

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103561786 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 05

(21) 申请号 201280026628. 8

C08L 33/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 05. 31

(30) 优先权数据

61/492, 270 2011. 06. 01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/040246 2012. 05. 31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/166948 EN 2012. 12. 06

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 A · E · 阿金纳一 W · R · 拉雷多

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 彭立兵 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61L 27/16 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书12页

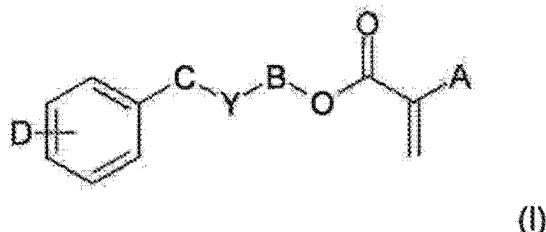
(54) 发明名称

疏水性丙烯酸眼内透镜材料

(57) 摘要

本发明公开了低粘性的疏水性高折射率丙烯酸材料。这些材料尤其用作眼内透镜材料，含有一种或多种芳基丙烯酸疏水性单体作为主要器件形成单体、减粘大单体添加剂和闪光减少添加剂。除它们用作眼内透镜材料外，本发明材料还适用于其它可植入眼用器件中。

1. 一种共聚物眼用器件材料, 其通过使包含以下物质的混合物聚合而形成:
 a) 30–60% (w/w) 或更多的式 (I) 芳基丙烯酸疏水性单体:



其中:

A 为 H;

B 为 $(CH_2)_m$ 、 $S(CH_2)_u$ 、 $O(CH_2)_v$ 或 $[O(CH_2)_2]_n$;

u 为 1–4;

v 为 1–4;

C 为 $(CH_2)_w$;

m 为 1–6;

n 为 1–10;

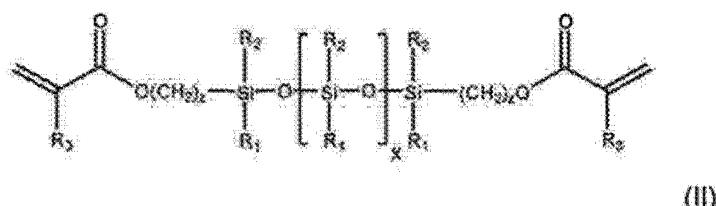
Y 为无、O、S 或 NR, 条件是如果 Y 为 O、S 或 NR, 则 B 为 $(CH_2)_m$;

R 为 H、 CH_3 、 C_nH_{2n+1} ($n=1–10$)、异 $-OC_3H_7$ 、 C_6H_5 或 $CH_2C_6H_5$;

w 为 0–6, 条件是 $m+w \leqslant 8$; 且

D 为 H、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_6H_5 、 $CH_2C_6H_5$ 、Br、F、Cl 或 I;

b) 0.1–3.9% (w/w) 的式 (II) 大单体:



其中:

R1 和 R2 独立地为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C_6H_5$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2CH_2C_6H_5$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C_6H_5$; ;

R3 为 H、 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

z 为 2–11; 且

x 表示重复单元的数目并决定大单体的分子量, 并使得大单体具有约 300 至约 3500 的分子量;

c) 10–40% (w/w) 的丙烯酸 2–乙基己酯或丙烯酸正辛酯;

d) 5–30% (w/w) 的亲水性单体, 所述亲水性单体选自甲基丙烯酸羟基 (C_2-C_4 烷基) 酯、甲基丙烯酸甘油酯和 N–乙烯基吡咯烷酮;

e) 交联单体; 和

f) 反应性 UV 吸收剂;

其中共聚物眼用器件材料具有在 35°C 下小于 4% 的平衡水含量。

2. 根据权利要求 1 的共聚物器件材料, 其中芳基丙烯酸疏水性单体选自 :丙烯酸苄酯 ;丙烯酸 2- 苯基乙酯 ;丙烯酸 2- 苯氧基乙酯 ;丙烯酸 4- 苯基丁酯 ;丙烯酸 5- 苯基戊酯 ;丙烯酸 2- 苄氧基乙酯 ;丙烯酸 3- 苄氧基丙酯 ;丙烯酸 3- 苯基丙酯 ;丙烯酸 3- 苯氧基丙酯 ;丙烯酸 2-(苯硫基) 丙酯 ;和丙烯酸 2-(苯硫基) 乙酯。
3. 根据权利要求 2 的共聚物器件材料, 其中芳基丙烯酸疏水性单体选自 :丙烯酸 2- 苯基乙酯 ;丙烯酸 2- 苯氧基乙酯 ;丙烯酸苄酯 ;和丙烯酸 2-(苟硫基) 乙酯。
4. 根据权利要求 1 的共聚物器件材料, 其中混合物包含 35–50% (w/w) 的芳基丙烯酸疏水性单体。
5. 根据权利要求 4 的共聚物器件材料, 其中混合物包含 40–50% (w/w) 的芳基丙烯酸疏水性单体。
6. 根据权利要求 1 的共聚物器件材料, 其中混合物包含 1–3% (w/w) 的式 (II) 大单体。
7. 根据权利要求 6 的共聚物器件材料, 其中混合物包含 1.5–2.5% (w/w) 的式 (II) 大单体。
8. 根据权利要求 1 的共聚物器件材料, 其中式 (II) 大单体具有 350–2,000 的分子量。
9. 根据权利要求 8 的共聚物器件材料, 其中式 (II) 大单体具有 800–1,400 的分子量。
10. 根据权利要求 8 的共聚物器件材料, 其中式 (II) 大单体具有 550–700 的分子量。
11. 根据权利要求 1 的共聚物器件材料, 其中混合物包含 15–35% (w/w) 的丙烯酸正辛酯。
12. 根据权利要求 11 的共聚物器件材料, 其中混合物包含 17–32% (w/w) 的丙烯酸正辛酯。
13. 根据权利要求 1 的共聚物器件材料, 其中亲水性单体为甲基丙烯酸羟基 (C_2 – C_4 烷基) 酯且混合物包含 10–25% (w/w) 的亲水性单体。
14. 根据权利要求 13 的共聚物器件材料, 其中亲水性单体为甲基丙烯酸 2- 羟基乙酯且混合物包含 15–25% (w/w) 的亲水性单体。
15. 根据权利要求 1 的共聚物器件材料, 其中混合物包含 0.5–10% (w/w) 的交联剂。
16. 根据权利要求 15 的共聚物器件材料, 其中混合物包含 1–3% (w/w) 的交联剂且交联剂选自 :乙二醇二甲基丙烯酸酯 ;二乙二醇二甲基丙烯酸酯 ;甲基丙烯酸烯丙酯 ;1,3- 丙二醇二甲基丙烯酸酯 ;2,3- 丙二醇二甲基丙烯酸酯 ;1,6- 己二醇二甲基丙烯酸酯 ;1,4- 丁二醇二甲基丙烯酸酯 ;三乙二醇二甲基丙烯酸酯 ;和它们相应的丙烯酸酯。
17. 根据权利要求 16 的共聚物器件材料, 其中交联剂选自 1,4- 丁二醇二甲基丙烯酸酯 和三乙二醇二甲基丙烯酸酯。
18. 根据权利要求 1 的共聚物器件材料, 其中混合物进一步包含反应性蓝光吸收化合物。
19. 包含根据权利要求 1 的共聚物器件材料的眼内透镜。

疏水性丙烯酸眼内透镜材料

发明领域

[0001] 本发明涉及丙烯酸器件材料。特别地，本发明涉及特别适用作眼内透镜（“IOL”）材料的低粘性、高折射率、抗闪光（glistening）、低表面散射的丙烯酸器件材料，其可通过小于 2.5mm 的小切口注入。

[0002] 发明背景

[0003] 随着小切口白内障手术的发展，愈加强调开发适用于人造透镜中的软的可折叠材料。通常，这些材料属于以下三类中的一种：水凝胶、硅氧烷和丙烯酸。

[0004] 通常，水凝胶材料具有较低折射率，使得它们比其它材料更不理想，因为实现给定屈光力需要较厚光学透镜。硅氧烷材料通常具有比水凝胶更高的折射率，但在以折叠位置放入眼中以后倾向于爆发性打开。爆发性打开可潜在地损害角膜内皮和 / 或撕裂天然晶状体囊。丙烯酸材料是理想的，因为它们通常具有比硅氧烷材料更高的折射率且比硅氧烷材料更慢或可控性地打开。

[0005] 美国专利 No. 5, 290, 892 公开了适用作 IOL 材料的高折射率丙烯酸材料。这些丙烯酸材料含有两种芳基丙烯酸单体作为主要组分。它们还可包含交联组分。可将由这些丙烯酸材料构成的 IOL 卷起或折叠以通过小切口插入。

[0006] 美国专利 No. 5, 331, 073 还公开了软丙烯酸 IOL 材料。这些材料含有两种丙烯酸单体作为主要组分，其通过它们各自的均聚物的性能定义。第一单体定义为其均聚物具有至少约 1.50 的折射率的单体。第二单体定义为其均聚物具有小于约 22°C 的玻璃化转变温度的单体。这些 IOL 材料还含有交联组分。另外，这些材料可任选含有不同于前三种组分的第四组分，该组分衍生自亲水性单体。这些材料优选具有总计小于约 15 重量 % 的亲水性组分。

[0007] 美国专利 No. 5, 693, 095 公开了含有总计至少 90 重量 % 的仅两种主要透镜形成单体的可折叠眼用透镜材料。一种透镜形成单体为芳基丙烯酸疏水性单体。另一种透镜形成单体为亲水性单体。透镜材料还包含交联单体且任选包含 UV 吸收剂、聚合引发剂、反应性 UV 吸收剂和反应性蓝光吸收剂。

[0008] 美国专利 No. 6, 653, 422 公开了基本由单一器件形成单体和至少一种交联单体组成的可折叠眼用透镜材料。该材料任选包含反应性 UV 吸收剂且任选包含反应性蓝光吸收剂。单一器件形成单体以至少约 80 重量 % 的量存在。器件形成单体为芳基丙烯酸疏水性单体。

[0009] 一些可折叠丙烯酸材料为粘性的。由粘性丙烯酸材料构成的可折叠眼用透镜难以生产和处理。已尝试降低粘性使得透镜更容易加工或材料，更容易折叠或变形，且具有更短的展开时间。例如，美国专利 No. 6, 713, 583 公开了由一种材料构成的眼用透镜，所述材料包含有效量的支链烷基以降低粘性。美国专利 No. 4, 834, 750 公开了由一种材料构成的眼内透镜，所述材料任选包含含氟丙烯酸酯组分以降低表面粘性。美国专利 No. 5, 331, 073 公开了任选包含亲水性组分的丙烯酸材料，所述亲水性组分以足够的量存在以降低材料的粘性。美国专利 No. 5, 603, 774 公开了用于降低软丙烯酸制品的粘性的等离子体处理方法。美

国专利 No. 7,585,900 公开了二甲基丙烯酰氧基丙基封端聚二甲基硅氧烷大单体作为减粘添加剂在某些丙烯酸眼用器件材料,包括 IOL 材料中的用途。

[0010] 发明概述

[0011] 现在发现了特别适用作 IOL, 但还用作其它可植入眼用器件如人工角膜 (keratoprosthesis)、角膜环、角膜植入物和角膜插入物的改进的软可折叠丙烯酸材料。这些材料包含 30-60 重量 % 的量的至少一种主要透镜形成组分, 所述组分为芳基丙烯酸疏水性单体。该材料还包含 0.1-3 重量 % 的二甲基丙烯酰氧基丙基封端聚二甲基硅氧烷大单体。重要的是, 为降低或消除浑浊并产生清澈的光学上可接受的材料, 本发明共聚物材料包含 10-40% 丙烯酸 2-乙基己酯或丙烯酸正辛酯和 3-25 重量 % 亲水性添加剂以降低闪光。该材料还包含交联单体、UV 光吸收化合物和任选蓝光吸收化合物。所得共聚物器件材料为疏水性的, 如本文所用, 疏水性意指它们具有在 35°C 下 4% 或更少, 优选 3% 或更少, 更优选 2.5% 或更少的平衡水含量。

[0012] 对于 IOL, 具有低粘性还不够, 因为它们还需要是光学上清澈的。本发明可植入眼用器件材料是光学上清澈的, 使得它们适用作 IOL, 且它们具有低粘性、低表面散射和良好的递送 (delivery) 性能。除其它因素外, 本发明基于这一发现: 通过使上述成分共聚而得到的多组分共聚高折射率器件材料是软的、不闪光, 具有低粘性和低浑浊, 具有低表面光散射, 并且能够以良好的展开性能通过小 (2.5mm 或更小) 切口。

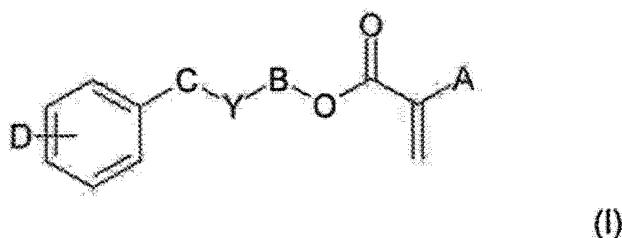
[0013] 发明详述

[0014] 除非另外指出, 所有组分量基于 % (w/w) (“重量 %”) 呈现。

[0015] 本发明眼用器件材料包含至少一种主要器件形成单体。为了方便, 该器件形成单体可称为透镜形成单体, 提及 IOL 时特别如此。然而, 本发明材料还适用作其它可植入眼用器件, 例如人工角膜、角膜环、角膜植入物和角膜插入物。

[0016] 适用作本发明材料中的主要透镜形成单体的芳基丙烯酸疏水性单体具有下式:

[0017]



[0018] 其中:

[0019] A 为 H;

[0020] B 为 $(CH_2)_m$ 、 $S(CH_2)_u$ 、 $O(CH_2)_v$ 或 $[O(CH_2)_2]_n$;

[0021] u 为 1-4;

[0022] v 为 1-4;

[0023] C 为 $(CH_2)_w$;

[0024] m 为 1-6;

[0025] n 为 1-10;

[0026] Y 为无、O、S 或 NR, 条件是如果 Y 为 O、S 或 NR, 则 B 为 $(CH_2)_m$;

[0027] R 为 H、CH₃、C_nH_{2n+1} (n=1-10)、异 -OC₃H₇、C₆H₅ 或 CH₂C₆H₅;

[0028] w 为 0-6, 条件是 $m+w \leqslant 8$; 且

[0029] D 为 H、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_6H_5 、 $CH_2C_6H_5$ 、Br、F、Cl 或 I。

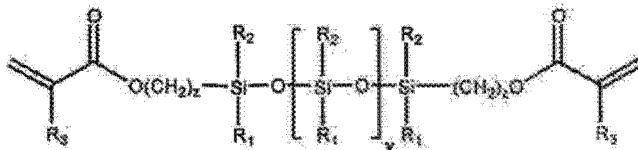
[0030] 用于本发明材料中的优选芳基丙烯酸疏水性单体为其中 B 为 $(CH_2)_m$, m 为 1-5, Y 为无、0 或 S, w 为 0-1 且 D 为 H 的那些。最优先丙烯酸苄酯、丙烯酸 2- 苯基乙酯、丙烯酸 2- 苯氧基乙酯、丙烯酸 4- 苯基丁酯、丙烯酸 5- 苯基戊酯、丙烯酸 2- 苯氧基乙酯、丙烯酸 3- 苯氧基丙酯、丙烯酸酯 3- 苯基丙基、丙烯酸 3- 苯氧基丙酯、丙烯酸 2-(苯硫基) 丙酯和丙烯酸 2-(苯硫基) 乙酯。在一个实施方案中, 本发明材料仅包含一种主要透镜形成单体。在另一实施方案中, 本发明材料包含两种主要透镜形成单体。特别优先的透镜形成单体为丙烯酸 2- 苯基乙酯; 丙烯酸 2- 苯氧基乙酯; 丙烯酸苄酯; 和丙烯酸 2-(苯硫基) 乙酯。

[0031] 结构 I 的单体可通过已知方法制备。例如, 可使所需单体的共轭醇在反应容器中与丙烯酸甲酯、钛酸四丁酯(催化剂)和聚合引发剂如 4- 苯氧基苯酚结合。然后将容器加热以促进反应并蒸馏掉反应副产物以驱使反应完成。可选的合成方案涉及将丙烯酸加入共轭醇中并用碳二亚胺催化或者将其共轭醇与丙烯酰氯和 HCl 受体如吡啶或三乙胺混合。

[0032] 本发明材料包含 30-60%, 优选 35-50%, 更优先 40-50% 的主要透镜形成单体。

[0033] 除主要透镜形成单体外, 本发明材料包含足够量的式 (II) 大单体添加剂以降低材料的粘性。一般而言, 本发明材料中大单体添加剂的量为 0.1-3.9% (w/w), 优选为 1-3% (w/w), 最优先 1.5-2.5% (w/w)。该大单体为下式的二甲基丙烯酰氧基丙基封端聚二甲基硅氧烷大单体:

[0034]



[0035] 其中:

[0036] R_1 和 R_2 独立地为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C_6H_5$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2C_6H_5$ 或 $-CH_2CH_2CH_2C_6H_5$;

[0037] R_3 为 H 、 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

[0038] z 为 2-11; 且

[0039] x 表示重复单元的数目并决定大单体的分子量。

[0040] 优选的式 (II) 大单体中:

[0041] $R_1=R_2=CH_3$;

[0042] R_3 为 H 、 CH_3 或 CH_2CH_3 ; 且

[0043] $z=3$; 且

[0044] $x=0-43$ 。

[0045] 更优先的式 (II) 大单体为其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 z 如以上关于优选的大单体所定义且 x 为 0-22 的那些。在一个实施方案中, x 为 5-14(通常相当于 800-1400 的大单体分子量 (M_n))。在另一实施方案中, x 为 2-5(通常相当于 550-700 的大单体分子量 (M_n))。

[0046] 式 (II) 的二甲基丙烯酰氧基丙基封端聚二甲基硅氧烷(“PDMS”), 也称为甲基丙烯酰氧基丙基封端聚二甲基硅氧烷, 可通过已知的方法制备。一些 PDMS 化合物以 800-1400

的分子量 (M_n) (中间范围 M_n 估计为 1000) 由 Gelest, Inc. 市购。存在较高 (Mn 4K–6K、5K–20K、20K–30K) 和较低 (Mn 386、550–700) 分子量等级的市售二甲基丙烯酰氧基丙基封端硅氧烷。大单体添加剂的选择受溶解度 (在共聚物材料配制剂的其余部分中) 和配制剂清澈度 (共聚物材料应为清澈的) 限制。一般而言, 本发明所用 PDMS 具有约 300 至约 3500, 优选约 350 至约 2000 的分子量 (M_n)。在一个实施方案中, 尤其优选的 PDMS 具有约 800 至约 1400 的 M_n 。在另一实施方案中, 尤其优选的 PDMS 具有约 550 至约 700 的 M_n 。

[0047] 为制备式 II 的大单体和在最终组合物中相容的其它组分, 本发明材料包含 10–40%, 优选 15–35%, 最优选 17–32% 的丙烯酸 2–乙基己酯或丙烯酸正辛酯。优选本发明组合物包含丙烯酸正辛酯。

[0048] 为减少闪光, 本发明材料还包含选自如下的亲水性单体: 甲基丙烯酸羟基 (C_2 – C_4 烷基) 酯、甲基丙烯酸甘油酯和 N–乙烯基吡咯烷酮 (NVP)。优选甲基丙烯酸羟基 (C_2 – C_4 烷基) 酯。最优选的亲水性单体为甲基丙烯酸 2–羟基乙酯。本发明材料包含 5–30%, 优选 10–25%, 最优选 15–25% 总量的亲水性单体。在一个实施方案中, 本发明材料包含至少一种选自上述列的亲水性单体和至少一种不同类型的亲水性单体, 例如聚 (乙二醇) 一甲基醚大单体 ($Mn \sim 4100$ 道尔顿), 或者分别描述于美国公开的专利申请 No. 20090088493、20090088544 和 20090093604 中的单体和大单体。不管它们的种类, 本发明材料中所含亲水性单体的总量应限定以使得本发明聚合物器件材料的平衡水含量 (在 35°C 下) 为小于 4%。

[0049] 本发明共聚物材料为交联的。本发明共聚物中所用的可共聚交联剂可以为具有多于一个不饱和基团的任何末端烯键式不饱和化合物。合适的交联剂包括例如分子量为 100–500 道尔顿的低分子量交联剂和分子量为 501–6,000 道尔顿的高分子量交联剂。低分子量交联剂通常以 0.5–3% 的总量存在, 而高分子量交联剂通常以 2–10% 的总量存在。一般而言, 本发明材料中交联剂的总量为 0.5–10%, 优选为 1–3%。为测定本发明中交联剂的总量, 认为式 (II) 的大单体不是交联组分的一部分并忽略。合适的低分子量交联剂包括: 乙二醇二甲基丙烯酸酯; 二乙二醇二甲基丙烯酸酯; 甲基丙烯酸烯丙酯; 1,3–丙二醇二甲基丙烯酸酯; 2,3–丙二醇二甲基丙烯酸酯; 1,6–己二醇二甲基丙烯酸酯; 1,4–丁二醇二甲基丙烯酸酯; 三乙二醇二甲基丙烯酸酯; 和它们相应的丙烯酸酯。优选的低分子量交联剂包括 1,4–丁二醇二甲基丙烯酸酯和三乙二醇二甲基丙烯酸酯。合适的高分子量交联剂包括聚 (乙二醇) 二丙烯酸酯 ($Mn=700$ 道尔顿) 和聚 (乙二醇) 二甲基丙烯酸酯 ($Mn=2000$ 道尔顿)。

[0050] 在优选实施方案中, 本发明材料包含 0.5–2% 三乙二醇二甲基丙烯酸酯 (TEGDMA)。

[0051] 除芳基丙烯酸疏水性透镜形成单体组分、式 (II) 大单体、用于减少闪光的亲水性添加剂、丙烯酸 2–乙基己酯或丙烯酸正辛酯和交联组分外, 本发明透镜材料还包含反应性 UV 和 / 或蓝光吸收剂。

[0052] 许多反应性 UV 吸收剂是已知的。优选的反应性 UV 吸收剂为 2–(2’–羟基–3’–甲基丙基–5’–甲基苯基) 苯并三唑, 其作为 o-Methallyl Tinuvin P (“oMTP”) 由 Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania 市购, 和甲基丙烯酸 3–(2H–苯并 [d] [1,2,3] 三唑–2–基)–4–羟基苯基乙酯 (“Norbloc7966”)。UV 吸收剂通常以约 0.1–5% (w/w) 的量存在。在一个实施方案中, 本发明材料包含 1.5–2.5%, 优选 1.5–2% 的反应性 UV 吸收剂。

[0053] 许多反应性蓝光吸收化合物是已知的。优选的反应性蓝光吸收化合物为美国专利 No. 5, 470, 932、美国公开的专利申请 20110003910 和共同未决的、转让给同一受让人的美国专利申请序列号 13/008, 409 所述那些，通过引用将其全部内容并入本文中。优选的蓝光吸收染料为 N-2-[3-(2'-甲基苯偶氮基)-4-羟苯基]乙基甲基丙烯酰胺。蓝光吸收剂通常以约 0.01-1% (w/w)，优选 0.02-0.5% (w/w) 的量存在。

[0054] 本发明可植入眼用器件材料通过将上述成分结合并使所得混合物聚合而制备。合适的聚合引发剂包括热引发剂和光引发剂。优选的热引发剂包括过氧自由基引发剂，例如 2, 2'-(二氮烯-1, 2-二基) 双(2, 4-二甲基戊腈)；(过氧-2-乙基)己酸叔丁酯；和过氧化二碳酸二-(叔丁基环己基) 酯 (作为 **Perkadox®** 16 由 Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois 市购)。优选的光引发剂为苯基磷酰基双(2, 4, 6-三甲苯基甲酮)，其作为 Irgacure819 市售。引发剂通常以约 5% (w/w) 或更少，优选约 1% 或更少的量存在。通常，在测定共聚组合物中其它成分的量时不包括引发剂的总量。

[0055] 上述主要透镜形成单体组分的种类和量以及任何其它组分的种类和量由最终眼用透镜的所需性能决定。优选，选择成分及其含量使得本发明丙烯酸透镜材料具有以下性能，其使得本发明材料特别适用于待通过 2.5mm 或更小，优选 2.0mm 或更小的切口插入的 IOL 中。

[0056] 透镜材料优选具有在干燥状态下至少约 1.50 的折射率，如通过 Abbe 折射计在 589nm (Na 光源) 下所测量。对于给定的光学直径，由折射率低于 1.50 的材料构成的光学器件未必比由具有较高折射率的材料构成的相同能力的光学器件更厚。折射率低于约 1.50 的材料构成的 IOL 光学器件本身通常就需要相对较大的 IOL 植入切口。

[0057] 透镜材料的玻璃化转变温度 (“Tg”) 影响材料的折叠和展开特征，优选低于约 25°C，更优选低于约 15°C。Tg 通过差示扫描量热法以 10°C /min. 测量，并测定为热容提高的半高。

[0058] 透镜材料具有至少 100%，优选至少 125%，最优选至少 150% 的伸长率 (断裂应变)。该性能表明透镜通常在折叠时不裂化、撕裂或分裂。聚合物试样的伸长率在具有 20mm 总长度、11mm 的夹紧面积长度、2.49mm 的总宽度、0.833mm 的狭窄段宽度、8.83mm 的圆角半径 (fillet radius) 和 0.9mm 的厚度的哑铃形拉伸试片上进行。试验在 23±2°C 和 50±5% 相对湿度的标准实验室条件下使用拉伸试验仪在试样上进行。夹紧距离设置为 11mm 且十字头速度设置为 500mm/分钟并将试样拉至破坏。断裂应变报告为破坏时的位移与初始夹紧距离的分数。断裂应力在试样的最大负荷下计算，通常为试样断裂时的负荷，其中假定初始面积保持恒定。杨氏模量由线性弹性区中应力 - 应变曲线的瞬时斜率计算。25% 割线模量 (secant modulus) 作为应力 - 应变曲线上 0% 应变与 25% 应变之间画出的直线的斜率计算。100% 割线模量作为应力 - 应变曲线上 0% 应变与 100% 应变之间画出的直线的斜率计算。

[0059] 本发明材料构成的 IOL 可具有能够卷起或折叠成可适合通过相对较小切口的小横截面的任何设计。例如，IOL 可具有称为单片或多片设计的设计，并且包含视觉部分 (optical component) 和触觉部分 (haptical component)。视觉部分为用作透镜的那部分。触觉部分附着在视觉部分上并将视觉部分保持在眼中的合适位置上。视觉部分和触觉部分可以为相同或不同的材料。多片透镜如此得名，是由于视觉部分和触觉部分分别制备，然后将触觉部分附着于视觉部分上。在单片透镜中，视觉部分和触觉部分由一片材料形成。取

决于材料,然后由材料切割或车床加工成触觉部分以产生 IOL。

[0060] 本发明通过以下实施例阐述,该实施例是说明性而非限定性的。

[0061] 实施例 1

[0062] 如下制备表 1 中所示制剂。借助热或光固化制备单片 IOL 和尺寸为 $20 \times 10 \times 0.9\text{mm}$ (长 \times 宽 \times 厚度)的试样。热固化的试样使用 $70^\circ\text{C} \rightarrow 105^\circ\text{C}$ 固化循环固化。首先将试样经 15 分钟从环境温度逐渐加热至 70°C ,在 70°C 下浸泡 1 小时,经 20 分钟从 70°C 逐渐加热至 105°C ,然后在 110°C 下浸泡 2 小时。光固化的试样通过将试样在氮气填充手套箱中在 55°C 下加热 10 分钟,其后用 Philips TLK40W/0324 英寸荧光灯照射 50 分钟而固化。将固化试样在环境温度下在丙酮中抽提 15 小时,在环境温度下缓慢地风干 15 小时,然后在低压(0.1mm Hg)下在 60°C 下真空干燥至少 15 小时。

表 1

形式	PEA	HEMA	HEA	EHA	n-OA	PDMS-1000-DMA	TEGDMA	DEGDA	BDDA	TEGDA	UV BS BB/重量%	INITIATOR/重量%
A	68.2	15	10	-	-	2.5	2.5	-	-	-	oMTP/1.8	PERK/1.0
B	61.75	18	-	18.2	-	-	1	-	-	0.75	WL-20/3	AIBN/1.0
C	45	20	-	-	29.7	2.0	-	-	-	1.5	oMTP/1.8	IRG819/0.2
D	45.2	20	-	-	30	2	-	1	-	-	oMTP/1.8	IRG819/0.2
E	44.2	21	-	-	30	2	-	-	1	-	oMTP/1.8	IRG819/0.2
F	45.2	20	-	-	29.5	2	-	-	-	1.5	oMTP/1.8 BB/0.04	IRG819/0.2
G	43.16	21	-	-	30	2	-	-	-	2	BB/0.04	IRG819/0.2
H	45.16	20	-	-	29.5	2	-	-	-	1.5	oMTP/1.8 BB/0.04	IRG819/0.27
I	45.16	20	-	-	29.5	2	-	-	-	2	BB/0.04	IRG819/0.27
J	46.16	20	-	-	30.5	-	-	-	-	1.5	oMTP/1.8 BB/0.04	IRG819/0.27

[0064] PEA=丙烯酸 2-苯基乙基酯

[0065] HEMA=甲基丙烯酸 2-羟基乙酯

- [0066] HEA=丙烯酸 2- 羟基乙酯
- [0067] EHA=丙烯酸 2- 乙基己酯
- [0068] n-OA=丙烯酸正辛酯
- [0069] PDMS-1000-DMA=甲基丙烯酰氧基丙基封端聚二甲基硅氧烷。PDMS-1000-DMA 聚合物具有约 1,000 道尔顿的分子量和 12–18cst 的粘度范围。
- [0070] TEGDMA=三乙二醇二甲基丙烯酸酯
- [0071] DEGDA=二乙二醇二丙烯酸酯
- [0072] BDPA :1, 4- 丁二醇二丙烯酸酯
- [0073] TEGDA=三乙二醇二丙烯酸酯
- [0074] oMTP=o-Methallyl Tinuvin P,2-(2H- 苯 并 [d][1, 2, 3] 三 喹 -2- 基)-4- 甲 基 -6-(2- 甲 基 烯 丙 基) 苯 酚
- [0075] WL-2=甲基丙烯酸 3-(5- 氟 -2H- 苯 并 [d][1, 2, 3] 三 喹 -2- 基)-2- 羟 基 -5- 甲 氧 基 苄 基 酯
- [0076] BB=蓝光衰减发色团 (AL8739)=N-(4- 羟 基 -3-(邻 - 甲 苯 基 二 氮 烯 基) 苯 乙 基) 甲 基 丙 烯 酰 胺
- [0077] PERK :Perkadox16, 过氧化二碳酸双 (4- 叔 丁 基 环 己 基) 酯
- [0078] AIBN :2, 2' 偶 氮 双 异 丁 腈
- [0079] Irgacure819=苯基磷酰基双 (2, 4, 6- 三 甲 苯 基 甲 酮)
- [0080] 实施例 2
- [0081] 在丙酮抽提以前和以后, 在试样上进行测量以计算重量 % 可抽提物。然后将干燥试样在 35°C 的去离子水中平衡最少 24 小时。随后测量重量 % 可抽提物、平衡水含量 (在 35°C 下的 EWC) 和折射率 (在 35°C 下水合) 值, 如表 2 所示。试样清澈度在干燥和水合的透镜上使用 Dolan-JennerFiber-Lite Fiber Optic Illuminator (型号 190) 定性地评估。将水合透镜放在光路中, 同时在 x、y 和 z 方向上旋转试样以测定相对浑浊度。如表 2 所示, 含有 HEA 的试样 A 是浑浊的, 主要是因为较短链长 HEA 与 PDMS-1000-DMA 之间的不相容性。良好的相容性以 EHA 和 n-OA 实现, 产生清澈的材料。闪光评估在 IOL 浇铸的 21.0D 透镜模具上进行。将试样放入 45°C 的 BSS 中 24 小时, 然后冷却至环境温度。在 2 小时以后使用光学显微镜在明视场 (BF) 和暗视场 (DF) 设置下以 100X 放大倍数检查试样。在所述条件下没有观察到 BF 闪光。DF 设置对获得 BF 设置下不能看到的较小闪光敏感。每视点的暗视场闪光数目也报告于表 2 中。
- [0082] 表 2
- [0083]

实施例	%可抽提物 (35°C)(重量%)	EWC (35°C)	折射率 (35°C)	清澈度	暗视场闪光
				-	-
A	3.17±0.5	2.7	-	浑浊	-
B	2.0±0.3	1.5	1.524	清澈	<30
C	2.7±0.1	2.1	1.506	清澈	<10
D	4.2±0.1	2.2	1.507	清澈	<10
E	1.7±0.1	2.2	1.506	清澈	<5
F	2.9±0.2	2.3	1.509	清澈	<15
G	2.5±0.1	2.5	1.507	清澈	<5
H	2.5±0.1	2.1	1.509	清澈	<5
I	2.5±0.1	2.2	1.508	清澈	<5
J	4.6±0.2	2.1	1.512	清澈	-

[0084] 实施例 3

[0085] 粘性研究

[0086] 使用修改的 Instron 试验方法测试来自实施例 A-J 的选择试样的粘性, 所述方法测量聚合物 - 金属 (不锈钢) 和聚合物 - 聚合物。认为大于 52N 的粘性值具有高粘性且不能使用所选择的载荷池 (load cell) 精确地测量。认为 40-52N 的粘性值具有高粘性。认为 30-40N 的粘性值具有中等粘性。认为 20-30N 的粘性值具有低粘性。

[0087] 聚合物 - 金属粘性试验在 Instron 机械试验机上使用惯用夹具进行以测量金属 - 聚合物粘性或附着力。夹具包括固定在负载架的固定部分上的 8mm 直径高光泽不锈钢圆形固定销。负载架十字头的上 (可移动) 段连接至中心具有孔的圆形金属平台。可移动十字头降低直至底部销显示出通过上夹具中心中的孔, 且十字头在销稍微高于金属平台时停止。然后将聚合物试样放在突出销上。从聚合物试样上压切下新的 10mm 直径圆盘并放在突出销之上。将 300g 砝码放在试样上, 将试样以均匀负荷压在销上。在将该砝码放在试样上后 1 分钟, Instron 机械试验机以 5mm/min 的分离速度启动。以 5 点 / 秒的速率收集数据直至试样从销上拉下。记录最大力。

[0088] 类似地, 还进行聚合物 - 聚合物粘性试验。简言之, 在负载架十字头的固定和可移动部分上使用两个 6mm 直径 PMMA 柱。将试样切成 6mm 直径圆盘并使用环氧粘合剂胶合在 PMMA 柱上。在试验以前将应用的粘合剂干燥约 15 小时。将一个试样柱放入底部夹具中, 一个放入顶部夹具中。将上部和下部柱放在一起并排列柱使得试样彼此完全接触。将 300g 砝码放在顶柱上并以均匀的载荷压向胶合在底柱上的试样。在将砝码放在试样上以后 1 分钟, Instron 机械试验机以 1mm/min 的分离速度启动。以 0.15 点 / 秒的速率收集数据直至试样从销上拉下。记录最大力。通过该试验, 对于 AcrySof Material (SM9.2), 记录约 7N 的最大力。因此, 应认为约 7N 或更小的粘性值具有低聚合物 - 聚合物粘性。

[0089] 测试抽提前、抽提后和等离子处理后的试样的聚合物 - 金属粘性和聚合物 - 聚合物粘性。结果汇总于表 3 中。试样 J 不含 PDMS-1000-DMA。如表 3 所示, 2%PDMS-1000-DMA 的加入产生降低的聚合物 - 金属和聚合物 - 聚合物粘性。聚合物 - 金属粘性值大多数低于 20N, 且对于这些试样测得非常低 (充分低于 7N) 的聚合物 - 聚合物粘性。

[0090] 表 3

[0091]

试样	聚合物-金属粘性(N)			聚合物-聚合物粘性(N)		
	抽提前	抽提后	等离子体后	抽提前	抽提后	等离子体后
A	26.2±3.1	-	-	-	-	-
B	33±3.1	-	-	-	-	-
C	15±0.7	14±1.8	16.6±1.8	-	-	1.4±0.4
D	14±1.9	15.4±2	21.6±3.2	-	-	-
E	19±2.6	20±1.1	15±0.4	-	-	-
F	10±0.7	12.2±1.8	-	-	-	0.7±0.3
G	10±0.8	13.1±4.8	-	-	-	0.4±0.1
H	16±1.5	14.3±1.6	5.1±2.2	3.4±1.8	3±0.2	1.6±0.7
I	18.2±5.8	21.6±4.0	6.6±1.7	4.1±0.5	3.2±1.4	1.5±0.5
J	26.3±3.2	19.4±2.4	-	5.0±0.6	5.2±2.1	-

[0092] 实施例 4[0093] 拉伸试验

[0094] 来自实施例 A-I 的抽提试样的拉伸性能使用 Instron 张力仪测量,结果显示于表 4 中。

[0095] 表 4

[0096]

实施例 (N≥3)	断裂应力 (MPa)	断裂应变 (%)	杨氏模量 (MPa)	25%割线 模量(MPa)	100%割线 模量(MPa)
A	8.9±0.9	139±6.8	62.7±5.3	13.7±1.1	6.1±0.3
B	4.5±0.3	198±9.8	22±2.2	3.1±0.2	1.8±0.1
C	5.9±0.6	167±4.6	12.1±0.7	3.6±0.2	2.7±0.2
D	6.4±0.4	183±6.7	12.0±0.7	3.7±0.1	2.7±0.06
E	5.9±0.4	152±4.9	11.2±0.6	3.99±0.15	3.2±0.11
F	5.9±0.7	167±9	11±0.7	3.6±0.3	2.7±0.2
G	5.4±0.2	144±2.8	12±0.9	3.9±0.1	3.1±0.1
H	5.8±0.9	145±11.8	11.9±1.0	4.7±0.2	3.6±0.15
I	5.6±0.4	145±7.7	11.9±1.0	4.4±0.2	3.4±0.2
J	6.4±0.7	185±10	11.5±0.7	4.7±0.5	3.0±0.3

[0097] 实施例 5[0098] 表面散射测量

[0099] IOL 表面的光散射是熟知的现象,这是眼科护理医生可借助裂隙灯显微镜在植入眼中检测的。Scheimpflug 摄影术为常用于量化散射光的量的一种方法。简言之,

Scheimpflug 照相机用于俘获植入的 IOL 的图像。随后可使用可得到的软件量化散射的光强度，其以 CCT 值测量。目前，最好的一类竞争者 IOL 在透镜 10 年加速老化以后显示出小于 30 的 CCT 值。在该研究中，由配制剂制备 21 屈光度单片 IOL。首先将 IOL 在 90 °C 下在盐水溶液 (BSS) 中在加速条件下老化。将透镜在去离子水中清洗以除去盐，然后干燥。表面散射测量在在 BSS 盐水溶液中在环境温度下平衡 20 小时的试样上进行。如表 5 所示，老化 3 和 5 年的试样显示出 0–30CCT 的低表面散射数。10 年数据分别于 2011 年 6 月得到。

[0100] 表 5

[0101]

试样(N=3)	SS(CCT)(t=10 年)(水合)
B	33.7±6.9
C	5.8±2.2
D	13.1±7.3
E	19.2±7.5 (t=3 yr)
F	9.8±3.8
G	11.9 ±5.7
H	15.7 ±1.4
I	10.9 ±2.9

[0102] 实施例 6

[0103] 透镜的递送评估

[0104] 使用 H4 机头 (handpiece) (具有和不具有软尖) 和 Viscoat viscoelastic 通过 Monarch III D 夹头 (cartridge) 递送在 40 屈光度模具中由所选择的配制剂浇铸的透镜。透镜递送在 18 °C 和 23 °C 下进行，其中不具有停顿时间。递送后评估结果，包括夹头尖应力级、视觉部分和触觉部分损害以及视觉部分和触觉部分展开时间报告于表 6 中。通常，5 的应力级值通常表示高水平的夹头损害。3–4 的应力级值表示一些，但可预料的夹头损害水平。0–2 的值表示很少至无损害。如表 6 所示，应力级值是低的且在 18 或 23 °C 下没有观察到明显的夹头损害。此外，喷嘴应力值小于使用类似夹头和条件的关于 27.0 屈光度 Acrysof (SN60WF) 透镜所报告的那些。递送力测量，其值低于 15N 也被认为是可接受的。通常，在 18 和 23 °C 下递送 4 秒内，所有透镜视觉部分快速展开，并通过递送后表面检验 (cosmetic inspection)。另外，触觉部分在递送时不粘附在视觉区域上。然而，与具有较高交联剂含量 (1.75 和 2.0 重量 %) 的配制剂相比，对于具有较低交联剂含量 (1.5 重量 %) 的配制剂而言，测量到较长的触觉部分展开时间。

[0105] 表 6

[0106]

配制剂 (N=3)	压注力 (N)	喷嘴应力级 (0-5)	视觉部分展 开时间(秒)	触觉部分展 开时间(秒)
	18°C	23°C	18°C	23°C
B	7.9±0.4	5.9±0.4	<4	<3
C	使用法向力		<4	<4
	手动注射			>300
D	使用法向力		<4	<6
	手动注射			<4
G	使用法向力		<4	<4
	手动注射			
	11.1±0.3	8.6		
	±0.3			

[0107] 现在已完全描述了本发明，应当理解可不偏离其精神或基本特征而包括其其它具体形式或变化方案。因此，认为上述实施方案在所有方面上是说明性，而不是限制性的，本发明的范围通过所附权利要求书，而不是先前说明书指出，且在权利要求书的含义和等价范围内的所有变化意欲包括在本文中。