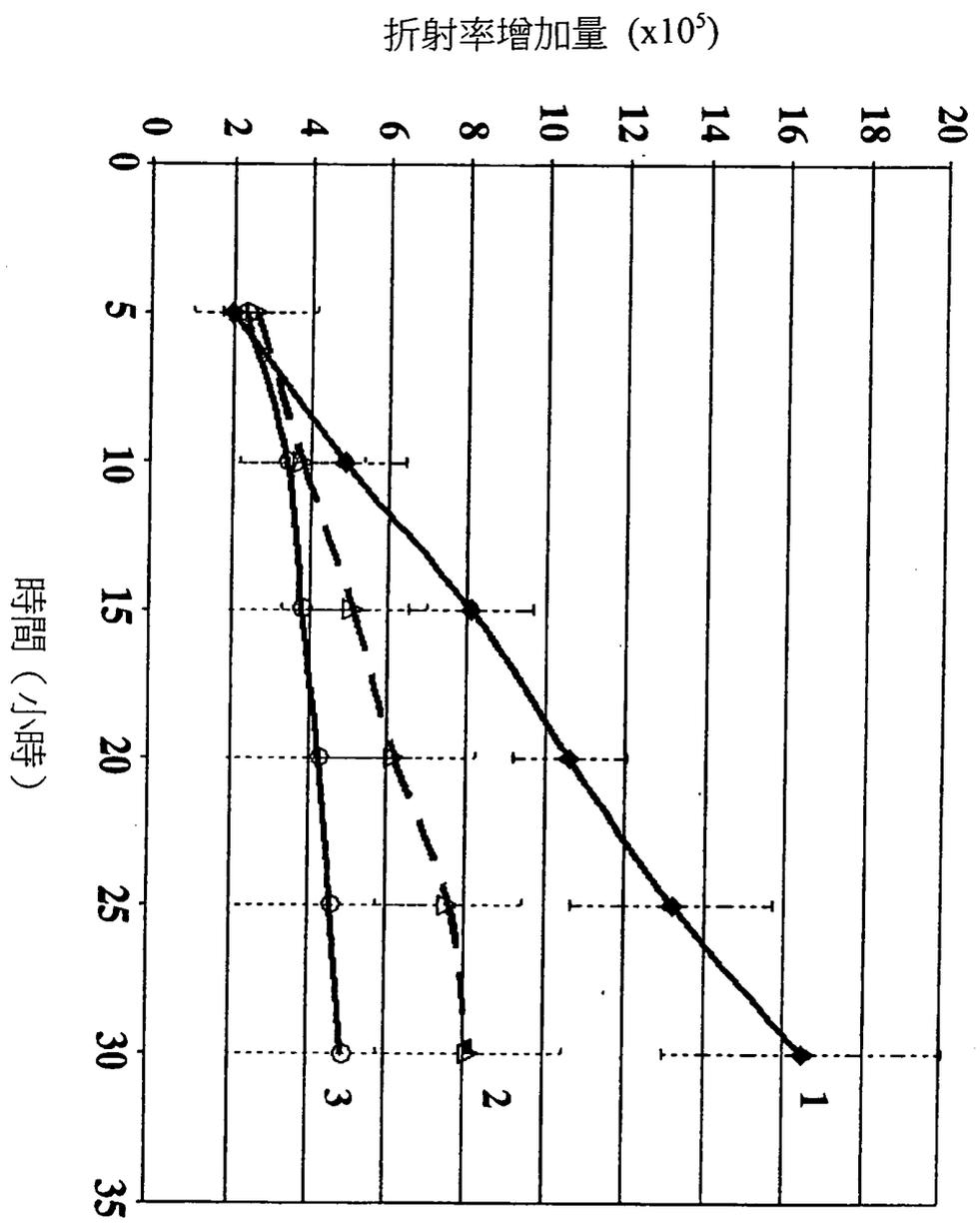
The invention relates to an ophthalmic product which has a capability of delivering a guest material (e.g., a lubricant or a drug) in a time-controlled-releasing manner. The invention also provides a process for making an ophthalmic product of the invention. In addition, the invention provides a method for time-controlled delivery of a drug or a lubricant.



第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

APR 30 2012
年 月 日
修正
補充

101 年 4 月 30 日修正替換頁

5,849,841 中所揭示的聚乙炔醇、聚伸乙亞胺或聚乙炔基胺之衍生物；美國專利第 6,479,587 號及 2004 年 11 月 17 日申請的共同擁有的申請中美國專利申請案號 10/991,124 中所述的水溶性可交聯聚脲預聚物；可交聯聚丙烯醯胺、乙炔基內醯胺、MMA 及共聚單體的可交聯統計共聚物，其係揭示於 EP 655,470 和 US 5,712,356 中；乙炔基內醯胺、醋酸乙炔酯及乙炔醇的可交聯共聚物，其係揭示於 EP 712,867 和 US 5,665,840 中；具有可交聯側鏈的聚醚-聚酯共聚物，其係揭示於 EP 932,635 和 US 6,492,478 中；EP 958,315 和 US 6,165,408 中所揭示的分枝聚伸烷二醇-胺甲酸酯預聚物；EP 961,941 和 US 6,221,303 中所揭示的聚伸烷二醇-四(甲基)丙烯酸酯預聚物；及 PCT 專利申請案 WO 2000/31150 和 US 6,472,489 中所揭示的可交聯聚烯丙胺葡糖酸內酯預聚物。

含聚矽氧的預聚物之例子係敘述於共同擁有的美國專利公開案號 US 2001-0037001 A1 和美國專利第 6,039,913 號中。

在一較佳的具體態樣中，光化可交聯預聚物係水溶性可交聯聚(乙炔醇)。更佳地，水溶性可交聯聚(乙炔醇)預聚物係為美國專利號數 5,583,163 和 6,303,687 中所述的多羥基化合物，且具有至少約 2000 的分子量，而且其包括以聚(乙炔醇)中的羥基數目為基準，約 0.5 至約 80% 的式 I、I 和 II、I 和 III、或 I 和 II 和 III 之單元，

十、申請專利範圍：

1. 一種眼用產品，其包括：

密封包裝，該密封包裝包含包裝溶液及軟式水凝膠隱形眼鏡，其中該水凝膠隱形眼鏡包含聚合物基質及客體材料，該客體材料不是共價地連接至該聚合物基質而是分布在其內，

其中該水凝膠隱形眼鏡具有在儲存於包裝溶液中至少約一個月後，於戴著至少約 6 小時的期間內，漸漸釋放客體材料的能力，

其中該水凝膠隱形眼鏡係由在模具中鑄塑一種流體預聚物組成物而製得，沒有經歷任何的萃取程序，

其中該預聚物組成物包含客體材料及光化可交聯預聚物（由其聚合物基質係藉聚合反應形成），

其中該光化可交聯預聚物包含乙烯性不飽和基，

其中該客體材料包含潤滑劑或藥物或它們兩者，及

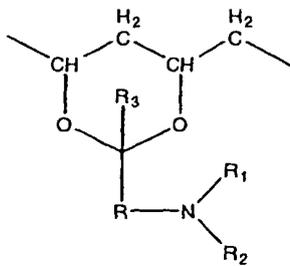
其中該客體材料係不含有任何可與光化可交聯預聚物作熱或光化交聯的基且存在量係足以在經歷至少約 6 小時的戴著時間從隱形眼鏡釋放出。

2. 如申請專利範圍第 1 項之眼用產品，其中該流體預聚物組成物係水溶液，其中該光化可交聯預聚物係水溶性。

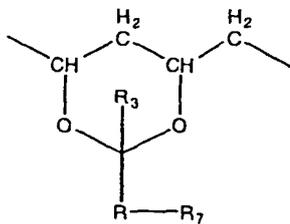
3. 如申請專利範圍第 1 項之眼用產品，其中該光化可交聯預聚物係選自由下列所組成族群的水溶性預聚物：水溶性可交聯聚（乙烯醇）預聚物；水溶性乙烯基封

端的聚胺甲酸酯；聚乙烯醇、聚伸乙亞胺或聚乙烯基胺之衍生物；水溶性可交聯聚脲預聚物；可交聯聚丙烯醯胺；乙烯基內醯胺、甲基丙烯酸甲酯和共聚單體的可交聯統計共聚物(statistical copolymers)；乙烯基內醯胺、醋酸乙烯酯及乙烯醇的可交聯共聚物；具有可交聯側鏈的聚醚-聚酯共聚物；分枝的聚伸烷二醇-胺甲酸酯預聚物；聚伸烷二醇-四(甲基)丙烯酸酯預聚物；可交聯聚烯丙胺葡糖酸內酯預聚物，及其混合物。

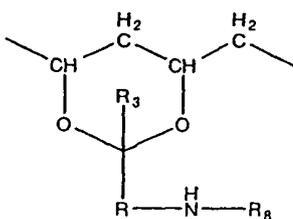
4. 如申請專利範圍第 1 項之眼用產品，其中該光化可交聯預聚物係為具有至少約 2000 的分子量之多羥基化合物且包含以聚(乙烯醇)中的羥基數目為基準，從約 0.5 至約 80% 的式 I、I 和 II、I 和 III、或 I 和 II 和 III 之單元，



I



II



III

其中

分子量係指重量平均分子量(Mw)，其由凝膠滲透層析術所測定，

R 係具有最高 12 個碳原子的線型或分枝伸烷基，

R₁ 係氫或具有最高 7 個碳原子的低級烷基

R₂ 係具有最高 25 個碳原子的乙烯性不飽和拉電子可交聯基，

R₃ 係氫、C₁-C₆ 烷基或環烷基，

R₇ 係一級、二級或三級胺基或式 N⁺(R')₃X⁻ 的四級胺基，其中各 R' 互相獨立地係氫或 C₁-C₄ 烷基，且 X 係配對離子，

R₈ 係單元、二元或三元、飽和或不飽和、脂族或芳族的有機酸或磺酸的基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之眼用產品，其中該光化可交聯預聚物係式(1)的水溶性可交聯聚脲預聚物，

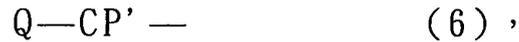


其中 q 係 ≥ 3 的整數，Q 係含至少一個乙烯性不飽和基的有機基，CP 係含鏈段 A 和 U 和視需要選用的鏈段 B 和 T 的多價分枝共聚物片段，

其中：A 係式(2)的二價基，



其中 A₁ 係式 $-(\text{R}_{11}-\text{O})_n-(\text{R}_{12}-\text{O})_m-(\text{R}_{13}-\text{O})_p-$ 的二價基、線型或分枝的 C₂-C₂₄ 脂族二價基、C₅-C₂₄ 環脂族或脂族-環脂族二價基、或 C₆-C₂₄ 芳族或芳脂族二價基，R₁₁、



其中 Q 係如上定義，而且 CP' 係含有上述鏈段 A、B、T 和 U 中至少兩個的二價共聚物片段；前提為在各案例中，於共聚物片段 CP 和 CP' 中，鏈段 A 和 B 之後接著鏈段 T 或 U；前提為在各案例中，於共聚物片段 CP 和 CP' 中，鏈段 T 或 U 之後接著鏈段 A 或 B；前提為在各案例中，式(1)和(6)中的基 Q 係鍵結至鏈段 A 或 B；及前提為在各案例中，當 R_n 為式(6)的基時，—NR_n—的 N 原子係鍵結至鏈段 T 或 U。

6. 如申請專利範圍第 1 項之眼用產品，其中該光化可交聯預聚物係含聚矽氧的預聚物。

7. 如申請專利範圍第 1 項之眼用產品，其中該客體材料具有自隱形眼鏡離開之動力學不利的被動擴散，其特徵為眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例係約 1.6 或更大，此係在至少約 3 小時的累計萃取期間後測定者。

8. 如申請專利範圍第 7 項之眼用產品，其中眨眼所激活的擴散相對於被動擴散係約 2.4 或更大，此係在至少約 4 小時的累計萃取期間後測定者。

9. 如申請專利範圍第 7 項之眼用產品，其中該客體材料包括親水性聚合物、黏蛋白似的材料、眼睛有益的材料、或其混合物，其中黏蛋白似的材料係聚羥乙酸、聚丙交酯、膠原、明膠、或其混合物，其中眼睛有益的材料係 2-吡咯啉酮-5-羧酸(PCA)或其鹽、胺基酸或其

鹽、 α -羥基酸或其鹽、亞麻仁油酸或其鹽、 γ -亞麻仁油酸或其鹽、維生素、或其混合物。

10. 如申請專利範圍第 7 項之眼用產品，其中該親水性聚合物係聚乙烯醇、聚醯胺、聚醯亞胺、聚內酯、乙烯基內醯胺的均聚物、於一或多種親水性乙烯系共聚單體的存在或不存在下至少一種乙烯基內醯胺的共聚物、丙烯醯胺或甲基丙烯醯胺的均聚物、丙烯醯胺或甲基丙烯醯胺與一或多種親水性乙烯系單體的共聚物、或其混合物。

11. 如申請專利範圍第 10 項之眼用產品，其中該親水性聚合物係聚乙烯醇、聚環氧乙烷、聚-N-乙烯基吡咯啉酮、聚-N-乙烯基-2-哌啉酮、聚-N-乙烯基-2-己內醯胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-己內醯胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-哌啉酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-哌啉酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-己內醯胺、聚-N-乙烯基-3-乙基-2-吡咯啉酮、及聚-N-乙烯基-4,5-二甲基-2-吡咯啉酮、聚乙炔咪唑、聚-N-N-二甲基丙烯醯胺、聚丙烯酸、聚 2-乙基-噁唑啉、肝素多醣、多醣、聚氧化乙烯衍生物、其混合物。

12. 如申請專利範圍第 7 項之眼用產品，其中該客體材料包含聚乙烯醇和聚環氧乙烷的混合物。

13. 如申請專利範圍第 9 項之眼用產品，其中該親水性聚合物的數量平均分子量 M_n 係比光化可交聯預聚物者高至少 10000。

14. 如申請專利範圍第 9 項之眼用產品，其中該親水性聚合物的數量平均分子量 M_n 係比光化可交聯預聚物者高至少 20000。

15. 如申請專利範圍第 1 項之眼用產品，其中該軟式水凝膠隱形眼鏡具有滲透性控制塗層，其能控制客體材料擴散出軟式水凝膠隱形眼鏡的速率。

16. 如申請專利範圍第 1 項之眼用產品，其中該軟式水凝膠隱形眼鏡具有由正面塗層和背面塗層所組成的不對稱塗層，其中該正面塗層和該背面塗層具有對於客體材料不同的滲透性。

17. 一種製造軟式隱形眼鏡之方法，該軟式隱形眼鏡能在長期戴著時間內漸漸傳送客體材料，該方法包括以下步驟：

(a) 獲得一種流體預聚物組成物，其包含光化可交聯預聚物及客體材料，其中光化可交聯預聚物包含乙烯性不飽和基且可被熱或光化聚合以形成軟式隱形眼鏡的聚合物基質，其中客體材料係不含有任何可與光化可交聯預聚物作熱或光化交聯的基，其中客體材料的存在量係足以提供所欲的功能性給軟式隱形眼鏡；

(b) 將一數量的流體預聚物組成物導入用於製造隱形眼鏡的模具內；

(c) 在模具內聚合光化可交聯預聚物以形成具有客體材料的軟式隱形眼鏡，該客體材料不是共價地連接至聚合物基質而是以實質上均勻的方式分布在其內；

(d)將所生成的軟式隱形眼鏡包裝在一含有包裝溶液的容器中；及

(e)消毒包裝中的軟式隱形眼鏡，其中消毒後的軟式隱形眼鏡係能在至少約 6 小時的戴著期間內漸釋放客體材料，其限制條件為該方法不含有任何萃取步驟。

18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該流體預聚物組成物係水溶液，其中該光化可交聯預聚物係水溶性。

19. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該光化可交聯預聚物係選自由下列所組成族群的水溶性預聚物：水溶性可交聯聚(乙烯醇)預聚物；水溶性乙烯基封端的聚胺甲酸酯；聚乙烯醇、聚伸乙亞胺或聚乙烯基胺之衍生物；水溶性可交聯聚脲預聚物；可交聯聚丙烯醯胺；乙烯基內醯胺、甲基丙烯酸甲酯和共聚單體的可交聯統計共聚物；乙烯基內醯胺、醋酸乙烯酯及乙烯醇的可交聯共聚物；具有可交聯側鏈的聚醚-聚酯共聚物；分枝的聚伸烷二醇-胺甲酸酯預聚物；聚伸烷二醇-四(甲基)丙烯酸酯預聚物；可交聯聚烯丙胺葡糖酸內酯預聚物，及其混合物。

20. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該光化可交聯預聚物係含聚矽氧的預聚物。

21. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該客體材料具有自隱形眼鏡離開之動力學不利的被動擴散，其特徵為眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例係約 1.6

或更大，此係在至少約 3 小時的累計萃取期間後測定者。

22. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中眨眼所激活的擴散相對於被動擴散係約 2.4 或更大，此係在至少約 4 小時的累計萃取期間後測定者。

23. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該客體材料包括親水性聚合物、黏蛋白似的材料、眼睛有益的材料、或其混合物，其中親水性聚合物係聚乙烯醇、聚醯胺、聚醯亞胺、聚內酯、乙烯基內醯胺的均聚物、於一或多種親水性乙烯系共聚單體的存在或不存在下至少一種乙烯基內醯胺的共聚物、丙烯醯胺或甲基丙烯醯胺的均聚物、丙烯醯胺或甲基丙烯醯胺與一或多種親水性乙烯系單體的共聚物、或其混合物，其中黏蛋白似的材料係聚羥乙酸、聚丙交酯、膠原、明膠、或其混合物，其中眼睛有益的材料係 2-吡咯啉酮-5-羧酸(PCA)或其鹽、胺基酸或其鹽、 α -羥基酸或其鹽、亞麻仁油酸或其鹽、 γ -亞麻仁油酸或其鹽、維生素、或其混合物。

24. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該親水性聚合物的數量平均分子量 M_n 係比光化可交聯預聚物者高至少 10000。

25. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該客體材料包含聚乙烯醇和聚環氧乙烷的混合物。

26. 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中該親水性聚合物係聚乙烯醇、聚環氧乙烷、聚-N-乙烯基吡咯啉酮、聚-N-乙烯基-2-哌啉酮、聚-N-乙烯基-2-己內醯胺、

聚-N-乙烯基-3-甲基-2-己內醯胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-己內醯胺、聚-N-乙烯基-3-乙基-2-吡咯啶酮、及聚-N-乙烯基-4,5-二甲基-2-吡咯啶酮、聚乙烯咪唑、聚-N-N-二甲基丙烯醯胺、聚丙烯酸、聚2-乙基-噁唑啉、肝素多醣、多醣、聚氧化乙烯衍生物、其混合物。

27. 一種藥物或潤滑劑的時間經控制傳送之方法，其包括以下步驟：

- (a) 得到一種密封包裝，其含有包裝溶液及軟式水凝膠隱形眼鏡，該軟式水凝膠隱形眼鏡係由在模具中鑄塑一種可聚合組成物而製得，其中流體可聚合組成物包含藥物或潤滑劑（沒有乙烯性不飽和基），及至少一種來自乙烯系單體、具有一或多個乙烯性不飽和基的巨單體、具有乙烯性不飽和基的光化可交聯預聚物及其組合所組成族群的可聚合成分，其中隱形眼鏡的聚合物基質係由可聚合成分中的乙烯性不飽和基之熱或光化聚合所形成，其中藥物或潤滑劑不是共價地連接至聚合物基質而是分布在其內，其中藥物或潤滑劑的存在量係足以提供所欲的功能性給隱形眼鏡；及其中藥物或潤滑劑的特徵在於眨眼所激活的擴散相對於被動擴散的比例係約 1.6 或更大，此係在至少約 3 小時的累計萃取期間後測定者；
- (b) 將軟式水凝膠隱形眼鏡戴在眼睛中；及
- (c) 在戴著至少約 6 小時的期間內，於眨眼下漸漸傳送藥物或潤滑劑。

28. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中該可聚合組成物係為含有光化可交聯預聚物的預聚物組成物，而且軟式水凝膠隱形眼鏡係由不含任何萃取步驟的製造方法所製造。

29. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中眨眼所激活的擴散相對於被動擴散係約 2.4 或更大，此係在至少約 4 小時的累計萃取期間後測定者。

十一、圖式：

如次頁