



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102803998 B

(45) 授权公告日 2014.08.06

(21) 申请号 201080026469.2
 (22) 申请日 2010.06.14
 (30) 优先权数据
 12/456,421 2009.06.16 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2011.12.14
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2010/038464 2010.06.14
 (87) PCT国际申请的公布数据
 WO2010/147875 EN 2010.12.23
 (73) 专利权人 博士伦公司
 地址 美国纽约
 (72) 发明人 J·G·林哈特 J·A·麦吉
 I·M·努涅斯
 (74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
 72002
 代理人 过晓东
 (51) Int. Cl.
 G02B 1/04 (2006.01)
 A61L 27/52 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 2009049095 A1, 2009.04.16, 说明书第1
 页, 第4页至第10页.
 CN 101088029 A, 2007.12.12, 权利要求1至
 权利要求11, 权利要求20.
 CN 101065157 A, 2007.10.31, 全文.
 KARUNAKARAN R et al. Synthesis,
 Characterization, and Crosslinking
 of Methacrylate-Telechelic
 PDMAAm-b-PDMS-b-PDMAAm Copolymers. 《JOURNAL

OF POLYMER SCIENCE》. 2007, 第45卷(第18
 期), 4284-4290.
 VALINT P L et al. Surface - active
 macromonomers for coating of contact lens
 polymers. 《POLYMERIC MATWEIALS SCIENCE AND
 ENGINEERING》. 1997, 第76卷93 - 94.
 LOWE et al. Reversible addition -
 fragmentation chain transfer (RAFT)
 radical polymerization and the synthesis
 of water-soluble (co)polymers under
 homogeneous conditions in organic and
 aqueous media. 《PROGRESS IN POLYMER
 SCIENCE》. 2007, 第32卷(第3期), 第290页至
 第293页, 第311页至第316页.
 PAI T S C. et al. Synthesis of
 amphiphilic block copolymers based on
 poly(dimethylsiloxane) via fragmentation
 chain transfer (RAFT) polymerization.
 《POLYMER》. 2004, 第45卷(第13期), 4383-4389.
 WAN D et al. Xanthate-Mediated Radical
 Polymerization of N-vinylpyrrolidone in
 Fluoroalcohols for Simultaneous Control
 of Molecular Weight and Tacticity.
 《MACROMOLECULES》. 2005, 第38卷(第25
 期), 10397-10405.
 PAVLOVIC D et al. Synthesis of
 Amphiphilic Multiblock and Triblock
 Copolymers of Polydimethylsiloxane and
 Poly(N,N-Dimethylacrylamide). 《JOURNAL
 OF POLYMER SCIENCE》. 2008, 第46卷(第21
 期), 7033-7048.

审查员 李珍珍

权利要求书2页 说明书25页

(54) 发明名称
 生物医学装置、高分子材料及包括其的接触
 镜
 (57) 摘要
 本发明公开了生物医学装置, 例如接触镜, 其
 由混合物的聚合产物形成, 所述混合物包括一种

或多种无规共聚物, 所述无规共聚物包括亲水单
 元和疏水单元, 其中所述一种或多种无规共聚物
 具有至少一个可逆结成断裂链转移 (RAFT) 试剂
 的硫代羰基硫片段。

1. 生物学装置,其包括混合物的聚合产物,所述混合物包括无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述无规共聚物具有至少一个可逆加成断裂链转移试剂的硫代羰基硫片段,其中所述生物学装置是眼科装置。

2. 根据权利要求1所述的生物学装置,其中硫代羰基硫片段包括二硫代酯基团、黄原酸酯基团、二硫代氨基甲酸酯基团或三硫代碳酸酯基团。

3. 根据权利要求1所述的生物学装置,其中亲水单元衍生自选自以下组中的亲水单体:不饱和羧酸、丙烯酰胺、乙烯基内酰胺、烯属不饱和聚(环氧烷)、(甲基)丙烯酸、含羟基(甲基)丙烯酸酯、亲水性碳酸乙烯酯、亲水性乙烯基氨基甲酸酯单体、亲水性噁唑酮单体及它们的混合物。

4. 根据权利要求1所述的生物学装置,其中亲水单元衍生自选自以下组中的的亲水单体:甲基丙烯酸、丙烯酸、甲基丙烯酸2-羟乙酯、丙烯酸2-羟乙酯、N-乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、二甲基丙烯酸乙二醇酯及它们的混合物。

5. 根据权利要求1所述的生物学装置,其中亲水单元衍生自选自以下组中的烯属不饱和和可聚合烷氧基化聚合物:聚乙二醇(PEG)-200 甲基丙烯酸酯、PEG-400 甲基丙烯酸酯、PEG-600 甲基丙烯酸酯、PEG-1000 甲基丙烯酸酯及它们的混合物。

6. 根据权利要求1所述的生物学装置,其中无规共聚物的数均分子量为1000到300000。

7. 根据权利要求1所述的生物学装置,其中无规共聚物的数均分子量为10000到100000。

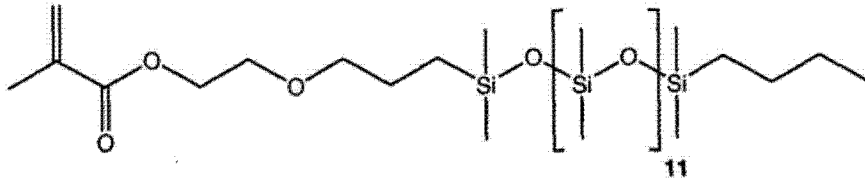
8. 根据权利要求1所述的生物学装置,其中疏水单元衍生自选自以下组中的疏水单体:烯属不饱和可聚合含氟单体、烯属不饱和可聚合含脂肪酸酯单体、烯属不饱和可聚合含多硅氧烷烷基单体、烯属不饱和可聚合的具有开环活性官能团的单体、烯属不饱和可聚合的具有氨基官能团的氮保护单体,该氮保护单体中全部或部分氨基官能团用氮保护基团封闭,以及它们的混合物。

9. 根据权利要求8所述的生物学装置,其中烯属不饱和可聚合含氟单体选自2,2,2-三氟乙基(甲基)丙烯酸酯、2,2,3,3-四氟丙基(甲基)丙烯酸酯、2,2,3,3,3-五氟丙基(甲基)丙烯酸酯、1-三氟甲基-2,2,2-三氟乙基(甲基)丙烯酸酯、1H,1H,5H-八氟戊基(甲基)丙烯酸酯、八氟戊基甲基丙烯酸酯、八氟戊基乙烯基碳酸酯、八氟戊基正乙烯基氨基甲酸酯、六氟异丙基(甲基)丙烯酸酯、2,2,3,3,4,4-六氟丁基(甲基)丙烯酸酯、五氟苯基(甲基)丙烯酸酯,五氟己基(甲基)丙烯酸酯及它们的混合物。

10. 根据权利要求8所述的生物学装置,其中烯属不饱和可聚合含脂肪酸酯单体选自月桂酸乙烯酯、壬酸乙烯酯、新戊酸乙烯酯、巴豆酸烯丙酯、巴豆酸乙烯酯、乙烯基硬脂酸酯及它们的混合物。

11. 根据权利要求8所述的生物学装置,其中烯属不饱和可聚合含多硅氧烷烷基单体选自甲基丙烯酰氧丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷、(三甲基甲硅烷基)丙基乙烯基碳酸酯、3-(乙氧基羰基硫代)丙基[三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷]、3-[三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基]丙基乙烯基氨基甲酸酯、3-[三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基]丙基烯丙基氨基甲酸酯、3-[三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基]丙基乙烯基碳酸酯、三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙基甲基丙烯酰胺、M1-MCR-C12及它们的混合物,所述M1-MCR-C12如下

式所示：



MI-MCR-C12

12. 根据权利要求 9 所述的生物医学装置,其中烯属不饱和可聚合的具有开环活性官能团的单体选自甲基丙烯酸缩水甘油酯、马来酸酐、衣康酸酐及它们的混合物。

13. 根据权利要求 1 所述的生物医学装置,其中疏水单体衍生自选自以下组中的疏水单体:(甲基)丙烯酸烷基酯、N-烷基(甲基)丙烯酰胺、烷基乙烯基碳酸酯、烷基乙烯基氨基甲酸酯、氟烷基(甲基)丙烯酸酯、N-氟烷基(甲基)丙烯酰胺、N-氟烷基乙烯基碳酸酯、N-氟烷基乙烯基氨基甲酸酯、含硅酮(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、乙烯基碳酸酯、乙烯基氨基甲酸酯、乙烯基酯、苯乙烯类单体、聚氧丙烯(甲基)丙烯酸酯等及它们的混合物。

14. 根据权利要求 1 所述的生物医学装置,其中混合物还包括形成生物医学装置的共聚单体。

15. 根据权利要求 14 所述的生物医学装置,其中形成生物医学装置的共聚单体是含硅酮单体。

16. 根据权利要求 1 所述的生物医学装置,其中混合物还包括亲水单体、疏水单体或两者。

17. 根据权利要求 14 所述的生物医学装置,其中混合物还包括选自以下组中的亲水单体:不饱和羧酸、丙烯酰胺、乙烯基内酰胺、聚(环氧烷)(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酸、含羟基(甲基)丙烯酸酯、亲水性碳酸乙烯酯、亲水性乙烯基氨基甲酸酯单体、亲水性噁唑酮单体及它们的混合物。

18. 根据权利要求 1 所述的生物医学装置,其中混合物还包括选自以下组中的亲水单体:甲基丙烯酸、丙烯酸、甲基丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯、N-乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、二甲基丙烯酸乙二醇酯及它们的混合物。

19. 根据权利要求 1 所述的生物医学装置,其中该装置是接触镜。

20. 根据权利要求 19 所述的生物医学装置,其中接触镜是刚性透气接触镜。

21. 根据权利要求 19 所述的生物医学装置,其中接触镜是软性接触镜。

22. 根据权利要求 19 所述的生物医学装置,其中接触镜是水凝胶接触镜。

23. 根据权利要求 1 所述的生物医学装置,其中该装置是人工晶状体。

24. 根据权利要求 1 所述的生物医学装置,其中该装置是角膜移植物。

生物医学装置、高分子材料及包括其的接触镜

技术领域

[0001] 本发明通常涉及生物医学装置,诸如眼科透镜。

[0002] 背景技术

[0003] 诸如接触镜的生物医学装置由各种高分子材料制造而成,包括刚性透气性材料、软性弹性材料和软性水凝胶材料。现在市售的接触镜大多由软性水凝胶材料制成。水凝胶是一种交联的聚合体系,它一般能够吸收和保持重量 10 重量%至 80 重量%(特别是 20 至 70 重量%)的水分。水凝胶透镜一般通过聚合能够形成形成透镜的单体混合物来制备,所述单体混合物包括至少一种亲水单体,诸如甲基丙烯酸 2-羟乙酯、N,N-二甲基丙烯酰胺、氮-乙烯基-2-吡咯烷酮、甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸。在硅酮水凝胶透镜的情况下,含硅酮单体与亲水单体共聚。忽略其含水量,水凝胶和非水凝胶硅氧化和/或氟化接触镜趋于具有相对疏水的、非可润湿的表面。

[0004] 在诸如接触镜的生物医学装置领域,必需仔细平衡诸如透氧性、润湿性、材料强度和稳定性的各种物理和化学性能,以便提供可用的接触镜,但上述只是几个因素。例如,由于角膜仅通过与大气接触来接受氧的供给,因此良好的透气性为某些接触镜材料的重要特性。润湿性也很重要,因为如果透镜不足够润湿,则不能保持润滑,进而不能舒适地佩戴于眼睛中。因此,最佳的接触镜应至少同时具有优异的透气性和优异的泪液润湿性。

[0005] 公知,增加接触镜表面的亲水性提高了接触镜的润湿性。这又会改善透镜佩戴的舒适性。此外,佩戴透镜时,泪液中的蛋白质和脂质会沉积在透镜表面,可能造成整体透镜的易感染性。累积的沉积物可引起眼睛不适,或甚至发炎。在长期佩戴型接触镜的情况下,即无需每天睡觉前取出使用的透镜,表面尤为重要,因为长期佩戴型透镜必须设计成经过长时间的佩戴之后,有高质量的舒适度和生物相容性。因此,仍然需要能够有效改进透镜表面品质的新配制物。

[0006] 因此,希望提供改进的诸如接触镜的生物医学装置,使其在与身体长期接触时具有合适的物理化学特性,例如透氧性、光滑性和可润湿性,同时仍是生物相容的。还希望提供易于以简单、成本有效方式制备的生物医学装置。

发明内容

[0007] 根据本发明的一个实施方案,提供了一种生物医学装置,其包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个可逆结成断裂链转移(RAFT)试剂的硫代羰基硫片段。

[0008] 根据本发明的第二个实施方案,提供了一种眼科透镜,其包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个 RAFT 试剂的硫代羰基硫片段。

[0009] 本发明的生物医学装置有利地由一种或多种含亲水单元和疏水单元的无规共聚物形成,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个 RAFT 试剂的硫代羰基硫片段。所述

无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中该无规共聚物具有至少一个 RAFT 试剂的硫代羰基硫片段,能够形成具有亲水表面和 / 或光滑表面 (或两者) 的生物医学装置。在此诸如接触镜的生物医学装置的亲水和 / 或光滑表面基本上防止或限制泪液中的脂质和蛋白质吸附在透镜上,以及最终被吸收到透镜内部,从而保持接触镜的清晰度。这又保证了其性能质量,从而使眼镜佩戴者感觉更为舒适。此外,镜片不会迅速干燥,从而进一步提高眼镜佩戴者的舒适度。

具体实施方式

[0010] 本发明涉及用于与人体组织或体液直接接触的生物医学装置。此处使用“生物医学装置”是指设计成用于哺乳动物组织或体液之上或之中,优选用于人体组织或体液之上或之中的任何制品。生物医学装置的代表性实例包括但不限于人工输尿管、隔膜、宫内节育器、心脏瓣膜、导管、假牙衬里、假肢装置、眼科透镜应用,其中透镜是指直接放置在眼睛上或者眼睛里,诸如眼内装置和接触镜。优选的生物医学装置是眼科装置,特别是接触镜,以及最优选的为由水凝胶制成的接触镜。

[0011] 此处所使用术语“生物装置”是指放在眼睛内或者眼睛上的装置。这些装置可以提供光学矫正、伤口护理、药物投放、诊断功能或增强化妆效果以及这些性质的组合。可用的眼科装置包括但不限于接触镜如软性接触镜 (例如软性水凝胶透镜、软性非水凝胶透镜等)、硬性接触镜 (例如硬性透气透镜材料等)、眼内透镜、覆盖透镜、眼睛插入物、光学插入物等。如本领域技术人员可理解的那样,如果透镜可以向后折叠至自身上而不折断,则认为该透镜是“软的”。

[0012] 本发明的生物医学装置包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个 RAFT 试剂的硫代羰基硫片段。

[0013] 在一个实施方案中,本发明的生物医学装置包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个 RAFT 试剂的硫代羰基硫片段,并且其中所述一种或多种无规聚合物不包括聚碳酸酯单元。

[0014] 在一个实施方案中,本发明的生物医学装置包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个 RAFT 试剂的硫代羰基硫片段,并且其中所述生物医学装置不是热塑性的。

[0015] 在一个实施方案中,本发明的生物医学装置包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个 RAFT 试剂的硫代羰基硫片段,并且其中所述生物医学装置是水凝胶。

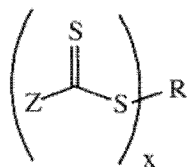
[0016] 在一个实施方案中,本发明的生物医学装置包括混合物的聚合产物,所述混合物由一种或多种无规共聚物组成,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个。

[0017] 无规共聚物包括一个或多个亲水单元和疏水单元,并且至少一个 RAFT 试剂的硫

代羰基硫片段通过 RAFT 聚合制备,即单体通过 RAFT 路线聚合。RAFT 聚合是能够制备具有良好限定分子结构和低分散度的无规共聚物的 自由基聚合技术。

[0018] 在此适用的 RAFT 试剂基于硫代 - 羰基 - 硫化学,其是本领域技术人员公知的。硫代羰基硫片段可衍生自 RAFT 试剂,如含黄原酸酯化合物、含三硫代碳酸酯化合物、含二硫代氨基甲酸酯化合物或含二硫代酯化合物,其中每个化合物含有硫代羰基硫基团。此处可用的一类 RAFT 试剂的通式如下:

[0019]



[0020] 其中 x 是 1 或 2, Z 是一种取代氧 (如黄原酸酯 (-O-R))、取代氮 (如二硫代氨基甲酸 (-NRR))、取代硫 (如三硫代碳酸酯 (-S-R))、取代或未取代的 C_1-C_{20} 烷基或 C_3-C_{25} 不饱和、部分或完全饱和的环 (如二硫代酯 (-R)) 或含羧酸基团;以及 R 独立地是直链或支链的、取代或未取代的 C_1-C_{30} 烷基、取代或未取代的 C_3-C_{30} 环烷基、取代或未取代的 C_3-C_{30} 环烷基烷基、取代或未取代的 C_3-C_{30} 环烯基、取代或未取代的 C_5-C_{30} 芳基、取代或取代的 C_5-C_{30} 芳基烷基, C_1-C_{20} 酯基;含醚或含聚醚基团;烷基酰胺或芳基酰胺基团;烷基胺或芳基胺基团,取代或未取代的 C_5-C_{30} 杂芳基;取代或未取代的 C_3-C_{30} 杂环、取代或未取代的 C_4-C_{30} 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{30} 杂芳基烷基及其组合。

[0021] 此处使用的烷基的代表性实例例如包括分子的其余部分具有 1-约 30 个碳原子的含有碳和氢原子的直链或支链烷基链基,优选的是 1-12 个饱和或者非饱和的碳原子,如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基 (异丙基)、正丁基、正戊基、亚甲基、亚乙基等。

[0022] 此处使用的环烷基的代表性实例例如包括具有约 3-约 30 个碳原子、优选 3-约 6 个碳原子的取代或未取代的非芳族的单环或多环环系,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、全氢萘基、金刚烷基和降冰片烷基、桥连的环基团或螺二环基团,如任选含有一个或多个杂原子如 O 和 N 的螺-(4,4)-壬-2-基-等。

[0023] 此处使用的环烷基烷基的代表性实例例如包括取代或未取代的含有约 3-约 30 个碳原子、优选 3-6 个碳原子的含环基,其直接连接到烷基,该烷基然后在烷基任意碳处连接到单体的主体结构,形成稳定的结构,如环丙基甲基、环丁基乙基、环戊基乙基等,其中所述环可任选含有一个或多个杂原子如 O 和 N 等。

[0024] 此处使用的环烯基的代表性实例包括例如具有至少一个碳-碳双键的含有约 3-约 30 个碳原子、优选 3-约 6 个碳原子的取代或未取代的含环基团,如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基等,其中所述环可任选含有一个或多个杂原子如 O 和 N 等。

[0025] 此处使用的芳基的代表性实例例如包括取代或未取代的含有约 5-约 30 个碳原子的单芳基或多芳基,如苯基、萘基、四氢萘基、茚、联苯基等,任选包含一个或多个杂原子如 O 和 N 等。

[0026] 此处使用的芳基烷基的代表性实例例如包括直接键合至如上定义的烷基上的如上定义的取代或未取代的芳基,例如 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ 等,其中芳基可任选地包含一个或多个杂原子如 O 和 N 等。

[0027] 此处使用的酯基的代表性实例包括具有 1 到 20 个碳原子的羧酸酯等。

[0028] 本文所用的含醚或聚醚的代表性实例例如包括烷基醚、环烷基醚、环烷基烷基醚、环烯基醚、芳醚、芳基烷基醚，其中烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基和芳基烷基如本文所给定义。代表性含醚或聚醚的基团例如包括环氧烷、聚（环氧烷），如环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷、聚环氧乙烷、聚乙二醇、聚环氧丙烷、聚环氧丁烷和其混合物或共聚物，醚或聚醚的通式为 $-(R^2OR^3)_t$ ，其中 R^2 是键、如上文定义的取代或未取代的烷基、环烷基或芳基， R^3 是如上文定义的取代或未取代的烷基、环烷基或芳基， t 至少是 1，如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ 和 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_z-\text{H}$ (z 为 1 到 6)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 等。

[0029] 此处使用的烷基或芳基酰胺基的代表性实例例如包括通式 $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 的酰胺，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地是 C_1-C_{30} 的烃，例如 R^4 可以是亚烷基、亚芳基、亚环烷基， R^5 和 R^6 可以是如上定义的烷基、芳基和环烷基等。

[0030] 此处使用的烷基或芳胺基的代表性实例例如包括通式 $-\text{R}^7\text{NR}^8\text{R}^9$ 的胺，其中 R^7 是 C_2-C_{30} 的亚烷基、亚芳基、亚环烷基， R^8 和 R^9 独立地是 C_1-C_{30} 的烃，例如如上定义的烷基、芳基和环烷基。

[0031] 此处使用的杂环基的代表性实例例如包括取代或未取代的稳定的 3 至约 30 元环基，其包含碳原子和 1 至 5 个杂原子例如氮、磷、氧、硫和其混合物。本文所用的合适的杂环基可以是单环、二环或三环体系，其可以包括稠合的、桥接的或螺环体系，杂环基中的氮、磷、碳、氧或硫原子可任选被氧化至各种氧化态。此外，氮原子可任选地被季胺化，且环基可部分地或完全地饱和（即杂芳环基或杂芳基芳香环基）。这样的杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡啶基、苯并二氧杂环戊二烯基、苯并二噁烷基、苯并咪唑基、咪唑基、噁唑基、二氧戊环基、吡嗪基、萘啶基、全氢氮草基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酰嗪基、吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、咪唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮草基、氮杂草基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、茛满基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪唑基、四氢咪唑基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、二氧杂磷烷基、噁二唑基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基及它们的混合物。

[0032] 此处使用的杂芳基的代表性实例包括例如如上定义的取代或未取代的杂环基。杂芳环基可以在能产生稳定结构的任一杂原子或碳原子处连接至主结构。

[0033] 此处使用的杂芳基烷基的代表性实例包括例如直接键合至如上定义的烷基的如上定义的取代或未取代的杂芳基环基。杂芳基烷基可以在任一能产生稳定的结构的杂原子或碳原子处连接至主结构。

[0034] 此处使用的杂环基的代表性的实例例如包括如上定义的取代或未取代的杂环基。杂环基可以在能产生稳定的结构的任一杂原子或碳原子处连接至主结构。

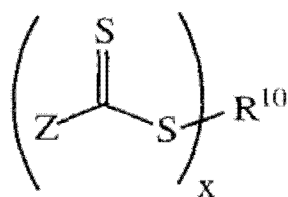
[0035] 此处使用的杂环烷基的代表性的实例包括例如直接地键合至如上定义的烷基的如上定义的取代或未取代的杂环基。杂环烷基可以在烷基中任一产生稳定的结构的碳原子

处连接至主结构。

[0036] “取代的氧”、“取代的氮”、“取代的硫”、“取代的烷基”、“取代的亚烷基”、“取代的环烷基”、“取代的环烷基烷基”、“取代的环烯基”、“取代的芳基烷基”、“取代的芳基”、“取代的杂环”、“取代的杂芳基环”、“取代的杂芳基烷基”、“取代的杂环烷基环”、“取代的环”中的取代基可以相同或不同,且包括一种或多种取代基如氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代的杂环烷基环、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环等。

[0037] 此处使用的另一类 RAFT 试剂具有以下通式:

[0038]



[0039] 其中 x 和 Z 具有前述含义, R^{10} 是取代或未取代的含羧酸基团。

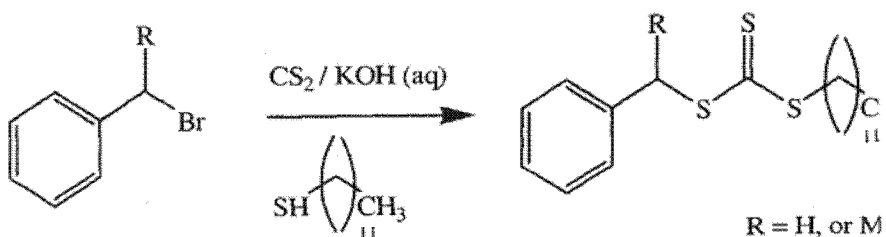
[0040] 此处使用的含羧酸基团的代表性实例例如包括通过连接基团与分子的其余部分相连的的羧酸,如通式 $-R^{11}C(O)OH$, 其中 R^{11} 为键、如本文所定义的取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的环烷基亚烷基、取代或未取代的亚芳基或取代或未取代的芳基亚烷基,例如 $-CH(Ar)(C(O)OH)$ 、 $-C(CH_3)(C(O)OH)$ 等。

[0041] 此处使用的 RAFT 试剂的代表性实例包括但不限于苄基十二烷基三硫代碳酸酯、乙基-2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸酯、硫仲丙酸氧乙基黄原酸酯、 α -乙基氧杂蒽基苯基乙酸、乙基 α -(氧-乙基氧杂蒽基)丙酸酯、乙基 α -(乙基氧杂蒽基)苯基乙酸酯、乙基 2-(十二烷基三硫代羰基)苯基乙酸酯、乙基 2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸酯、2-(十二烷基三硫代羰基硫基)丙酸酯等及它们的混合物。

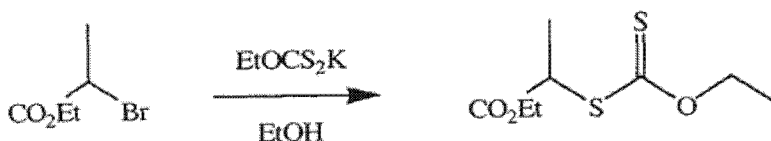
[0042] 对用于形成 RAFT 试剂的有机化学没有特别的限定,在本领域技术人员理解的范围内都可以。下面的实例提供了一个指引。例如,RAFT 试剂可以如作为示例的以下路线 I-III 制备。

[0043]

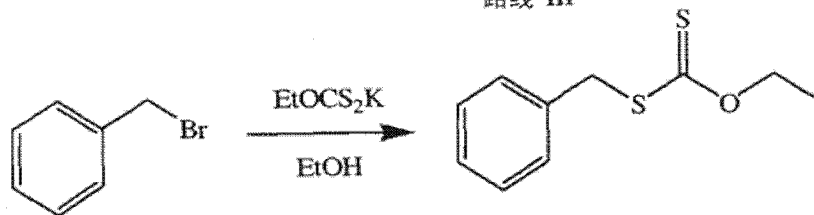
路线 I



路线 II



路线 III



[0044] 除了 RAFT 试剂的一个或多个硫代羰基硫基团之外, 本文所述的无规共聚物也包含一个或多个亲水单元和一个或多个疏水单元。一般来说, 亲水单元由至少一种烯属不饱和和可聚合亲水单体衍生。本文所用术语“烯属不饱和和可聚合”可以理解包括例如含(甲基)丙烯酸酯的基、含(甲基)丙烯酰胺的基、含乙烯基的基如乙烯基、含乙烯基碳酸酯的基、含乙烯基氨基甲酸酯的基等、含苯乙烯的基、含衣康酸酯的基、含乙烯氧基的基、含富马酸酯的基、含马来酰亚胺的基、乙烯基磺酰基等。

[0045] 合适烯属不饱和和可聚合亲水单体例如包括, 诸如 N, N-二甲基丙烯酰胺、N, N-二甲基甲基丙烯酰胺等的丙烯酰胺; 诸如 N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基乙酰胺等乙酰胺; 诸如 N-乙烯基-N-甲基甲酰胺、N-乙烯基甲酰胺等甲酰胺; 如 N-乙烯基-2-吡咯烷酮等环内酰胺; 诸如甲基丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯等(甲基)丙烯酸酯化的醇; (甲基)丙烯酸酯化聚(乙二醇)等; 诸如甲基丙烯酸、丙烯酸等烯属不饱和羧酸; 以及它们的混合物。

[0046] 在一个实施方案中, 包含 RAFT 试剂的一个或多个硫代羰基硫片段的无规共聚物也可包括亲水单元, 所述亲水单元衍生自烯属不饱和和可聚合的具有开环活性官能团的单体。这些单体可包括一种或多种开环活性基团, 例如吡内酯、环氧、酸酐等。适合的具有开环活性官能团的可聚合单体包括, 但不限于甲基丙烯酸缩水甘油酯、马来酸酐、衣康酸酐等及它们的混合物。衍生自烯属不饱和和可聚合的具有开环活性官能团的单体的单元可以和亲水共聚单体共聚, 形成所得无规共聚物中的亲水单元。用于与单体的开环活性官能团共聚

以形成用于制备生物医学装置的无规共聚物的共聚单体的非限制性实例包括上述提到的那些,优选二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸羟乙酯 (HEMA) 和 / 或 N- 乙烯基吡咯烷酮。可选的,由具有开环活性官能团的烯属不饱和可聚合亲水单体衍生的单元可以进行开环反应,例如,通过与水水解形成所得无规共聚物中的亲水单元。

[0047] 在另一个实施方案中,本文所描述的所得无规共聚物可包含衍生自烯属不饱和可聚合的具有开环活性官能团的单体的单元,所述开环活性官能团可用于共价连接具有互补活性官能团的其它聚合物。所述互补活性官能团的实例描述于美国专利号 6440571 和 6902812 中。

[0048] 在另一个实施方案中,亲水单元可衍生自烯属不饱和可聚合烷氧基化聚合物。合适的烯属不饱和可聚合烷氧基化聚合物例如包括,可聚合的聚乙二醇,其分子量高达例如约 1000,如 CTFA 名称为 PEG-200、PEG-400、PEG-600、PEG-1000 及它们的混合物的那些聚合物。代表性的实例包括 PEG-200 甲基丙烯酸酯、PEG-400 甲基丙烯酸酯、PEG-600 甲基丙烯酸酯、PEG-1000 甲基丙烯酸酯等及它们的混合物。

[0049] 在另一个实施方案中,所述无规共聚物也可包括衍生自保护性单体的单元,所述保护性单体例如为氮保护单体、乙酸保护单体例如乙酸乙烯酯等。在一般情况下,氮保护单体 (NPM) 具有由氮保护基团保护的氨基。本文中术语“氮保护基团”是和氮原子相连以排除氮原子参加聚合反应的基团。虽然根据本发明仲氨基团可以被保护,但在大多数实施方案中被保护的氨基基团在随后的去保护中提供了伯胺基团。

[0050] 适合的氮保护基团包括但不限于:(a) 式 $C(O)O-R'$ 的“氨基甲酸酯型”基团,其中 R' 是芳族或脂族烃基,可以任选被取代,并且与它所连接的氮原子一起形成氨基甲酸酯基;(b) 式 $-C(O)-R''$ 的“酰胺型”基团,其中 R'' 例如是甲基、苯基、三氟甲基等,与它们所连接的氮原子一起形成酰胺基;(c) “N-磺酰基”衍生物,其是式 $-SO_2-R'''$ 的衍生物,其中 R''' 例如是甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基色原烷-6-基,2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯等。

[0051] 氮保护基团的代表性实例包括但不限于苄氧基羰基 (CBZ)、对甲氧基苄氧基羰基,叔丁氧基羰基 (t-Boc)、9-芴基甲氧基羰基 (Fmoc),2-氯苄氧基羰基,烯丙氧基羰基 (alloc),2-(4-联苯基)丙基-2-氧羰基 (Bpoc)、1-金刚烷氧羰基、三氟乙酰基、甲苯磺酰基等。

[0052] 在一个实施方案中 t-Boc 保护单体的实例包括 2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰氧基)乙基甲基丙烯酸酯、2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰氨基)乙基甲基丙烯酸酯、2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基甲基丙烯酸酯、叔丁基 2-(乙烯氧基羰氧基)乙基氨基甲酸酯、2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基-N-乙烯基氨基甲酸酯、3-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰氧基)-2-羟丙基、N-(叔丁氧基羰基)-L-谷氨酸甲基丙烯酰氧乙基酯、2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(3-(2-(甲基丙烯酰氧)乙基)脲基)己酸、2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(甲基丙烯酰氧)丙酸、2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-甲基丙烯酰氨基己酸等。

[0053] 采用化学领域公知的方法,可容易地将无规共聚物中的氮保护基团后聚合除去,例如以便在无规共聚物中形成亲水单元。用氮保护基团保护氨基氮原子的技术和在特定的反应后将氨基氮原子去保护的技术在化学领域是公知的。例如 Greene 等 *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 和美国临时申请号 61/113736、

61/113739、61/11742 和 61/113746 的中的内容加入本文作为参考。例如，NPM 可以通过氮保护氨基酸或氨基醇和含有与相应酸或醇基团反应的烯属不饱和化合物反应来制备。在一些实施方案中，氮保护氨基也可具有未保护的氨基或羟基，并且仲胺基或羟基分别是与烯属不饱和基团连接的反应位。如果氮保护氨基酸具有多个可用的与烯属不饱和基团连接的活性位，则可以产生具有两个或多个烯属不饱和基团的 NPM 单体。

[0054] 作为本领域的人员将很容易理解，这些单体通常是“保护”或“封闭”形式的疏水单体。为了更具极性和亲水性，保护基团（例如 t-Boc 单体的情况下）需要从单元中去除。这将导致生物医学装置变得本身更具亲水性，并且该材料因此可保留更多的水。去除保护基团的方法在本领域熟练技术人员的可知范围内。

[0055] 除了 RAFT 试剂的一个或多个硫代羰基硫基团和一个或多个亲水单元，本文所述的无规共聚物也包含一个或多个疏水单元。一般地，可以从烯属不饱和和可聚合疏水单体衍生疏水单元。此处所用的术语“烯属不饱和和可聚合”应理解为包括任何以上所述的烯属不饱和部分。

[0056] 在一个实施方案中，疏水单元可以从烯属不饱和和可聚合含氟单体得到。含烯属不饱和基团的可聚合基可以连接到含氟单体上作为侧基、端基或二者。合适的可聚合含氟单体包括氟取代烃，所述氟取代烃具有与其连接的一种或多种可聚合烯属不饱和基，并且任选包含一种或多种醚键，例如具有一种或多种可聚合含烯属不饱和基团的基且其间可包含醚键的氟取代的直链或支链 C_1-C_{18} 烷基、具有一种或多种可聚合含烯属不饱和基团的基且其间可包含醚键的氟取代的 C_3-C_{24} 环烷基、具有一种或多种可聚合含烯属不饱和基团的基且其间可包含醚键的氟取代的 C_5-C_{30} 芳基等。

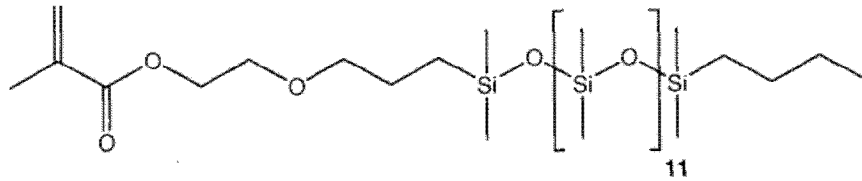
[0057] 可聚合的含氟单体的代表性实例包括但不限于 2,2,2-三氟乙基（甲基）丙烯酸酯、2,2,3,3-四氟丙基（甲基）丙烯酸酯、2,2,3,3,3-五氟丙基（甲基）丙烯酸酯、1-三氟甲基-2,2,2-三氟乙基（甲基）丙烯酸酯、1H,1H,5H-八氟戊基（甲基）丙烯酸酯、八氟戊基甲基丙烯酸酯、八氟戊基乙烯基碳酸酯、八氟戊基正乙烯基氨基甲酸酯、六氟异丙基（甲基）丙烯酸酯、2,2,3,3,4,4-六氟丁基（甲基）丙烯酸酯、五氟苯基（甲基）丙烯酸酯，五氟己基（甲基）丙烯酸酯等及它们的混合物。

[0058] 在另一个实施方案中，疏水单元可以从烯属不饱和和可聚合含酯单体得到。合适的烯属不饱和和可聚合含酯单体包括例如含可聚合脂肪酸酯单体，包括在链中具有 4 到约 26 个碳原子、优选约 12 至约 16 个碳原子的脂肪酸制备的乙烯酯单体。合适的可聚合的含酯脂肪酸酯单体的实例包括但不限于月桂酸乙烯酯、壬酸乙烯酯 (vinyl nonanoate)、新戊酸乙烯酯、巴豆酸 乙烯酯 (vinyl crotonate)、巴豆酸烯丙酯 (allyl crotonate)、乙烯基硬脂酸酯等及它们的混合物。

[0059] 在另一实施方案中，疏水单元可以从烯属不饱和和可聚合含多硅氧烷烷基单体得到。合适的可聚合含多硅氧烷烷基单体包括但不限于甲基丙烯酰氧丙基三（三甲基甲硅烷氧基）硅烷、3-（三甲基甲硅烷氧基）丙基乙烯基碳酸酯、3-（乙烯氧基羰基硫代）丙基 [三（三甲基甲硅烷氧基）硅烷]、3-[三（三甲基甲硅烷氧基）甲硅烷氧基]丙基乙烯基氨基甲酸酯、3-[三（三甲基甲硅烷氧基）甲硅烷氧基]丙基烯丙基氨基甲酸酯、3-[三（三甲基甲硅烷氧基）甲硅烷氧基]丙基乙烯基碳酸酯、三（三甲基甲硅烷氧基）甲硅烷氧基丙基甲基丙烯酰胺等及它们的混合物。在一个实施方案中，可聚合的含多硅氧烷烷基的单体是 M1-MCR-C12，式

如下所示：

[0060]



MI-MCR-C12

[0061] 在一个实施方案中，疏水单元可以从烯属不饱和可聚合的具有开环活性官能团的单体得到。这些单体可包括一种或多种开环活性基团，例如吡内酯、环氧、酸酐等。合适的烯属不饱和可聚合的具有开环活性官能团的单体包括但不限于甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸缩水甘油酯、缩水甘油乙烯基碳酸酯、缩水甘油乙烯基氨基甲酸酯、4,4-二甲基-2-乙基噁唑-5(4H)-酮、乙烯基环己基-1,2-环氧化物、马来酸酐、衣康酸酐等及它们的混合物。

[0062] 在另一个实施方案中，疏水单元可以从疏水单体中得到，疏水单体可选自以下组中：(甲基)丙烯酸烷基酯、N-烷基(甲基)丙烯酰胺、烷基乙烯基碳酸酯、烷基乙烯基氨基甲酸酯、氟烷基(甲基)丙烯酸酯、N-氟烷基(甲基)丙烯酰胺、N-氟烷基乙烯基碳酸酯、N-氟烷基乙烯基氨基甲酸酯、含硅酮(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、乙烯基碳酸酯、乙烯基氨基甲酸酯、乙烯基酯、苯乙烯类单体、聚氧丙烯(甲基)丙烯酸酯等及其组合。这种疏水单体的代表性实例包括(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸正丁酯、(甲基)丙烯酸叔丁酯、(甲基)丙烯酸正己酯、(甲基)丙烯酸环己酯、(甲基)丙烯酸辛酯、(甲基)丙烯酸癸酯、(甲基)丙烯酸十一烷基酯、甲基丙烯酸十二烷基酯和(甲基)丙烯酸月桂酯、八氟戊基甲基丙烯酸酯、全氟辛基甲基丙烯酸酯、苯乙烯、 α -甲基苯乙烯、 ρ -甲基苯乙烯、 ρ -叔丁基-氯苯乙烯和 ρ -叔丁基二氯苯乙烯、甲基丙酰氧丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷(TRIS)、乙酸乙烯酯、叔丁基烯丙基氨基甲酸酯及它们的混合物。

[0063] 如实施例 12 中所公开的，无规共聚物可通过以下过程获得：(1) 将亲水单体、疏水单体和 RAFT 试剂混合；(2) 添加聚合引发剂；(3) 使混合物经受热源。典型的引发剂包括自由基生成聚合引发剂，类型为过氧化乙酰、过氧化月桂酰、过氧化癸酰、过氧化 coprylyl、过氧化苯甲酰、过氧化新戊酸叔丁酯、过碳酸钠、过氧化辛酸叔丁酯、和偶氮二异丁腈(AIBN)。使用的引发剂的量为单体混合物 0.01 至 2 重量%的范围内。如果需要的话，上述单体的混合物可以和添加的自由基前体一起加热。

[0064] 反应可在约 15°C 至约 120°C 的温度进行约 30 分钟至约 48 小时的时间段。如果希望，反应可在合适的溶剂的存在下进行。合适的溶剂原则上是溶解所用单体的所有溶剂，如，1,4-二噁烷、己烷、二甲基甲酰胺、丙酮、环己酮、甲苯等及它们的混合物。

[0065] 如本领域技术人员所容易理解的，无规共聚物将含有平衡的亲水单元和疏水单元，以提供一个合适的生物医学装置。在一般情况下，最佳的亲水疏水单元平衡将取决于所需的性能和生物医学装置的功能。共聚物的疏水组成部分在 5 至 50 摩尔%的范围内通常被认为是最有用的。无规共聚物中的亲水单元的数量可范围很大地变化，例如亲水单元数

的范围可以从 10 到约 3000, 优选是从约 50 至约 1800。无规共聚物中的疏水单元数可范围很大地变化, 例如单元数范围可以从 1 到约 405, 优选是从约 10 至约 200。

[0066] 所得无规共聚物的数均分子量从约 1000 到约 300000, 以及优选约 10000 到约 100000。

[0067] 聚合形成本发明生物医学装置的混合物可进一步包括形成传统的生物医学装置或形成眼科透镜的单体。在此所用的术语“单体”或“单体的”及类似术语指可通过自由基聚合进行聚合的相对低分子量的化合物、以及称为“预聚物”或“大分子单体”及相关术语的较高分子量化合物。一般情况下, 形成生物医学装置的共聚单体包含至少一个可聚合基团或自由基可聚合基团。合适的可聚合基团或自由基可聚合基团选自(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、苯乙烯基、烯基、乙烯基碳酸酯、乙烯基氨基甲酸酯基团及它们的混合物。在一个实施方案中, 合适的共聚单体包括疏水单体、亲水单体等及它们的混合物。

[0068] 亲水单体的代表性实例包括但不限于不饱和羧酸, 如甲基丙烯酸和丙烯酸; (甲基)丙烯酸取代醇或多元醇, 如甲基丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯、甲基丙烯酸甘油酯等; 乙烯基内酰胺, 如 N-乙烯基吡咯烷酮等; 以及(甲基)丙烯酰胺, 如甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺等; 以及它们的混合物。进一步的实例是在美国专利号 5070215 公开的亲水性碳酸乙烯酯或乙烯基氨基甲酸酯单体, 以及在美国专利号 4910277 公开的亲水性噁唑酮单体。其它合适的亲水单体是本领域技术人员明了的。基于混合物的总重量, 亲水单体在混合物中的量可以为约 0.1 至约 90 重量%。

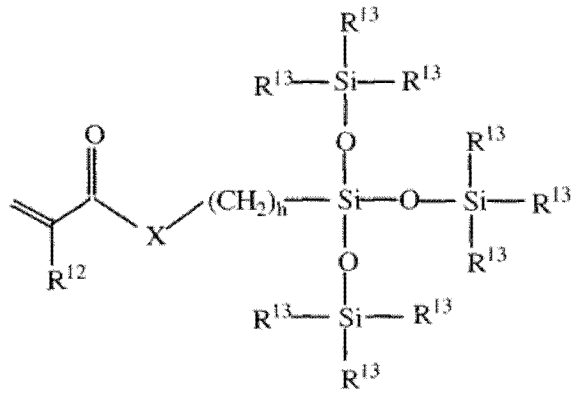
[0069] 根据各个优选实施方案, 待聚合的初始混合物包括至少一种甲基丙烯酸取代醇, 如甲基丙烯酸 2-羟乙酯和甲基丙烯酸甘油酯, 优选含量为至少约 0.1 至约 50 重量%。优选地, 待聚合的混合物进一步包括至少一种乙烯基内酰胺, 如 N-乙烯基吡咯烷酮和 / 或至少一种(甲基)丙烯酰胺, 如 N,N-二甲基丙烯酰胺。

[0070] 合适的疏水单体包括 C_1-C_{20} 烷基和 C_3-C_{20} (甲基)丙烯酸环烷基酯、取代或未取代 C_1-C_{30} (甲基)丙烯酸芳基酯、(甲基)丙烯腈、甲基丙烯酸氟代烷基酯、长链丙烯酰胺如辛基丙烯酰胺等。基于混合物的总重量, 疏水单体在混合物中的量为约 0.1 至约 90 重量%。

[0071] 另一类形成生物医学装置或形成透镜的单体是含硅酮单体。换句话说, 如果想要获得高透氧性聚合产品, 除了无规共聚物外, 在初始混合物中可以包括含有 1 到约 60 个硅原子的含硅酮共聚单体。用于形成接触镜的可用含硅酮单体、如硅酮水凝胶是本领域公知的, 例如美国专利 4136250、4153641、4740533、5034461、5070215、5260000、5310779、5358995 提供了许多实例。

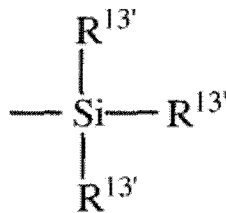
[0072] 合适的含硅单体的代表性实例包括大体积的多硅氧烷烷基(甲基)丙烯酸类单体, 大体积多硅氧烷烷基(甲基)丙烯酸类单体的实例由式 I 的结构表示:

[0073]



[0074] 其中 X 表示 -O- 或 -NR-, 其中 R 表示氢或 C₁-C₄ 烷基; R¹² 独立地表示氢或甲基; 每个 R¹³ 独立地表示低级烷基、苯基或下式表示的基团:

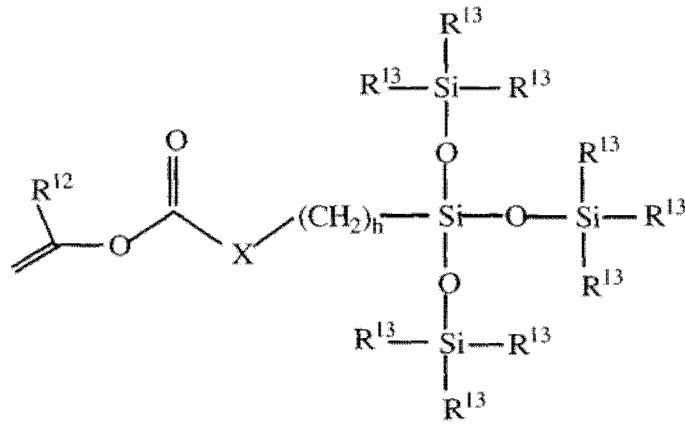
[0075]



[0076] 其中每个 R^{13'} 独立地表示低级烷基或苯基; 以及 h 为 1 到 10。

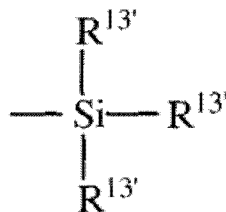
[0077] 其它适用的含硅单体的代表性实例包括但不限于下式 Ia 所示的块状多硅氧烷烷基氨基甲酸酯单体:

[0078]



[0079] 其中 X 表示 -NR-, 其中 R 表示氢或 C₁-C₄ 烷基; R¹² 独立地表示氢或甲基; 每个 R¹³ 独立地表示低级烷基、苯基或下式表示的基团:

[0080]



[0081] 其中每个 R^{13'} 独立地表示低级烷基或苯基等; 以及 h 为 1 到 10。

[0082] 大体积单体的实例为 3-甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷或三

(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙基甲基丙烯酸酯(有时称为 TRIS)和三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙基乙烯基氨基甲酸酯(有时称为 TRIS-VC)等及它们的混合物。

[0083] 这种大体积单体可与硅酮大分子单体共聚,该大分子单体为分子的两端或更多端被不饱和基团封端的聚(有机基硅氧烷),例如专利号 US4153641 公开了各种不饱和基团如丙烯酰氧基或甲基丙烯酰氧基。

[0084] 另一类代表性的含硅酮单体包括但不限于含硅酮碳酸乙烯酯或乙烯基氨基甲酸酯单体,例如 1,3-双[4-乙烯基氧基羰基氧基]丁-1-基]四甲基二硅氧烷、3-(三甲基甲硅烷基)丙基乙烯基碳酸酯、3-(乙烯基氧基羰基硫代)丙基-[三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷]、3-[三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基]丙基乙烯基氨基甲酸酯、3-[三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基]丙基烯丙基氨基甲酸酯、3-[三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基]丙基乙烯基碳酸酯、叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基乙烯基碳酸酯、三甲基甲硅烷基乙基乙烯基碳酸酯、三甲基甲硅烷基甲基乙烯基碳酸酯等。

[0085] 另一类含硅单体包括聚氨酯-聚硅氧烷大分子单体(有时也称为预聚物),其可具有硬-软-硬嵌段,如传统的氨基甲酸酯弹性体。硅酮氨基甲酸酯的实例公开于多种出版物,包括 Lai, Yu-Chin, "The Role of Bulky Polysiloxanyl-alkyl Methacrylates in Polyurethane-Polysiloxane Hydrogels", Journal of Applied Polymer Science, Vol 60, 1193-1199 (1996)。PCT 公开申请 W09631792 也公开了这种单体的实例,其内容整体引入本文作为参考。硅酮氨基甲酸酯单体的其它实例由式 II 和 III 表示:

[0086] $E(*D*A*D*G)_a *D*A*D*E$; or (II)

[0087] $E(*D*G*D*A)_a *D*A*D*E$; or (III)

[0088] 其中:

[0089] D 表示具有 6 到约 30 个碳原子的烷基双基、烷基环烷基双基、环烷基双基、芳基双基或烷基芳基双基;

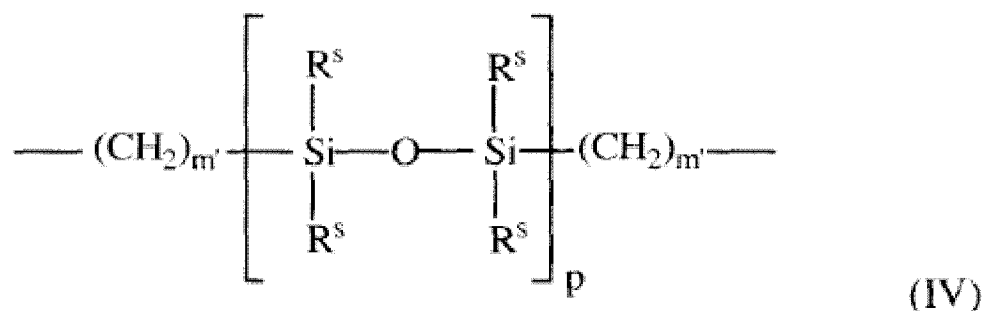
[0090] G 表示具有 1 到约 40 个碳原子且在主链中可含有醚或聚醚、硫代或胺键的烷基双基、环烷基双基、烷基环烷基双基、芳基双基或烷基芳基双基;

[0091] * 表示氨基甲酸酯或脲键;

[0092] a 至少为 1;

[0093] A 表示式 IV 的二价聚合物基:

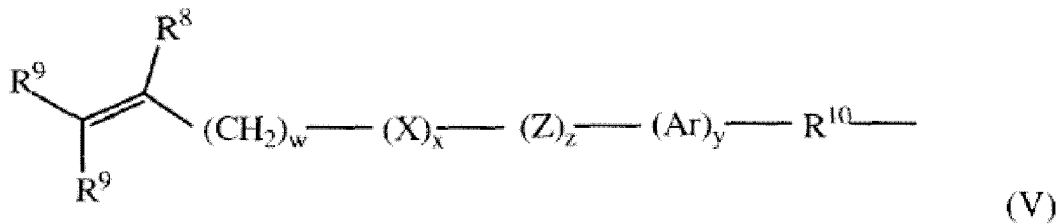
[0094]



[0095] 其中,每个 R^s 独立地表示具有 1 到约 10 个碳原子的烷基或氟取代的烷基,其在碳原子之间可含有醚键; m' 至少为 1;以及 p 是提供部分重量为约 400-约 10000 的数值;

[0096] E 和 E' 每个独立地代表式 V 的可聚合的不饱和有机基团;

[0097]



[0098] 其中： R^8 为氢或甲基；

[0099] R^9 独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、或 $-\text{CO}-\text{Y}-\text{R}^{11}$ 基，其中 Y 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NH}-$ ；

[0100] R^{10} 为具有 1- 约 10 个碳原子的二价亚烷基；

[0101] R^{11} 为具有 1- 约 12 个碳原子的烷基；

[0102] X 表示 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{OCO}-$ ；

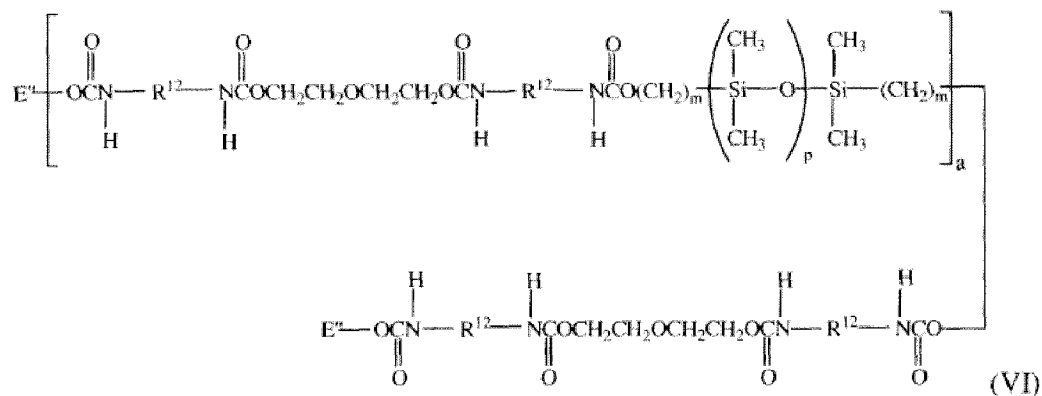
[0103] Z 表示 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$ ；

[0104] Ar 表示具有约 6 到约 30 个碳原子的芳基；

[0105] w 为 0-6；x 为 0 或 1；y 为 0 或 1；以及 z 为 0 或 1。

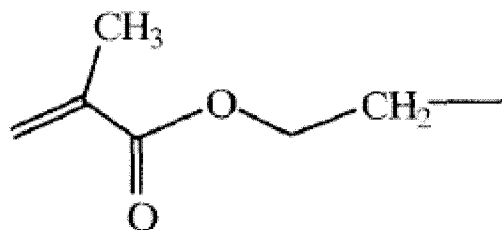
[0106] 优选的含硅酮树脂氨基甲酸酯单体由式 VI 表示：

[0107]



[0108] 其中，m 至少为 1，优选为 3 或 4；a 至少为 1，优选为 1；p 为提供约 400- 约 10000、优选至少约 30 的部分重量； R^{12} 为在除去异氰酸酯基之后的二异氰酸酯的双基，例如异佛尔酮二异氰酸酯的双基；以及每个 E^a 为下式表示的基团：

[0109]



[0110] 另一类代表性的含硅酮单体包括氟化单体。这种单体用于形成氟硅酮水凝胶，以降低在由其形成的接触镜上的沉积物积聚，例如描述于美国专利 4954587、5010141 和 5079319 中的那些。已经发现使用具有某些氟化的侧基（即 $-(\text{CF}_2)-\text{H}$ ）的含硅酮单体改进了亲水单元与含硅酮单体单元之间的相容性，例如参见美国专利 5321108 和 5387662。

[0111] 上述硅酮材料仅用于举例说明，以及用于形成根据本发明的生物医学装置的其它材料公开于各种出版物，且持续开发用于接触镜和其它生物医学装置。例如，形成生物医

学装置的共聚单体可以是阳离子单体,例如阳离子含硅酮单体或阳离子氟化含硅酮单体。

[0112] 除了所述无规共聚物外,待聚合的混合物可能包括硅酮共聚单体,当其存在时,其量为 0 至约 50 重量%,优选约 5 至约 30 重量%。

[0113] 待聚合的混合物还可包括交联单体(交联单体限定为具有多个可聚合的官能团)。代表性的交联单体包括二乙烯基苯、甲基丙烯酸烯丙酯、乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、四甘醇二(甲基)丙烯酸酯、聚乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、二醇二(甲基)丙烯酸酯的碳酸乙烯酯衍生物和甲基丙烯酰氧乙基乙烯基碳酸酯等。当使用交联剂时,基于所述混合物的总重量,该单体材料包括在单体混合物中的量为约 0.1 到约 20 重量%,更优选为约 0.2 到约 10 重量%。

[0114] 虽然不是必需要求的,本发明范围内的共聚物在加入聚合之前可以任选具有一种或多种的补强剂,优选量少于约 80 重量%,以及优选从约 20 至约 60 重量%。合适的补强剂的非限制性实例描述于美国专利号 4327203、4355147、5270418,整体加入本文作为参考。非限制性具体实例包括环烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯,如叔丁基环己基甲基丙烯酸酯和异丙基环戊基丙烯酸酯。

[0115] 作为必要的且限制为不妨碍实现本发明的目的和效果,待聚合的混合物还包括各种添加剂,例如抗氧化剂、着色剂、紫外光吸收剂、润滑剂内部润湿剂、增韧剂等和在本领域公知的其他组分。

[0116] 本发明的生物医学装置(例如接触镜或眼内透镜)可通过下述方法制备:聚合前述混合物以形成产物,该产物随后可通过例如车削、注射成型、压缩成型、切割等形成适当的形状。例如,在生产接触镜时,可在管内聚合初始混合物以提供棒型物品,然后切成钮扣状物。然后将该钮扣状物车削成接触镜。

[0117] 可选地,可直接在模具(例如聚丙烯模具)中通过例如旋转浇铸和静态浇铸方法从混合物浇铸生物医学装置如接触镜。旋转浇铸方法公开于美国专利 3408429 和 3660545,静态浇铸方法公开于美国专利 4113224、4197266 和 5271875。旋转浇铸方法包括将混合物加入模具,在将混合物暴露于辐射源(比如紫外光)的同时以受控方式旋转模具。静态浇铸方法包括将混合物加入两个模塑区域之间,一个模具区域的形状用于形成前透镜表面,另一个模塑区域的形状用于形成后透镜表面,并在保持于模具组件之中的同时通过例如混合物的自由基聚合固化混合物以形成透镜。固化透镜材料的自由基反应技术的实例包括热辐射、红外辐射、电子束辐射、 γ 辐射、紫外线(UV)辐射等;或可使用这些技术的组合。美国专利号 5271875 描述了静态浇铸模塑方法,该方法能在由后模具和前模具限定的模腔中模塑成品透镜。作为另外的方法,美国专利号 4555732 公开了一种方法,其中在模具中通过旋转浇铸固化过量的混合物以形成具有前透镜表面和相对大厚度的成形物品,然后车削固化的旋转浇铸物品的后表面以提供具有所需厚度和后透镜表面的接触镜。

[0118] 通过将所述混合物暴露于热量和/或辐射(例如紫外光、可见光、或高能辐射)可以促进聚合。所述混合物中可以包括聚合引发剂以促进聚合步骤。自由基热聚合引发剂的代表性实例包括有机过氧化物,例如过氧化乙酰、过氧化月桂酰、过氧化癸酰、过氧化硬脂酰、过氧化苯甲酰、过氧化新戊酸叔丁酯、过氧化二碳酸酯等。代表性的紫外线引发剂是本领域已知的,包括安息香甲基醚、安息香乙基醚、Darocure1173、1164、2273、1116、2959、3331(EM Industries) 和 Igracure 651 和 184(Ciba-Geigy) 等。通常,单体混合物中使用

的引发剂的浓度为总混合物的约 0.01 到约 5 重量%。

[0119] 聚合一般是在反应介质中进行的,所述反应介质例如为使用溶剂的溶液或分散液,所述溶剂例如为水或包含 1 到 12 个碳原子的烷醇如甲醇、乙醇或丙-2-醇等。可选地,也可使用上述任何溶剂的混合物。

[0120] 一般情况下,聚合可在例如氮气或氩气的惰性气氛下进行约 15 分钟至约 72 小时。如果需要,所得的聚合产品可以在真空下干燥例如约 5 至约 72 小时,或在使用之前留在水溶液中。

[0121] 所述混合物的聚合将得到聚合物,该聚合物在水合时优选形成水凝胶。通常,混合物将包含无规共聚物,该无规共聚物包括一个或多个亲水单元、一个或多个疏水单元和 RAFT 试剂的一个或多个硫代羰基硫片段,基于混合物的总重量,混合物中大分子单体的量在约 0.25 到约 50 重量%的范围内,优选在约 2.5 到约 10 重量%的范围内。形成生物医学装置的共聚单体在混合物中的含量可在约 85 到约 99.75 重量%的范围内,优选在约 90.5 到约 97.5 重量%的范围内。

[0122] 生产水凝胶透镜时,所述混合物还可至少包括稀释剂,当聚合产物被水合以形成水凝胶时,稀释剂完全被水替换。通常,水凝胶的水含量大于约 5 重量%,更通常在约 10 到约 80 重量%之间。稀释剂的用量应小于约 50 重量%,且在大多数情况下,稀释剂含量将小于约 30 重量%。然而,在特别的聚合物体系中,实际的端值将受各种单体在稀释剂中的溶解度的影响。为了生产光学透明的共聚物,在共聚单体和稀释剂之间、或者稀释剂和最终共聚物之间不发生造成视觉不透明的相分离是重要的。

[0123] 此外,可使用的稀释剂的最大量将取决于稀释剂引起最终聚合物溶胀的量。在水合时当稀释剂替换为水时,过度溶胀将会或者可能造成共聚物塌陷。合适的稀释剂包括但不限于乙二醇、甘油、液态聚(乙二醇)、醇、醇/水混合物、环氧乙烷/环氧丙烷嵌段共聚物、低分子量直链聚甲基丙烯酸 2-羟乙酯、乳酸的二醇酯、甲酰胺、酮、二烷基亚砷、丁基卡比醇等及它们的混合物。

[0124] 如果必要,在边缘抛光操作之前从透镜除去剩余的稀释剂是理想的,该边缘抛光操作可以通过在环境压力下或者环境压力附近或者在真空下蒸发完成。可使用升高温度以缩短蒸发稀释剂所需的时间。用于溶剂除去步骤的时间、温度和压力条件根据诸如稀释剂的挥发性和具体的单体组分等因素变化,本领域技术人员可以容易地确定。如果需要,用于生产水凝胶透镜的混合物还可包括本领域已知的用于制造水凝胶材料的交联剂和润湿剂。

[0125] 在人工晶状体的情况下,待聚合的混合物可进一步包括用于提高所得共聚物折射率的单体,这种单体的实例可以是芳族(甲基)丙烯酸酯,如(甲基)丙烯酸苯酯、(甲基)丙烯酸 2-苯乙酯、甲基丙烯酸 2-苯氧基乙酯和(甲基)丙烯酸苄基酯。

[0126] 此处获得的生物医学装置(例如接触镜)可进行任选的机械加工操作。例如,任选的机械加工步骤可包括磨光或抛光透镜边缘和/或表面。通常,这样的机械加工过程可在从模具部件脱去产物前或后进行,例如通过使用真空镊子从模具提起透镜以将透镜从模具干法脱去,然后借助于机械镊子将透镜转移至第二组真空镊子并相对于旋转表面放置,以平滑表面或边缘。然后可翻转透镜以机械加工透镜的另一侧。

[0127] 然后将透镜转移至含有缓冲盐水溶液的单个透镜包装中。可以在转移透镜前或后将盐水溶液加入包装。合适的包装设计和材料在本领域是已知的。用膜可释放地密封

塑料包装。合适的密封膜在本领域是已知的，包括箔、聚合物膜及它们的混合物。然后，对含有透镜的密封包装进行杀菌以保证产品无菌。合适的杀菌装置和条件在本领域是已知的，包括例如高压釜处理。

[0128] 本领域技术人员将容易理解，在上述模塑和包装过程中可包括其它步骤。这样的其它步骤可包括例如涂布形成的透镜、在成形期间表面处理透镜（例如通过模具转印）、检查透镜、丢弃有缺陷的透镜、清洁半模、重复使用半模等及其组合。

[0129] 为了使本领域技术人员能够实施本发明，提供下列实施例，但仅用于说明本发明。实施例不应视为限制权利要求限定的本发明范围。

[0130] 在实例中使用下述缩写。

[0131] DMA :N, N- 二甲基丙烯酰胺

[0132] HEMA :甲基丙烯酸 2- 羟乙酯

[0133] NVP :N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮

[0134] AIBN :偶氮二异丁基腈 (Vazo™64)

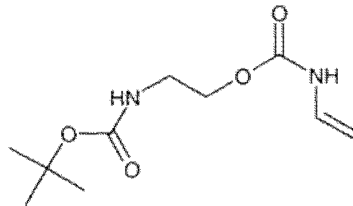
[0135] TRIS :3- 甲基丙烯酰氧丙基 (三甲基甲硅烷氧基) 硅烷

[0136] HEMAVC :甲基丙烯酰氧乙基乙烯基碳酸酯

[0137] IMVT :1,4- 双 (4- (2- 甲基丙烯酰氧乙基) 苯基氨基) 蒽醌

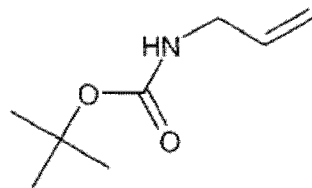
[0138] N-V t-BocEA :具有以下结构的 2- (叔丁氧基羰基氨基) 乙基 -N- 乙烯基氨基甲酸酯：

[0139]



[0140] 烯丙基氨基甲酸酯 t-BOC :具有以下结构的叔丁基烯丙基氨基甲酸酯：

[0141]

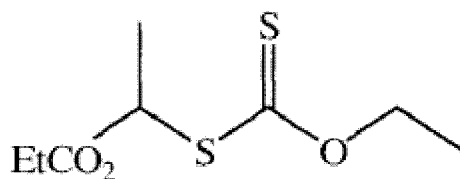


[0142] VDMO :4,4- 二甲基 -2- 乙烯基噁唑 -5 (4H) - 酮

[0143] 实施例 1

[0144] 制备具有以下结构的乙基 α - (氧 - 乙基氧黄原酸酯基) 丙酸酯：

[0145]



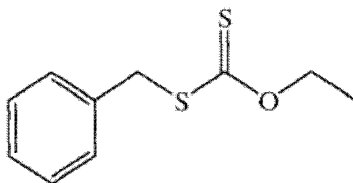
[0146] 500 毫升圆底三颈瓶装有力搅拌器、氮气入口和温度探针。氮气下向烧瓶加入 27.2 克乙基 -2- 溴丙酸酯和 500 毫升的无水乙醇，并搅拌 20 分钟。反应瓶放置在 0°C 的冰

/水浴中。使用粉末漏斗缓慢加入 26.4 克氧 - 乙基黄原酸钾,用另外的 50 毫升乙醇冲洗漏斗。在室温下反应瓶搅拌另外的 24 小时,然后往反应瓶中加入 250 毫升 DI 水。粗混合物采用 200 毫升 2 : 1 正己烷 : 乙醚萃取 4 次,保留有机层。混合的有机层用硫酸钠干燥,过滤,减压除去溶剂,获得所需的产品 32.22 克 (97%的产率)。

[0147] 实施例 2

[0148] 制备具有以下结构的 α -(乙基黄原酸酯基)甲苯 :

[0149]

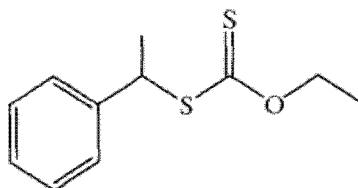


[0150] 250 毫升圆底三颈瓶装有力搅拌器、氮气入口、弗里德里希冷凝器和温度探针。向烧瓶加入 125 毫升无水乙醇和 14.4 克苄基溴,反应瓶放置在 0°C 的冰 / 水浴中搅拌 1 小时。使用粉末漏斗缓慢加入 17.63 克钾氧 - 乙基黄原酸酯。在室温下反应瓶搅拌另外的 16 小时,然后向反应瓶加入 200 毫升的纯化水。粗混合物采用 200 毫升 2 : 1 戊烷 : 乙醚萃取 3 次,保留有机层。混合的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,减压除去溶剂,获得所需的产品 15.09 克 (84.6%的产率)。

[0151] 实施例 3

[0152] 制备具有以下结构的 (1- 苯基乙基) 乙基黄原酸酯 :

[0153]

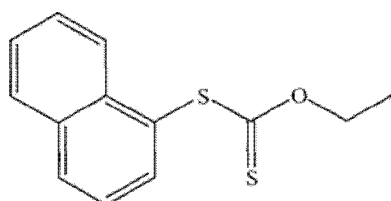


[0154] 500 毫升圆底三颈瓶装有力搅拌器、氮气入口和温度探针。向烧瓶加入 20.5 毫升 1- 溴乙基苯和 200 毫升的无水乙醇,反应瓶放置在 0°C 的冰 / 水浴中。使用冲洗的粉末漏斗缓慢加入氧 - 乙基黄原酸钾到具有另外 100mL 乙醇的反应瓶中。在室温下反应瓶搅拌另外 24 小时,然后加入 250 毫升的纯化水。粗混合物采用 200 毫升 2 : 1 庚烷 : 乙醚萃取 4 次,保留有机层。混合的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,减压除去溶剂,获得粗产物 31.42 克,一部分、即 15g 粗产物在硅胶柱中使用己烷洗提,得到纯产物 12.81 克。

[0155] 实施例 4

[0156] 制备具有以下结构的萘 -0- 乙基黄原酸酯 :

[0157]



[0158] 1000 毫升圆底三颈瓶装有机机械搅拌器、氮气入口、弗里德里希冷凝器和温度探针。向烧瓶加入 500 毫升乙醇、1,4- 二噁烷和 22.1 克 2-(溴甲基萘),反应瓶放置在 0°C 的冰 /

水浴中,使用粉末漏斗缓慢加入 17.63 克 0-乙基黄原酸钾。在室温下反应瓶搅拌另外 16 小时,然后加入 500 毫升的纯化水。粗混合物采用 500 毫升 50 : 50 己烷 : 乙醚,正己烷,二氯甲烷萃取 2 次,保留有机层。混合的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,减压除去溶剂,得到黄色油状产物 22.52 克 (85.8% 的产率)。

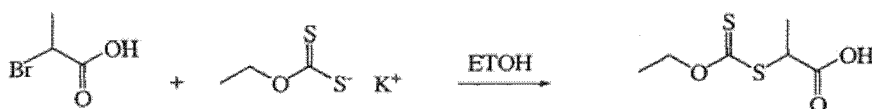
[0159] 实施例 5

[0160] 制备 S-仲丙酸 0-乙基黄原酸酯

[0161] 1000 毫升圆底三颈瓶装有利弗里德里希冷凝器、磁力搅拌器、氮气入口和温度探针。氮气下经 2-溴丙酸和 600 毫升无水乙醇混合,并搅拌 20 分钟。使用粉末漏斗缓慢加入 0-乙基黄原酸钾,用另外 50 毫升乙醇冲洗。在室温下反应瓶搅拌并缓慢回流一夜,然后加入 250 毫升 DI 水骤冷。混合物先用 HCl 酸化,然后采用 250 毫升醚部分萃取 3 次。混合的有机层用硫酸镁干燥,通过闪蒸从滤液中除去溶剂,得到轻橘色的粗产物 26.3 克。该反应一般如路线 IV 所示。

[0162]

路线 IV



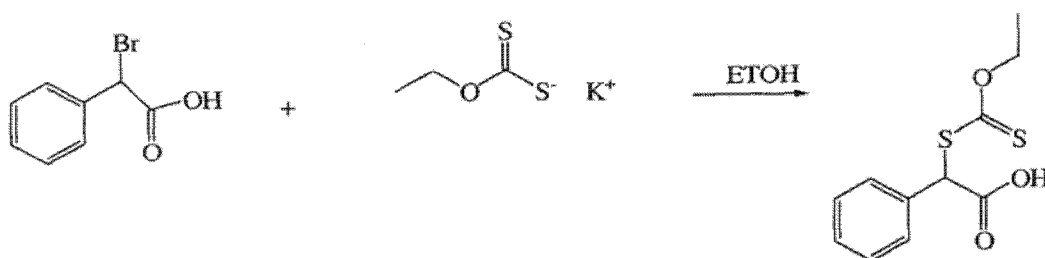
[0163] 实施例 6

[0164] 制备 α-乙基黄原酸酯基苯乙酸。

[0165] 1000 毫升圆底三颈瓶装有利磁力搅拌器、氮气入口和温度探针。向烧瓶加入 α-溴苯乙酸 (21.5 克) 和 300 毫升乙醇。使用冲洗过的粉末漏斗用另外的 100mL 无水乙醇缓慢加入 0-乙基黄原酸钾。在 60°C 下反应瓶搅拌另外 24 小时,然后加入 250 毫升的纯化水。粗混合物采用 200 毫升氯仿萃取 4 次,保留有机层。混合的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,减压除去溶剂,得到粘性液体产物 5.18 克。该反应一般如路线 V 所示。

[0166]

路线 V

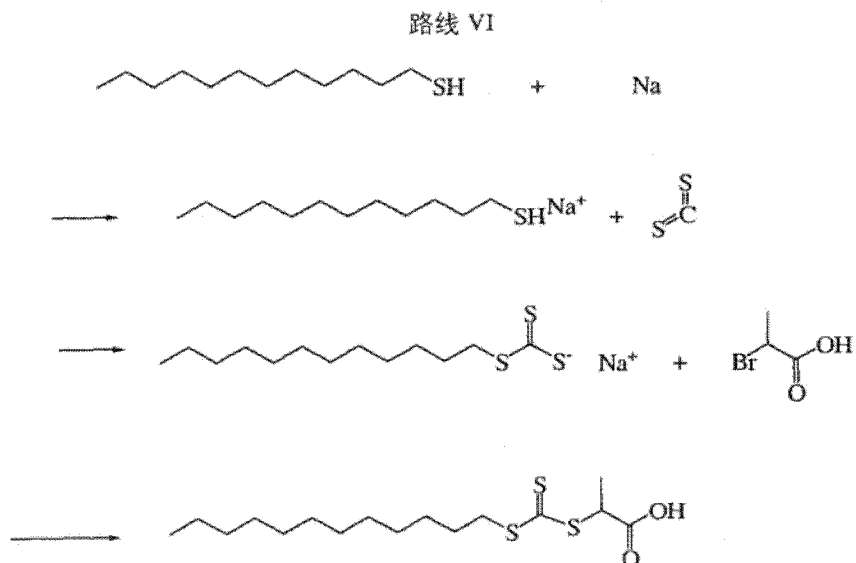


[0167] 实施例 7

[0168] 制备 2-(十二烷基硫代羰基硫醇)丙酸。

[0169] 反应瓶装有利磁力搅拌器、冰浴,滴液漏斗和氮气入口。向反应瓶加入 150 毫升乙醚、6.3 克 60% 的氢化钠。在搅拌下,缓慢加入 30.76 克十二烷基硫醇到冷的浆液中 (5-10°C)。灰色的浆液转化为浓稠的白浆 (硫代癸酸钠),并伴有氢气的剧烈放出。混合物冷却到 0°C,然后加入 12 克二硫化碳。添加后移除冰浴使反应温度达到室温,并加入 23.3 克 2-溴丙酸,搅拌一夜。过滤溶液除去盐,在庚烷中重结晶得到淡黄色针状物 21 克。该反应一般如路线 VI 所示:

[0170]



[0171] 实施例 8

[0172] 制备乙基 α -(0-乙基黄原酸酯基)丙酸酯。

[0173] 500 毫升圆底三颈瓶装有利德里希冷凝器、磁力搅拌器、氮气入口和温度探针。氮气下加入乙基-2-溴丙酸酯和 500 毫升无水乙醇，并搅拌 20 分钟。反应瓶放置在 $0 \pm 3^\circ\text{C}$ 的冰浴中。使用粉末漏斗向反应瓶缓慢加入 0-乙基黄原酸钾，并用另外 50 毫升乙醇冲洗。反应瓶搅拌并平衡至室温超过 24 小时，然后加入 250 毫升 DI 水骤冷反应。粗混合物采用 200 毫升 2 : 1 庚烷 : 乙醚萃取 4 次，保留有机层。混合的有机层用硫酸钠干燥，过滤，并减压除去溶剂。

[0174] 实施例 9

[0175] 制备乙基 α -(乙基黄原酸酯基)苯基乙酸酯。

[0176] 500 毫升圆底三颈瓶装有利德里希冷凝器、氮气入口、弗里德里希冷凝器和温度探针。氮气下加入乙基(2-溴-2-苯基)乙酸和 250 毫升的无水乙醇，并搅拌 20 分钟。反应瓶放置在 0°C 的冰 / 水浴中。使用粉末漏斗缓慢加入 0-乙基黄原酸钾，并用另外 50 毫升乙醇冲洗进漏斗。在室温下反应瓶搅拌另外 24 小时，然后向反应瓶中加入 250 毫升的 DI 水。粗混合物采用 200 毫升 2 : 1 庚烷 : 乙醚萃取 4 次，保留有机层。混合的有机层用硫酸钠干燥，过滤，减压除去溶剂，产率 96%。

[0177] 实施例 10

[0178] 制备乙基 2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸酯。

[0179] 250 毫升圆底三颈瓶装有利机械搅拌器、弗里德里希冷凝器和温度探针。将二硫化碳和十二烷硫醇加入具有 65 毫升氯仿的烧瓶中。使用添加漏斗将三乙胺和 10 毫升氯仿逐滴加入到反应瓶中。在室温下反应搅拌 3 小时。使用添加漏斗滴加乙基- α -溴代丙酸酯和 25 毫升氯仿。在室温下反应瓶搅拌另外 24 小时。粗混合物洗涤 2 次，每次采用 250 毫升 DI 水、5% 的盐酸、和 5% 的盐水，保留有机层。有机层用硫酸镁干燥，过滤，压力下除去溶剂。该产物在采用正己烷 : 乙酸乙酯的硅胶上使用柱色谱进一步纯化。

[0180] 实施例 11

[0181] 制备乙基- α -(十二烷基三硫代羰基)苯基乙酸酯。

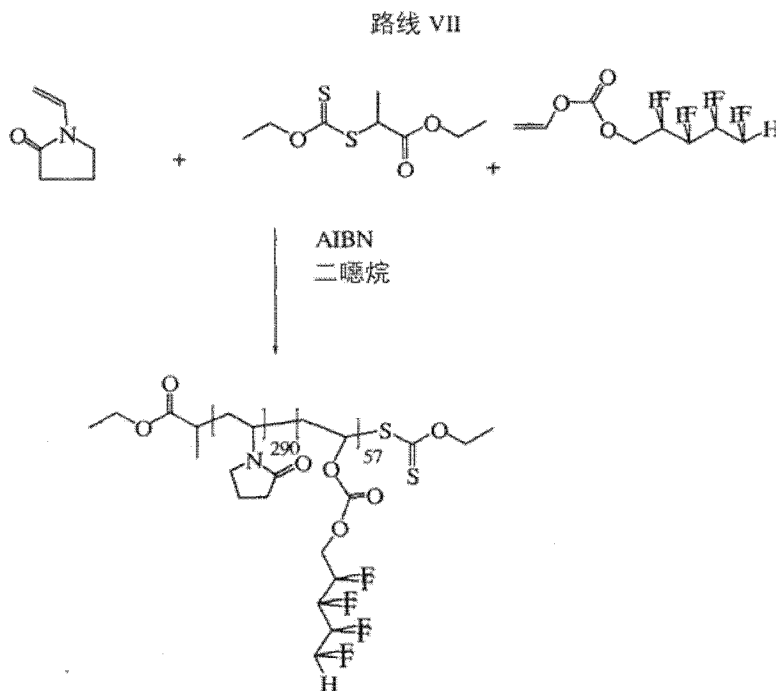
[0182] 250 毫升圆底三颈瓶装有机机械搅拌器、弗里德里希冷凝器和温度探针。将二硫化碳和十二烷硫醇加入具有 65 毫升氯仿的烧瓶中。使用添加漏斗将三乙胺和 10 毫升氯仿逐滴加入到反应瓶中。在室温下反应搅拌 3 小时。使用添加漏斗将乙基- α -溴苯基乙酸酯和 35 毫升氯仿逐滴加入到反应瓶中。在室温下反应瓶搅拌另外 24 小时。粗混合物采用 250 毫升 DI 水、5% 的盐酸、和 5% 的盐水萃取 2 次,保留有机层。有机层用硫酸镁干燥,过滤,压力下除去溶剂。该产物在采用正己烷:乙酸乙酯的硅胶上使用柱色谱进一步纯化。

[0183] 实施例 12

[0184] 制备氮-乙烯基-2-吡咯烷酮 (NVP) 和八氟戊基乙烯基碳酸酯 (80/20) 的无规共聚物。

[0185] 烘干过的圆底反应烧瓶装隔膜、磁力搅拌器和热控制器。向烧瓶中加入 20.8 克 NVP、50 毫升 1,4-二噁烷、0.156 克实施例 1 中的 RAFT 试剂 (7×10^{-4} 摩尔) 和 14.14 克八氟戊基乙烯基碳酸酯 (0.0468 摩尔)。该反应混合物搅拌合适的时间,提供均匀的溶液。接下来,0.025 克 AIBN (1.52×10^{-4} 摩尔) 加入到均匀混合物中。干燥的氮气鼓泡反应混合物 30 分钟以去除溶解的氧。在氮气的惰性保护下,容器然后在 60°C 加热一整夜。通过沉淀到大体积 (3L) 的乙醚中,分离出无规共聚物。无规共聚物的分离产率为 31.08 克 (产率 89%)。无规共聚物的表征如下: $M_n = 90401$ 道尔顿, $M_w = 131886$ 道尔顿, $M_z = 154686$ 道尔顿, $M_p = 168248$ 道尔顿,以及多分散度为 1.46。此反应概括地显示在以下路线 VII 中。

[0186]



[0187] 实施例 13-43

[0188] 制备无规共聚物。

[0189] 使用实施例 1 的 RAFT 试剂,以与实施例 12 基本相同的方式制备这些实施例的无规共聚物。用于每个实施例的试剂和用量列于下表 1。

[0190]

表 1

实施例	溶剂		单体		共聚单体		RAFT 试剂		产率
	溶剂	体积 (mL)	单体 1	(g)	单体 2	(g)	试剂	(g)	
13	1,4-二噁烷	20	NVP	20.8	N-V t-BocEA	2.16	实施例 1	0.086	17.03
14	1,4-二噁烷	20	NVP	20.8	N-V t-BocEA	1.08	实施例 1	0.086	17.88
15	1,4-二噁烷	20	DMA	18.6	N-V t-BocEA	2.16	实施例 1	0.087	胶凝
16	1,4-二噁烷	20	NVP	20.8	N-V t-BocEA	1.08	实施例 1	0.086	19.42
17	1,4-二噁烷	50	NVP	20.8	N-V t-BocEA	2.036	实施例 1	0.086	9.76
18	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	N-V t-BocEA	4.01	实施例 1	0.090	-
19	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	N-V t-BocEA	4.33	实施例 1	0.176	45.40
20	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	1.64	实施例 1	0.179	-
21	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	烯丙基氨基甲酸酯 t-boc	2.95	实施例 1	0.177	-
22	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	烯丙基氨基甲酸酯 t-boc	5.95	实施例 1	0.182	-
23	1,4-二噁烷	100	NVP	42.6	乙酸乙烯酯	1.61	实施例 1	0.173	42.88
24	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	1.72	实施例 1	0.178	-
25	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	3.64	实施例 1	0.171	-
26	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	5.77	实施例 1	0.176	-
27	1,4-二噁烷	100	NVP	20.8	八氟戊基乙烯基碳酸酯	5.89	实施例 1	0.053	22.34
28	1,4-二噁烷	100	DMA	39.9	八氟戊基甲基丙烯酸酯	5.74	实施例 1	0.184	32.66

[0191]

29	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	1.75	实施例 1	0.177	-
30	1,4-二噁烷	60	NVP	24.2	衣康酸酐	1.25	实施例 1	0.216	-
31	1,4-二噁烷	60	NVP	23.9	衣康酸酐	1.23	实施例 1	1.121	-
32	1,4-二噁烷	50	NVP	22.4	衣康酸酐	1.25	实施例 1	0.125	-
33	1,4-二噁烷	50	NVP	21.8	衣康酸酐	1.23	实施例 1	0.557	-
34	1,4-二噁烷/己醇	30/30	NVP	24.2	衣康酸酐	1.26	实施例 1	0.211	-
35	1,4-二噁烷/己醇	25/25	NVP	22.4	衣康酸酐	1.25	实施例 1	0.126	-
36	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	1.73	实施例 1	0.173	-
37	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	3.25	实施例 1	0.179	-
38	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	4.90	实施例 1	0.174	-
39	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	1.73	实施例 1	0.179	-
40	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	3.23	实施例 1	0.178	-
41	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	乙酸乙烯酯	4.90	实施例 1	0.174	-
42	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	VDMO	7.96	实施例 1	0.217	-
43	1,4-二噁烷	100	NVP	41.6	马来酸酐	4.07	实施例 1	0.107	-

[0192] 实施例 13-43 的无规共聚物具有以下表 2 给出的表征结果。

[0193] 表 2

[0194]

实施例	Mn (计算)	分子量数据			
		方法	Mn	Mw	多分散度
13	59598	-	-	-	-
14	56805	-	-	-	-
15	53206	-	-	-	-
16	56550	-	-	-	-
17	59227	SEC	39164	58855	1.503
18	112923	-	-	-	-
19	52724	SEC	2784	2990	1.074
20	51964	-	-	-	-
21	52460	SEC	31569	53678	1.7
22	51118	SEC	24271	42598	1.755
23	57208	SEC	57023	79223	1.39
24	54497	SEC	62824	74998	1.194
25	59009	SEC	51707	80416	1.555
26	60178	SEC	48232	77591	1.609
27	112431	-	-	-	-
28	55370	-	-	-	-
29	54630	SEC	62824	74998	1.194
30	26472	-	-	-	-
31	5211	-	-	-	-
32	42187	-	-	-	-
33	9433	-	-	-	-
34	27110	-	-	-	-
35	42025	-	-	-	-
36	56052	SEC	24272	39000	1.6068
37	56039	SEC	23865	40422	1.6938
38	59665	SEC	23977	40888	1.7053
39	54116	SEC	-	-	-
40	56441	SEC	-	-	-
41	59798	SEC	-	-	-
42	51040	SEC	20750	22141	1.067
43	95420	SEC	8562635	13833083	1.6155

[0195] 实施例 44

[0196] 制备接触镜

[0197] 通过混合表 3 所列以下组分制备混合物,用量以重量计。

[0198] 表 3

[0199]

成分	重量%
聚氨基甲酸酯-硅氧烷预聚物	53
TRIS	15
NVP	33
HEMA	5
HEMAVC	1
实施例 12 的无规共聚物	1
N-己醇	15
Vazo-64	0.5
IMVT	150 ppm

[0200] 通过将混合物引入用于前表面的乙基乙烯基醇模具和用于后表面的乙基乙烯基醇模具组成的模具组件,并在 100℃下热固化混合物 2 小时,将所得混合物浇铸成接触镜。从模具中取出所得接触镜,用异丙醇萃取 4 小时,并置于缓冲液中。

[0201] 应该理解,对本文公开的实施方案可作各种修改。因此上面的描述不应视为限制性的,而仅仅作为优选实施方案的示例。例如,上面所述的作为本发明的最佳操作模式而实施的功能仅用于说明目的。在不脱离本发明范围和实质的情况下,本领域技术人员可以实施其它的布置和方法。此外,本领域技术人员在本文所附的特征和优势的范围和精神实质之内可以预期进行其它修改。

[0202] 其它特征与实施方案

[0203] 生物医学装置,其包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述无规共聚物具有至少一个可逆结成断裂链转移 (RAFT) 试剂的硫代羰基硫片段,并且其中亲水单元衍生自选自以下组中的亲水单体:甲基丙烯酸、丙烯酸、甲基丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯、N-乙基吡咯烷酮、N-乙基己内酯、甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、乙二醇二甲基丙烯酸酯及它们的混合物。

[0204] 生物医学装置,其包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述无规共聚物具有至少一个可逆结成断裂链转移 (RAFT) 试剂的硫代羰基硫片段,并且其中疏水单元衍生自选自以下组中的疏水单体:(甲基)丙烯酸烷基酯、N-烷基(甲基)丙烯酰胺、烷基乙烯基碳酸酯、烷基乙烯基氨基甲酸酯、氟烷基(甲基)丙烯酸酯、N-氟烷基(甲基)丙烯酰胺、N-氟烷基乙烯基碳酸酯、N-氟烷基乙烯基氨基甲酸酯、含硅酮(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、碳酸乙烯酯、乙烯基氨基甲酸酯、乙烯酯、苯乙烯类单体、聚氧丙烯(甲基)丙烯酸酯基团及它们的混合物。

[0205] 生物医学装置,其包括混合物的聚合产物,所述混合物包括 (a) 一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述无规共聚物具有至少一个可逆结成断裂链转移 (RAFT) 试剂的硫代羰基硫片段;以及 (b) 形成生物医学装置的共聚单体,其是包含硅酮的单体。

[0206] 生物医学装置,其包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个可逆结链转移(RAFT)试剂的硫代羰基硫片段,并且其中所述混合物还包括选自以下组中的亲水单体:不饱和羧酸、丙烯酰胺、乙烯基内酰胺、聚(亚烷基氧)(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酸、含羟基(甲基)丙烯酸酯、亲水性碳酸乙烯酯、亲水性乙烯基氨基甲酸酯单体、亲水性噁唑酮单体及它们的混合物。

[0207] 生物医学装置,其包括混合物的聚合产物,所述混合物包括一种或多种无规共聚物,所述无规共聚物包括亲水单元和疏水单元,其中所述一种或多种无规共聚物具有至少一个可逆结链转移(RAFT)试剂的硫代羰基硫片段,并且其中所述混合物还包括选自以下组中的亲水单体:甲基丙烯酸、丙烯酸、甲基丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯、N-乙烯基吡咯烷酮、氮-乙烯基己内酯、甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、乙二醇二甲基丙烯酸酯和它们的混合物。