〔19〕中华人民共和国专利局　　〔11〕公开号 CN 1064752A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕申请号 91101622.8　　〔51〕Int.Cl⁵ G02C 7/04

〔43〕公开日 1992年9月23日

〔22〕申请日 91.3.13
〔71〕申请人 张信雄
地址 美国康涅狄格州
共同申请人 张美智
〔72〕发明人 张信雄 张美智
〔74〕专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 魏金玺
C08F 30/08

说明书页数: 10 附图页数:

〔54〕发明名称 改进了临床性能的透气性软质贴眼透镜

〔57〕摘要

临床性能大大改进了的亲水透气的软质贴眼透镜，是通过透镜的表面处理使透镜表层内较透镜芯部有足够高的羟基丙烯单元对硅氧烷单元的比值。这种表面处理例如用多元醇和碱或酸使透镜表面反应，或通过对透镜基体的辐射处理，在透镜表面上融合、沉积或涂敷羟基丙烯单元。

权　利　要　求　书

1. 一种透气的亲水的软质贴眼透镜，此透镜具有高透氧性、柔软性和回弹性，由含有可聚合的乙烯硅氧烷单体和亲水的乙烯单体的组合物的聚合产物组成，在透镜表层比透镜基体含有足够高的羟基丙烯单体单元对硅氧烷单元的比值，因而使所述贴眼透镜的临床性能得到很大程度的提高。

2. 根据权利要求 1 的贴眼透镜，其中所述的足够高的比值是由于对所述透镜的表面处理，才使表层内羟基丙烯单体单元对硅氧烷单元达到足够的比值。

3. 根据权利要求 2 的贴眼透镜，其中所述的羟基丙烯单体是丙烯酸羟烷基酯和／或甲基丙烯酸羟烷基酯。

4. 根据权利要求 3 的贴眼透镜，其中所述的处理包括用式$R_1(OH)_n$的多元醇在透镜表面进行反应，式中R_1是一个取代或未取代的烷基和 n 是一个至少为 2 的整数。

5. 根据权利要求 4 的贴眼透镜，其中所述的多元醇选自乙二醇、丙三醇及其混合物。

6. 根据权利要求 2 的贴眼透镜，其中所述的处理包括在所述透镜表面通过辐射－诱发反应，使羟基丙烯单体进行反应。

7. 根据权利要求 6 的贴眼透镜，其中所述的羟基丙烯单体是丙烯酸羟烷基酯和／或甲基丙烯酸羟烷基酯。

8. 根据权利要求 7 的贴眼透镜，其中所述的辐射是电磁辐射。

9. 根据权利要求 7 的贴眼透镜，其中所述的辐射是γ－射线或紫外线。

10、根据权利要求 7 的贴眼透镜，其中所述的辐射是选自电子束、

电子放电和射频电波。

11. 根据权利要求 7 的贴眼透镜，其中所述的可聚合乙烯硅氧烷单体是甲基丙丙烯酸－γ－三（三甲基硅氧）硅丙酯和其中所述的亲水乙烯单体是N,N-甲基丙烯酰胺。

12. 根据权利要求 3 的贴眼透镜，其中所述的丙烯酸羟烷基酯和／或甲基丙烯酸羟烷基酯是选自甲基丙烯酸2-羟乙酯和丙三醇甲基丙烯酸酯。

13. 根据权利要求12 的贴眼透镜，其中所述的可聚合的乙烯硅氧烷单体是甲基丙烯酸－γ－三（三甲基硅氧）硅丙酯和其中所述的亲水的乙烯单体是N,N-二甲基丙烯酰胺。

14. 根据权利要求 7 的贴眼透镜，其中所述的外理在所述透镜表面产生基本由聚（丙烯酸羟基烷基酯和／或甲基丙烯酸羟基烷基酯）组成的薄涂层。

15. 根据权利要求14 的贴眼透镜，其中所述的聚（丙烯酸羟基烷基酯和／或甲基丙烯酸羟基烷基酯）是聚（丙烯酸2-羟乙酯和／或甲基丙烯酸2-羟乙酯）。

16. 根据权利要求11 的贴眼透镜，其中所述的处理在所述透镜表面产生基本由聚（丙烯酸羟基烷基酯和／或甲基丙烯酸羟基烷基酯）组成的薄涂层。

17. 根据权利要求16 的贴眼透镜，其中所述的聚（丙烯酸羟基烷基酯和／或甲基丙烯酸羟基烷基酯）是聚（2-羟丙烯酸2-羟乙酯和／或甲基丙烯酸2-羟乙酯）。

说　　明　　书

改进了临床性能的透气性软质贴眼透镜

本发明涉及贴眼透镜，更具体地说，涉及改进了临床性能的透气性的亲水软质贴眼透镜。

贴眼透镜最重要的性能和对它的要求是，基本上透氧性（通称之为DK）、良好的可润湿性和具有抗沉积的表面。

多年来人们十分关注用于贴眼透镜的塑性材料和组合物的开发和使用。

最早的开发是使用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)的硬质塑料的所谓硬质透镜。但这种材料的透氧性不佳，其表面润湿性也很差。此后技术开发又进展到用聚甲基丙烯酸2-羟乙酯（聚HEMA）的软质透镜。这种材料透氧性较好，表面质量也比PMMA硬质塑料要好。但这些性能还不够理想和不能完全满足需要，而且这种透镜常常出现一些严重问题：诸如角膜的沾污、肿胀、溃疡、混浊及感染等。

不久前，根据对角膜需要很好的透氧性的进一步认识，本技术领域提出使用由下述两类中的一种塑性材料：聚丙烯酸硅氧烷或聚丙烯酸氟硅氧烷组成的所谓透气性硬质(HGP)透镜。例如参见美国专利3,808,178。一般来说，HGP透镜的透氧性可以随组合物中硅氧烷和／或氟硅氧烷含量的增加而增大；但，与此同时，透镜的表面润湿性也随之逐渐变差。为解决这一问题，已知可向配方中加入相当大量的离子型材料甲基丙烯酸(MAA)，可以使透镜表面带有一定程度的负电荷。尽管这种权宜方法确实可以改善表面润湿性，但负电荷表面有很强的吸附性，因而造成严重的沉积问题。因此，HGP透镜仅获得有限的应用。

最近，已开发出亲水的透气性软质(SGP) 透镜，它是使用含有例如一种可聚合的乙烯硅氧烷单体和一种亲水的乙烯单体的组合物。例如参见美国专利4,136,250 ; 4,182,822 ; 4,261,875 ; 4,343,927 ; 4,426,389 ; 4,486,577 ; 4,605,712 ; 4,711,943 和4,837,289 。一般含水约25%-75%(重量) 的这类SGP 透镜有良好的透氧性和亲水性。但奇怪的是，SGP 透镜的临床性能，包括：功能润湿性（即在眼睛上的润湿性）、抗沉积性能、抗失水性能和/ 或舒适感都很差，以致这种透镜不适于长期佩戴。

因此，虽然迄今为止已做出许多努力， 但对SGP 类塑料贴眼透镜仍存在新的需求，即它不仅要有良好的透氧性，而且要有优异的临床性能：如功能润湿性、抗沉积性能及舒适感。这样，这种透镜才适于长期佩戴。这就是本发明的主要目的。

本发明实现了上述和其它目的，即提供一种由一种组合物的聚合产物组成的透气性软质贴眼透镜。所说组合物含有一种可聚合的乙烯硅氧烷单体和一种亲水的乙烯单体，在透镜表面羟基丙烯单体单元对硅氧烷单元有一定的比例，此比例足以使SGP 透镜具有所需的高DK、柔软性和回弹性，同时使透镜具有高度的临床性能，因而此透镜突出地适于长期佩戴使用。

通过目的在于表面上增加羟基丙烯单体单元和／或减少硅氧烷单元的表面处理， 可以实现在透镜表面上羟基丙烯单体单元对硅氧烷单元的所必需的足够的比例。在本发明的优选实施方案中，可以用两种方法之一进行表面处理。一种方法是用多元醇和／或碱或酸在透镜表面进行反应。另一方法是对透镜进行辐射处理，在透镜表面融合、沉积或涂敷羟基丙烯单体单元。

应当指出，与提供或试图提供疏水透镜上的亲水表面有关的现有技术与本发明有明显的不同。本技术领域已知的疏水透镜是由硅橡胶（一

种交联的聚硅氧烷) 制成， 例如可参见美国专利3,228,741 的说明。这种疏水透镜的透氧性好，但其功能润湿性、抗沉积性能和舒适感都很差，而且还会造成不可思议的气密透镜综合征。本技术领域已知可通过提供一种超薄的亲水聚合物涂层来寻求改进这种透镜的功能润湿性。例如参见美国专利3,854,982 ； 3,916,033 ； 3,925,178 和4,143,949 。一般说来这些努力均未奏效。一个原因是硅橡胶透镜相当硬，因而超薄（即埃 Å级) 亲水涂层在常规的清洗操作中就易于擦掉，结果这透镜的润湿性，抗沉积性能、舒适感很快变坏，又很快出现气密综合征。为防止擦蚀而增加透镜上亲水聚合物层的厚度也是不实际的，因为透镜的透氧性将变坏，而且由于硅橡胶和厚的新水聚合物涂层之间的折光率的差别，结果使这种透镜变得很不理想。

本发明的透镜本身是含有大量水（例如一般至少含25%(重量) 的水) 的亲水SGP 透镜，因而，与硅橡胶透镜完全不同，本发明的透镜其表面已经是非常亲水的了，根本没有必要按照关于对疏水透镜材料的教导，在表面上提供一层亲水的聚合物表面涂层。在本发明中已令人惊奇地发现，即使具有非常亲水表面SGP 透镜，其临床性能也仍然很差，而这一问题可通过下述方法解决，即在SGP 透镜表面上提供羟基丙烯单元对硅氧烷单元的一定比值，这比值足以明显改善临床性能。

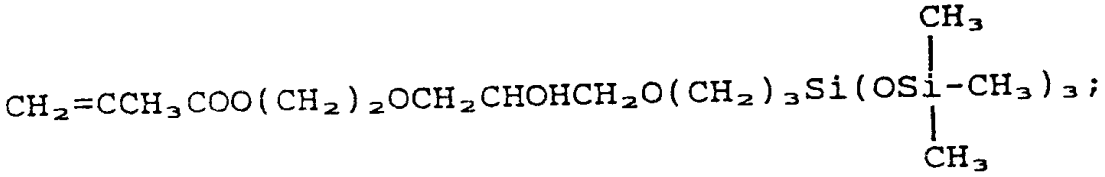
与疏水的硅橡胶透镜的处理相对照，还发现通过亲水单体涂层来改进这些透镜的润湿性所使用的标准，是与得到本发明所致力的对亲水的SGP 透镜的临床性能的改进不相关的。例如，对于疏水透镜已根据接触角测定了其可接受的润湿性（例如参见美国专利4,143,949 的第 7栏第13－16行)，因而发现用酰胺单体（例如N-乙烯基吡啶烷酮) 的涂层可相当有效地改进润湿性（例如参见上述专利的实施例1-2)。但与此相反，在本发明的亲水SGP 透镜的情况下，特别是优选的中心厚度为0.05－0.08mm的透镜的情况下，这种含酰胺的单体对于改善SGP 透镜的临床性

能是无效的。

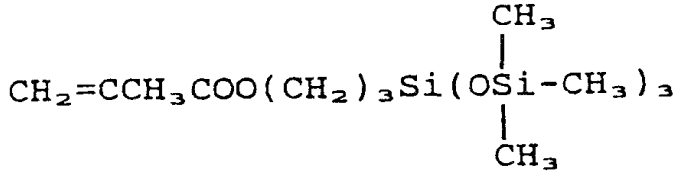
因此，从关于改进疏水硅橡胶透镜的润湿性的已知技术是不可能引导出和予见到本发明的结果和技术的。

有关硅氧烷SGP 透镜的制造的基本方法、配方和工艺是本领域已知的，在前述的专利中已有反映，这些专利的公开内容均清楚地列入本文作为参考。SGP 透镜是由含有至少一种可聚合的乙烯硅氧烷(PVS) 单体和至少一种亲水的乙烯单体的组合物的聚合产物生成的。可聚合的乙烯硅氧烷单体含有至少一种可聚合的烯基如丙烯、苯乙烯或乙烯基、至少一种多硅氧基和至少一种将这两种基团连接的链；

甲基丙烯酸三(三甲基硅氧) 硅丙基－ 丙三醇－ 乙酯



甲基丙烯酸－γ － 三（三甲基硅氧) 硅丙酯（下文有时亦简称为TSM)



适用于SGP 透镜组合物以及PVS 的亲水乙烯单体例如包括：N,N-二甲基丙烯酰胺(NNDMA) ，甲基丙烯酸2-羟乙酯(HEMA)，丙三醇甲基丙烯酸酯(GMA) ，N-乙烯基吡咯烷酮等。

透镜本身是用车床切割、浇铸模塑、旋铸或其它已知技术制成的。

如前所述，按已知配方制造的SGP 透镜透氧性好，但临床性能差。本发明中已发现，提高透镜表面羟基丙烯单体(HAM) 单元（最好是HEMA

和／或GMA 单元) 对硅氧烷单元的比例，就可以大大地改善临床性能。如本文中提到的所用单元是指结构单体单元或硅原子数，包括作为整个聚合物结构一部分的那些硅原子。

适用于本发明的羟基丙烯单体(HAM) 符合于下式:



式中 R是氢或一个取代或未取代的烷基，如甲基或CH_2COOH；和 X是选自羟烷氧基、羟烷基胺和羟基组成的基团组中的一个基团；而所述取代或未取代的烷基是选自C_1-C_{10}的烷基，最好是C_2和C_3的烷基；所述烷基上的羟基或是单羟基（如在甲基丙烯酸2-羟基乙酯中的羟基）或是多羟基（如在丙三醇丙烯酸酯中的羟基）。优选的羟基丙烯单体的实例有:

1. 丙烯酸2-羟乙酯或甲基丙烯酸2-羟乙酯;

2. 丙三醇的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯;

3. 一缩乙二醇的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯，即

$CH_2=CRCOO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$;

4. 一缩丙三醇的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯，即

$CH_2=CRCOO-CH_2CH(OH)-CH_2-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$;

5. N-羟甲基，N-甲基的丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺;

6. N-2-羟乙基，N-甲基的丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺;

7. N-2,3-二羟基丙基，N-甲基的丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺;

8 丙烯酸，甲基丙烯酸或衣康酸。

如已指出，本发明的SGP 透镜是由已知的SGP 透镜组合物制成的，在透镜制成后对它进行处理，使其表面的HAM 单元对硅氧烷单元的比值（例如增加HAM 单元和／或减少硅氧烷单元），达到足以使透镜的临床性能（如功能润湿性，抗沉积性能，抗失水和舒适感）得到改善。

使表面的HAM 与硅氧烷单元之量达到所需比例的一种方法是，用一

种式为$R_1(OH)_n$ 的多元醇在透镜表面（最好在脱水状态）进行反应。上式中R_1是取代或未取代烷基，最好是C_2-C_5 烷基，和 n是至少为 2的整数。例如丙三醇甲基丙烯酸酯，乙二醇，丙三醇，一缩丙三醇，聚丙三醇等。反应最好在碱或酸或含酸混合物存在下进行。所述的碱例如氢氧化钠，且其以多元醇为基准的浓度最好为0.1-10%(摩尔)；所述的酸或含酸混合物例如乙醇／硫酸。上述反应进行到这样的程度，即透镜基体(basc lens) 的物理性能（如强度、透氧性、柔软性、回弹性等）基本不受影响。此反应是想通过酯基转移作用来增加表层内的HAM 单元和／或通过受碱或酸催化的硅氧键的开裂来减少硅氧烷单元。

另一种方法是，用HAM,最好是2-羟乙基的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯来处理透镜芯体(corc lens)，通过在透镜表面的融合、沉积或涂敷，使透镜表面HAM 单元对硅氧烷单元的比例达到足够的数值。可利用已知的辐射一诱发反应来进行融合、沉积和涂敷。所说诱发反应包括紫外、X-射线、γ－射线和其它诸如射频电波、微波等电磁辐射以及包括电子放电等的电子束辐射。其中优选的是紫外、γ－射线或电子束。可用于本发明的处理技术本身是本技术领域已知的，例如通过紫外，γ－射线或电子束处理的融合、沉积或涂敷方法在美国专利3,916,033 和3,854,982 中已有说明；通过辐照处理透镜经旋铸或浇铸模塑的涂层；或等离子体处理技术，这些处理技术在美国专利3,925,178 和4,143,949 中所公开的，都是本技术领域域众所周知的。本发明把这些专利公开的现有技术清楚地列入本文作为参考。在本发明的优选实施方案中，表面处理使透镜表面产生主要由聚（羟烷基的丙烯酸酯和／或甲基丙烯酸酯）组成的薄涂层，更好是由聚（2-羟乙基的丙烯酸酯和／或甲基丙烯酸酯）组成的薄涂层。

为产生所需的临床性能而在透镜表面提供HAM 单元对硅氧烷单元的所需的足够比例是变化的，主要是取决于具体的PVS 的类型和数量以及

所使用的亲水单体而定。但是无论采用何种比例，在表层的比例总要比在透镜基体或芯部的比例更高。最好在表层HAM 单元对硅氧烷单元的比值至少为0.5 。一般来说，比值愈高透镜的临床性能愈好，而且处理的表层愈厚，透镜润湿性愈能耐久。但处理层也不能太厚，太厚对透镜的理想性能产生不利的影响。表面处理的可接受程度可以用高分辨率的电子光谱仪(ESCA)或根据本说明书实施例中所叙述的临床试验来监测。因此，根据本发明，本领域的技术人员易于确定在透镜表面HAM 单元对硅氧烷单元的足够比例。

虽然不想受任何理论的约束，但还是可以假设：透镜临床性能的改进至少部分是由于眼睛角膜的灵敏的润湿机构与透镜表面的组成与结构之间达至相容。已知的SGP 透镜表面HAM 单元对硅氧烷单元的比例不足够或硅氧烷单元的含量太高，因而过于疏水以致使粘液不能很好地分散和粘附于透镜表面上。粘液是用于角膜的最好的润湿剂并含有亲水部位对疏水部位的一定比例。随着透镜表面HAM 单元的量增加而增加了与粘液上亲水部位生成氢键的部位，同时表面上硅氧烷单元的减小就提供更少的疏水　部位，因而使粘液在透镜表面得以更好的分散。在本发明的优选方案中，由于透镜表面HAM 单元对硅氧烷单元的比例足够高，因而透镜表面就更易于接受眼泪粘液并与之紧密接触。结果粘液就能更好地分散和粘附在透镜表面，因而使临床性能得以改善，这样，当透镜的润湿角被控制在无粘液角膜表面的角度时，本发明就得到最佳的结果。

参照以下的实施例进一步说明本发明。

实例 1

SGP 透镜是由一种按美国专利4,182,822 的配方和方法得到的钮坯制造的，原料配方的组成为：36%(重量) 的甲基丙烯酸γ－三（三甲基硅氧) 硅丙酯(TSM) ，它是按上述专利的实例 1制备的，59%(重量) 的N,N-二甲基丙烯酰胺(NNDMA) 和 5%(重量) 的甲基丙烯酸甲酯(MMA)(含

有0.3%叔丁基过氧新戊酸酯作催化剂）。将此配方混合物置于特氟隆管中。通氮气15分钟除氧后，将管密封，在40℃水浴上温热 6小时使配方混合物发生聚合，接着在 100℃再处理 6小时。取出棒状物切成钮坯，在 100℃高真空下(0.5托) 后固化处理 6小时。

用本领域已知的车床加工，可制成透镜。提取水合的透镜并在生理盐水中浸泡足够时间，保证不会造成感染。

这样制成的透镜DK值高，大约比常规的聚HEMA软质透镜高4-5 倍，且含水约50%(重量)，因而具有柔软性，回弹性和高度亲水的透镜表面。在透镜表面HAM 单元对硅氧烷单元的比例为零。在临床上，它的性能：如功能润湿性、抗沉积和舒适感均很差，因而不适宜长久佩戴。

如果在配方中加入 6%(重量) 的HEMA，这样，配方就包含36% TSM, 58% NNDMA 和6% HEMA，可以得到高DK、柔软性、回弹性、高亲水表面和HAM 单元对硅氧烷单元的比值为0.15的透镜，因而与上述，用于对照的透镜相比，这改进的SGP 透镜，其临床性能：功能润湿性、抗沉积和舒适感均得到改进。在临床上，给受试患者佩戴，耐用时间达几个小时。

用同样方法，但使用20%(重量) 的HEMA，这样，配方就含有：36% TSM, 44% NNDMA 和20% HEMA，可以得到高DK、柔软性、回弹性、高亲水表面和HAM 单元对硅氧烷单元的比值为0.5 的透镜，与上述用于对照的透镜相比，临床性能：功能润湿性、抗沉积和舒适感得到更好的改善。在临床上，给受试患者连续佩戴，耐用时间达几天，但在某些情况下润湿性刚刚到达不可接受的程度。

若进一步提高HAM 对硅氧烷的比例，就需增加组合物中HEMA的量，这样，将牺牲TSM ，从而降低透镜的透氧性和／或形成不透明物。而从下述实施例可以看出，进一步提高HAM 对硅氧烷的比例是可以通过表面处理而获得的。

实例 2

按实例 1制造的含20% HEMA的透镜在生理盐水中水合之后，在异丙醇中提取24小时，接着在干燥状态下用含有 1%(摩尔)NaoH 的甘油（纯度96% Calgate Palmolive 公司出品）在70℃不停搅拌地处理30分钟。处理后，透镜的强度没有受到明显的影响。得到的透镜给受试患者佩戴耐用时间达至少以周计。对一个患者进行的长期佩戴的临床试验表明，这种透镜对于至少某些患者而言，的确可以连续配戴，耐用时间达 3个月之久。因此表面处理大大改善了临床性能。

实例 3

已发现组成包含47%(重量)TSM，45% NNDMA 和8% HEMA ，水含量为38%，并具有高DK值、柔软性、高亲水透镜表面和HAM 单元对硅氧烷单元的比值为0.15的SGP 透镜是不适于长期佩戴的。经临床试验，这种透镜佩戴不到 4小时就产生视野不清、不适感和严重的沉积问题。但将此同一透镜在脱水状态经过在含10%(摩尔)NaoH 的甘油试剂（纯度96% Colgate Palmolive 公司出品）中在70% 搅拌 2小时的处理，就转变为另一透镜，此透镜仍由相同的受试患者进行按周佩戴试验，在三周试验期内视力一直稳定，未观察到沉积并证实在整个透镜表面都有液层。

实例 4

按实例 3所述的处理过的透镜以电子光谱仪(ESCA)分析的独立的表面（约100Å表面层）研究，结果证明：处理后，硅氧烷减少了大约18%或硅氧基减少了大约30%；和总碳含量增加了62.5-65.0%，其中CO基中的碳增加了10.5-12.5%和COOR基中的碳增加了5.3-6.3%。CO和COOR含量的增加应表明：丙三醇的酯基转移作用已发生，即生成了丙三醇甲基丙烯酸酯。在处理之后硅氧烷单元的减少和／或丙三醇甲基丙烯酸酯单元的增加，就提高了HAM 单元对硅氧烷单元的比例，因而提供了如前所述的有明显改进的临床性能。（注：ESCA数据是100A深度的处理表面的平均值。因此在表面的真值是远高于上述报导的数值）。

实例 5

按照美国专利4,182,822 使用36%(重量)TSM、42% NNDMA 和22% HEMA制成的光学抛光的未水合的透镜钮坯用按本文实例 3提出的方法进行甘油表面处理。在生理盐水中使钮坯充分水合，然后进行一系列模拟清洗试验，每次试验包括：在自来水中用姆指擦10次，再放入生理盐水中润湿。在60次清洗试验后用目测检查，按生理盐水处理的表面润湿性是基本相同的，这相当于透镜按周连续佩戴的使用寿命大约为一年。

而在同样试验条件下，未按本发明进行表面处理的钮坯表面基本上不能被生理盐水所润湿。

虽然本发明是结合具体的优选实施方案进行描述的，但并不意味着将本发明限制在所提出的具体形式之内。正相反，对于在所附权利要求所限定的本发明的精神和保护范围之内的一些变化、修改及等价物均包括在本发明之中。