

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03811507.7

[51] Int. Cl.

C08F 290/06 (2006.01)

C08F 230/08 (2006.01)

C08F 220/28 (2006.01)

C08F 259/08 (2006.01)

C08F 255/02 (2006.01)

C08F 283/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 100506867C

[51] Int. Cl. (续)

C08F 283/06 (2006.01)

A61F 2/14 (2006.01)

A61L 27/16 (2006.01)

[22] 申请日 2003.5.21 [21] 申请号 03811507.7

[30] 优先权

[32] 2002.5.21 [33] EP [31] 02011173.8

[86] 国际申请 PCT/AU2003/000611 2003.5.21

[87] 国际公布 WO2003/097711 英 2003.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.19

[73] 专利权人 联邦科学和工业研究组织

地址 澳大利亚澳大利亚首都直辖区

[72] 发明人 G·Y·N·查恩

T·C·胡戈赫斯

[56] 参考文献

US5994133A 1999.11.30

GB2303632A 1997.2.26

US6225367B1 2001.5.1

审查员 鄢来艳

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 刘明海

权利要求书 6 页 说明书 37 页

[54] 发明名称

具有带电单元的聚合物

[57] 摘要

本发明公开了一种由包含带电单元水溶液的聚合反应介质形成的包含一个或多个选自聚硅氧烷, 全氟烷基聚醚 (PFPE), 氟化聚(甲基)丙烯酸酯, 聚(甲基)丙烯酸烷基酯, 聚烯烃和氟化聚烯烃的大单体单元, 和一个或多个带电单元(如阴离子, 阳离子或两性离子单体)的聚合物, 以及该聚合物作为眼内透镜用于植入到角膜中或角膜上的用途。另一方面涉及一种用粘合剂涂覆以上聚合物的方法, 包括将天然或合成聚合物的共反应性表面官能团与存在于(或被引入)含大单体的聚合物的表面上的官能团共价偶联, 随后共价偶联具有至少一个对天然或合成聚合物的反应性基团共反应性的官能团的多官能活化化合物。

1. 一种聚合物,它包含一个或多个全氟烷基聚醚大单体单元,和一个或多个带电单元,并且从含有带电单元水溶液的聚合反应介质制成。

2. 权利要求1的聚合物,其中聚合反应介质进一步包含氟化表面活性剂。

3. 根据权利要求1的聚合物,其中水溶液进一步包含 C_1 - C_{12} 烷醇和 C_1 - C_{12} 氟烷醇之一或两者。

4. 根据权利要求1的聚合物,其中水溶液进一步包含四氟丙醇。

5. 根据权利要求1的聚合物,其中带电单元是两性离子单元。

6. 根据权利要求1的聚合物,其中所述带电单元超过聚合物的12 % w/w。

7. 根据权利要求6的聚合物,其中带电单元是两性离子单元。

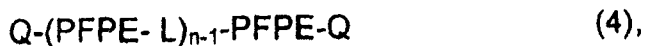
8. 根据权利要求6的聚合物,其中带电单元是聚合物的20 % 至49 % w/w。

9. 根据权利要求1的聚合物,其中所述带电单元超过聚合物的48摩尔 %。

10. 根据权利要求1的聚合物,其中所述带电单元超过聚合物的36摩尔 % 和超过聚合物的12 % w/w。

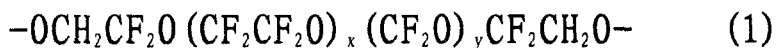
11. 根据权利要求1至10任何一项的聚合物,其中聚合物由全氟烷基聚醚大单体单元的乳液和带电单体前体的水溶液制成,所述前体在聚合反应之后转化成带电单元。

12. 根据权利要求1至10任何一项的聚合物,其中全氟烷基聚醚大单体单元包含



其中Q可相同或不同和是烯属不饱和的可聚合基团;

PFPE是具有结构式(1)的二价残基,



其中 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O}$ 和 CF_2O 单元可在整个链中无规分布或作为嵌段分布,其中x和y可相同或不同,使得全氟烷基聚醚的分子量是242至8000,残基任选地进一步包含 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O}-$ 和/或 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O}-$ 单元;

L是二官能连接基团;

n是至少1;

每个B可相同或不同和是分子量为100至4000的二价嵌段且其中至少一个B是具有以上结构式(1)的全氟烷基聚醚,

T是不可通过自由基聚合但可包含其它官能度的一价端基团;和

M是来自具有分子量为180至6000和包含下式硅氧烷重复单元的二价聚合物或共聚物的残基

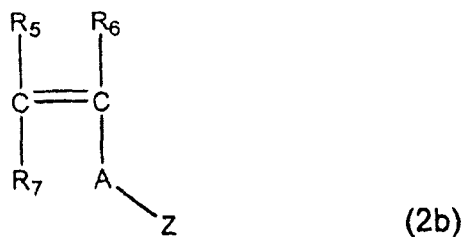


其中 R_1 和 R_1' 可相同或不同和选自氢,烷基,芳基和卤素取代的烷基。

13. 根据权利要求12的聚合物,其中结构式(1)的全氟烷基聚醚的分子量为242-4000。

14. 根据权利要求12的聚合物,其中Q是 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 。

15. 根据权利要求11的聚合物,其中带电单体前体是下式的离子或两性离子单体



其中

(i) 三个变量 R_5 , R_6 和 R_7 中的两个是氢和第三个是氢, 羧基, 羧基甲基或 C_1 - C_4 -烷基, 和A是直接键或羰基, 碳酸根, 酰胺, 酯, 二碳酸酐, 二碳酰亚胺, 脲或氨基甲酸酯官能团; 或

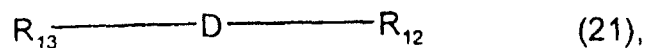
(ii) R_5 和 R_6 与相邻碳原子共同形成5-至7-元环脂族或杂环环和 R_7 是氢, 和A是直接键或羰基, 碳酸根, 酰胺, 酯, 二碳酸酐, 二碳酰亚胺, 脲或氨基甲酸酯官能团; 或

(iii) R_5 和 R_6 分别为氢, R_7 和A与相邻碳原子共同形成5-至7-元环脂族或杂环环; 或

(iv) R_5 和 R_7 分别为氢, R_6 和A与相邻碳原子共同形成5-至7-元环脂族或杂环环; 和

Z是包含阴离子基团或阳离子基团或分别一个阴离子和一个阳离子基团的脂族, 环脂族或杂环部分; 或是其前体。

16. 根据权利要求1至10任何一项的聚合物, 其上键接有下式的多官能活化化合物



其中

D是未取代的或被一个或多个羧基或羧基衍生物基团取代的二价有机基团;

R_{12} 是羧基衍生物基团; 和

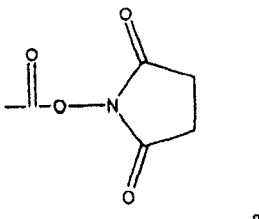
R_{13} 是选自羧基, 羧基衍生物, 异氰酸根合, 异硫氰酸根合和环氧基团的其它反应性基团。

17. 权利要求16的聚合物, 其中D是任选地支化的 C_1 - C_{12} -亚烷基; 聚乙二醇的基团; 聚乙烯醇的基团; 或超支化聚酯树脂的基团。

18. 根据权利要求17的聚合物, 其中D是聚乙二醇的基团。

19. 权利要求16的聚合物, 其中 R_{12} 和 R_{13} 分别为活化酯基团。

20. 权利要求16的聚合物, 其中D是聚乙二醇, R_{12} 和 R_{13} 是



21. 根据权利要求1至10任何一项的聚合物, 其上键接一个或多个多官能活化化合物, 所述化合物是被琥珀酰亚胺基丙酸酯, 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯或琥珀酰亚胺基琥珀酰亚胺二取代的聚乙二醇。

22. 根据权利要求1至10任何一项的聚合物, 进一步包含交联共聚单体或共价键合到聚合物主链或侧基上的交联剂。

23. 权利要求22的聚合物, 其中交联剂通过八氟-1, 6-己烷二醇与甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯或甲基丙烯酰氯和三乙基胺反应而形成。

24. 权利要求16的聚合物, 进一步包含交联共聚单体或共价键合到聚合物主链或侧基上的交联剂。

25. 一种用粘合剂涂覆根据权利要求1至10或22任何一项的聚合物的方法, 包括步骤

(a) 如果聚合物在其表面上不具有表面官能团, 提供在其表面上具有表面官能团的基材,

(b) 将表面官能团共价偶联至包含共反应基团的天然或合成聚合物, 和

(c) 共价偶联具有至少一个对天然或合成聚合物的反应性基团有共反应性的官能团和具有以下结构式的多官能活化化合物:



其中

D是未取代的或被一个或多个羧基或羧基衍生物基团取代的二价有

机基团;

R_{12} 是羧基衍生物基团;和

R_{13} 是选自羧基,羧基衍生物,异氰酸根合,异硫氰酸根合和环氧基团的其它反应性基团。

26. 一种用粘合剂涂覆根据权利要求1至10或22任何一项的聚合物的方法,包括步骤

(a) 如果聚合物在其表面上不具有表面官能团,提供在其表面上具有表面官能团的基材,和

(b) 共价偶联具有至少一个对表面官能团有共反应性的官能团和具有以下具有结构式的多官能活化化合物:



其中

D是未取代的或被一个或多个羧基或羧基衍生物基团取代的二价有机基团;

R_{12} 是羧基衍生物基团;和

R_{13} 是选自羧基,羧基衍生物,异氰酸根合,异硫氰酸根合和环氧基团的其它反应性基团。

27. 根据权利要求25或26的方法,其中聚合物是角膜嵌体,角膜高嵌体或微透镜。

28. 一种由权利要求25的方法形成的生物医学装置。

29. 一种由权利要求26的方法形成的生物医学装置。

30. 根据权利要求28或29的生物医学装置,它是眼科装置。

31. 根据权利要求28或29的生物医学装置,它是接触透镜,眼内透镜,角膜嵌体,角膜高嵌体,或人造角膜。

32. 根据权利要求28或29的生物医学装置,它具有未反应的官能团,所述装置被脱水至无水态。

33. 根据权利要求28或29的生物医学装置,其中聚合物包含至少一

种两性离子前体。

34. 一种将装置引入角膜的方法, 包括提供根据权利要求32的生物医学装置, 通过将它浸入水溶液或纯水中而水合该装置并随后将该装置与角膜接触。

35. 根据权利要求34的方法, 其中角膜已通过去除上皮细胞层而事先准备用于连接。

36. 根据权利要求1至10任何一项的聚合物作为用于植入到角膜中或角膜上的眼内透镜的用途。

具有带电单元的聚合物

本发明涉及生物相容聚合物。它尤其但不仅用作利用粘合剂固定到组织上的备用生物医学装置。尤其是,该聚合物适用于形成可在环境条件下粘接到角膜基础膜或角膜基质组织上的备用角膜高嵌体或嵌体。

在许多场合中,尤其在生物材料和医学领域中需要将生物材料和其它材料或装置粘附到组织上。组织被定义为活着或死亡的身体的任何部分。可被直接粘接到组织上并获得足够的界面键接强度的生物医学装置是有吸引力的,因为它可排除对手术方法如缝合的需求。有用的场合包括药物传输装置至表皮上的粘附,用于外科的抗粘附性隔绝层的胶接和合成高嵌体或嵌体至角膜上的粘附。常规手术粘合剂通常不适用于宽范围的粘附场合。目前氰基丙烯酸酯和纤维蛋白胶临床上用作软组织粘合剂。但固化粘合剂的脆性,其生物降解产物的可能毒性和对固化时间控制的缺乏是氰基丙烯酸酯的主要缺陷。

另外,已有技术已经公开了各种不同的用于将装置粘接到组织上的方法。例如,U.S. 专利No. 5, 354, 336描述了一种用于将微透镜密封到角膜表面上的方法,包括将微透镜放在合适的位置上,将可聚合胶原组合物施用到微透镜和角膜表面上以形成在微透镜和角膜表面之上的胶原涂层并在引发剂的存在下聚合该涂层,这样将微透镜密封到角膜表面上。但所述胶尚未表现得令人满意,这主要因为苛刻的使用问题。例如,外科医生必须在使用之前即刻混合胶组分。一旦已进行预混,只有有限的时间可用于使用该胶,这取决于该胶的特定固化时间;这对外科医生产生时间压力。在将微透镜附着到角膜上之后,必须小心去除过多的胶,否则胶残余物会抑制生物组织的正常功能。已知胶的其它缺点是,例如,机械稳定性和粘合剂持续时间不足。

US专利号6, 225, 367中讨论了非多孔或尤其多孔形式的包含一个或多个全氟烷基聚醚单元和一个或多个不同带电单元的聚合物。这些聚合

物据说具有改进的可润湿性和细胞生长能力。

已经发现,位于眼基质中或上的聚合物当它们多孔(如,约100 nm的孔)时较少影响其环境的生物过程-参见例如专利申请W0 95/13764的公开内容。据信多孔聚合物允许营养物,包括氧的流动,或至少减少抑制这些营养物的流动。据信不同的营养物可流向和离开眼睛的外表面。这些营养物质流动对于减少影响眼睛的生物过程是重要的。但与这些多孔材料有关的缺点是它们倾向在其孔内聚集沉积物(在现场时)。为了抵消该缺点,已经发现,在形成聚合物时包含带电单体基团(如两性离子基团)能明显减少孔中的沉积物,因此减少该材料现场时的浊度。US专利号6,225,367描述了一种聚合物,其中两性离子单体优选为最终可聚合组合物的3至10% (w/w)。用于角膜高嵌体的聚合物必须还支持沿其表面上的细胞生长,这种特性称作"细胞生长能力"。这尤其对于眼内场合以及其它生物场合是重要的。

已经发现,实际上,带电单体和憎水单体(如PFPE单体)之间不好的混溶性限制了被引入聚合物中的带电、或两性离子的单体的比例。在US专利号6,225,367中讨论的方法例举了两性离子含量低于约12% (w/w)的聚合物,其中两性离子单体单元处于甲醇(是用于两性离子的典型溶剂,50% w/w)中需要两性离子单元与用于形成(即,聚合)聚合物的PFPE单体单元形成稳定的乳液。最佳聚合物性能(细胞生长能力和透明度保持)通常要求两性离子单体含量低于10%。但这些聚合物的缺点是在其形成之后需要漫长的、复杂的和费时的过程用于水合该聚合物。聚合物水合对于生物场合是重要的。如在US专利号6,225,367中的描述,该聚合物必须通过一系列溶剂逐渐水合,其中水相对于乙醇的分数稳定地增加。这在临床上困难或不切实际。

本说明书中的任何已有技术没有,也不应被视为认识到或以任何形式提示到该已有技术在澳大利亚或任何其它国家构成普通常识的一部分。

可以理解,该说明书和权利要求书中所用的术语"包含"或其语法上的变型相当于术语"包括"且不被认为排除其它成分或特点的存在。

现已惊人地发现, 生物医学装置, 尤其是包含合适的生物相容本体材料的角膜高嵌体和嵌体可被适宜地连接到活性组织上, 只要它们包含具有较高两性离子含量的多孔聚合物。另外, 较容易固定就位的角膜高嵌体和嵌体可由其上共价连接有某些反应性基团的那些聚合物制成。

根据本发明的一种形式, 提供了一种包含一个或多个大单体单元和一个或多个带电单元的聚合物, 所述带电单元超过聚合物的12% (w/w)。优选, 带电单元是两性离子单元。

在本发明的另一形式中, 提供了一种包含一个或多个大单体单元和一个或多个带电单元的聚合物, 所述聚合物已由在水溶液中包含带电单元的乳液聚合。

带电单元在聚合物中的比例可适宜地以重量/重量为基础测定, 如上所给出。这基于最终聚合物产物中的单体单元。在其它情况下, 摩尔%可用于确定带电单元的比例。在本发明聚合物的一个实施方案中, 带电单元是聚合物的至少48摩尔%, 与重量百分数无关。在另一实施方案中, 带电单元是至少36摩尔%和至少12% (w/w)。

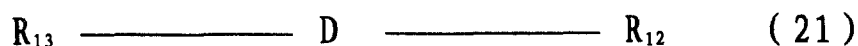
优选, 大单体单元是以下描述的那些中的一种或混合物。更优选, 大单体选自聚硅氧烷, 全氟烷基聚醚 (PFPE), 氟化聚(甲基)丙烯酸酯, 聚(甲基)丙烯酸烷基酯, 聚烯烃和氟化聚烯烃, 更优选全氟烷基聚醚 (PFPE)。

在本发明的另一形式中, 提供了一种用粘合剂涂覆本发明聚合物的方法, 包括步骤

(a) 如果聚合物在其表面上不具有官能团, 提供在其表面上具有表面官能团的聚合物,

(b) 将该聚合物的表面官能团与包含共反应基团的天然或合成聚合物共价偶联, 和

(c) 共价偶联具有至少一个官能团, 和具有以下结构式的多官能活性化合物, 所述官能团与天然或合成聚合物的共反应基团是共反应性的:



其中D是二价有机基团,是未取代的或被一个或多个羧基或羧基衍生物基团取代;

R_{12} 是羧基衍生物基团;和

R_{13} 是其它的反应性基团,选自羧基,羧基衍生物,异氰酸根合,异硫氰酸根合和环氧基团。

在另一优选的实施方案中,提供了一种具有包含上述聚合物的表面和包含共价连接到该表面至少一部分上的羧基衍生物基团的涂层的生物医学装置。

已经发现,具有超过60%的高平衡水含量的聚合物(例如,由具有高孔原(porogen)含量的乳液形成的聚合物)与具有低EWC(约25%)的那些相比在机械上软弱。根据猜测(不愿局限于任何特殊理论或作用模式),强度下降是由于水含量的增加。结果,在本发明的优选实施方案中,加入交联剂以增加聚合物的交联和因此增加强度。

本发明因此在一个方面涉及一种生物医学装置,包括

- (a)生物相容的有机本体材料(bulk material)和
- (b)包含共价连接到至少一部分本体表面上的羧基衍生物基团的涂层。

在本发明的一个实施方案中,提供了一种包含聚合物如生物相容的有机本体材料的生物医学装置,它具有在其表面上的官能团,和将该装置的表面上的该官能团与包含对该表面官能团共反应性的基团的天然或合成聚合物共价偶联,并共价偶联包含至少一个羧基衍生物基团和至少一个对所述天然或合成聚合物的共反应基团共反应性的附加官能团的多官能活化化合物。

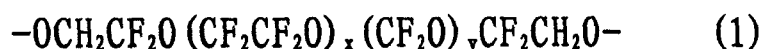
可用作本体材料的另一优选组的聚合物是本身不亲水的常规用于制造生物医学装置,如接触透镜,眼内透镜或人造角膜的那些。这些材料是熟练技术人员已知的和可包含例如聚硅氧烷,全氟聚醚,氟化聚(甲基丙烯酸酯或相当的如衍生自其它可聚合羧酸的氟化聚合物,聚(甲基)丙烯酸烷基酯或相当的衍生自其它可聚合羧酸的烷基酯聚合物,或氟化聚

烯烃,如氟化乙烯丙烯,或四氟乙烯,优选与特定间二氧杂环戊烯,如全氟-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯相结合。合适的本体材料的例子是如 Lotrafilcon A, Neoficon, Pasificon, Telefocon, Fluorsilfocon, Pafluficon, Silafocon, Elastofilcon, Fluoroficon或Teflon AF材料,如Teflon AF 1600或Teflon AF 2400,它们是约63至73 mol %全氟-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯和约37至27 mol %四氟乙烯,或约80至90 mol %全氟-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯和约20至10 mol %四氟乙烯的共聚物。

另一组优选的生物相容聚合物是本身亲水的常用于制造生物医学装置,如接触透镜的那些,因为亲水基团,如羧基,氨基甲酰基,硫酸盐,磺酸盐,磷酸盐,胺,铵或羟基基团本身存在于这些材料中。这些材料是熟练技术人员已知的和包含例如聚丙烯酸羟乙基酯,聚甲基丙烯酸羟乙基酯(HEMA),聚乙烯基吡咯烷酮(PVP),聚丙烯酸,聚甲基丙烯酸,聚丙烯酰胺,聚-N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA),聚乙烯醇,例如来自丙烯酸羟乙基酯,甲基丙烯酸羟乙基酯,N-乙烯基吡咯烷酮,丙烯酸,甲基丙烯酸,丙烯酰胺,N,N-二甲基丙烯酰胺,乙醇醇,乙酸乙烯酯和类似物的两种或多种单体的共聚物,聚亚烷基二醇如聚乙二醇,聚丙二醇或聚乙二醇/聚丙二醇嵌段共聚物。典型例子是如 Polymacon, Teficon, Methafilcon, Deltafilcon, Bofilcon, Phemfilcon, Ocufilecon, Focofilcon, Etafilecon, Hefilcon, Vifilcon, Tetrafilecon, Perfilecon, Droxifilcon, Dimefilecon, Isofilecon, Mafilcon, Nelfilcon或Atlafilecon。

甚至更优选的本体材料是,例如描述于WO 97/35906或在WO 00/15686的具有改进的可润湿性和细胞生长能力的多孔聚合物。特别优选的聚合物包含一个或多个全氟烷基聚醚(PFPE)单元和一个或多个带电单元,后者选自两性离子单元以及阴离子和阳离子单元的混合物。

优选的PFPE单元具有结构式



其中 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O}$ 和 CF_2O 单元可在整个链中无规分布或作为嵌段分布且其中x和y可相同或不同使得全氟化聚醚的分子量是 242至8000,优选

242至4000。优选，结构式(1)中的x是 0至20，更优选 8至12，和y是 0至25，更优选 10至14。甚至更优选的是，结构式(1)中的x和y都不同于零使得x是 1至20，更优选 8至12，和y是 1至25，更优选 10至14。市售PFPE二醇通常包含少量 $-(CF_2)_nO-$ 单元(其中n=3或4)。这对于本发明不是重要的，而且在本发明范围内包括这些大单体。

在尤其优选的实施方案中，PFPE大单体被可聚合基团(通过增加交联向聚合物提供附加强度)封端。一种合适的封端物是甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯，可通过描述于Chaouk H. 等人, J. Appl. Polym. Sci., 2001, 80, 1756的方法加入。

优选的本体材料的带电单元是离子或两性离子单元，例如具有以下结构式的那些



其中

(i) 三个变量 R_5 , R_6 和 R_7 中的两个是氢和第三个是氢, 羧基, 羧基甲基或 C_1-C_4 -烷基; 或

(ii) R_5 和 R_6 与相邻碳原子共同形成5-至7-元环脂族或杂环环和 R_7 是氢; 或

(iii) R_5 和 R_6 分别为氢且 R_7 和A与相邻碳原子共同形成5-至7-元环脂族或杂环环; 或

(iv) R_5 和 R_7 分别为氢且 R_6 和A与相邻碳原子共同形成5-至7-元环脂族或杂环环;

A是直接键或羰基, 碳酸根, 酰胺, 酯, 二碳酸酐, 二碳酰亚胺, 脲或氨基甲酸乙酯官能团; 和

Z是包含阴离子基团或阳离子基团或分别一个阴离子和一个阳离子基团的脂族, 环脂族或杂环部分。

具有结构式(2)的优选的单元对应于结构式



其中A是直接键或上述官能团, 优选羰基, 酯或酰胺官能团和更优选酯基团-C(=O)-O-。

部分Z的合适的阴离子基团是, 例如, $-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{OSO}_3^-$, $-\text{OPo}_3\text{H}^-$, $-\text{OPo}_2^-\text{OR}_{11}$ 或二价 $-\text{O}-\text{PO}_2^--\text{O}-$, 其中 R_{11} 是, 例如, C_1-C_{12} -烷基, 优选 C_2-C_8 -烷基和尤其是 C_3-C_6 -烷基; 优选基团 $-\text{SO}_3^-$, $-\text{OPo}_2^-\text{OR}_{11}$ 或二价基团 $-\text{O}-\text{PO}_2^--\text{O}-$, 其中 R_{11} 定义如上; 和尤其是基团 $-\text{SO}_3^-$ 。

部分Z的合适的阳离子基团是例如基团 $-\text{NRR}'\text{R}''^+$ 或二价基团 $-\text{NRR}'^+-$, 其中R, R'和R''可相同或不同和分别独立地是, 例如, 氢或 C_1-C_{24} -烷基, 优选氢或 C_1-C_4 -烷基和最优选分别是甲基或乙基。两个或多个R基团可共同形成碳环或杂环。单键或双键可存在于氮和一个或多个R基团之间。

优选的部分Z是阳离子的, 其中Z包含上述阳离子基团之一。另一组优选的部分Z是阴离子的, 其中Z包含上述阴离子基团之一。Z更优选是分别包含上述阴离子和阳离子基团之一的两性离子部分。

部分Z是例如未氟化或氟化 C_2-C_{30} -烷基, 优选未氟化 C_2-C_{12} -烷基, 和更优选未氟化 C_3-C_8 -烷基, 它们在每种情况下未被中断或被-O-中断且被一个或两个上述阴离子和阳离子基团取代和/或中断。Z优选为 C_2-C_{12} -烷基和甚至更优选 C_3-C_8 -烷基, 它们被分别上述阴离子和阳离子基团之一取代和/或中断。

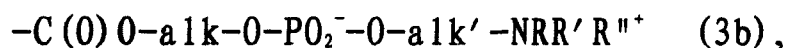
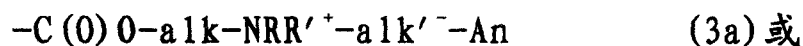
Z作为环脂族或杂环部分是, 例如, 下式基团



其中 (a1k) 是 C_1-C_{12} -亚烷基, 优选 C_1-C_4 -亚烷基, s 是 0 或 1, t 是 0 或优选 1, R_9 是例如 -O- 或 -NH-, 和 R_{10} 是在每种情况下被一个或两个上述阴离子和阳离子基团取代和/或中断的 5-至 7-元环脂族或杂环环, 优选 5-或 6-元杂环环。Z 优选为具有结构式 (3) 的两性离子部分, 其中 (a1k) 和 t 具有以上给出的含义和 R_9 是包含二价基团 -NRR'⁺- 和上述阴离子基团之一, 优选羧基基团的杂环 5-或 6-元环。

优选的带电单元是具有结构式 (2a) 的两性离子单元, 其中 A 是羰基, 酯或酰胺基团, Z 是被 -NRR' R''⁺, -COO⁻, -SO₃⁻, -OSO₃⁻, -OPO₂⁻OR₁₁ 或 -OP₃H⁻ 取代和/或被基团 -NRR'⁺ 或 -O-PO₂⁻-O- 中断的 C_2-C_{12} -烷基, R, R' 和 R'' 相互独立地是氢或 C_1-C_{12} -烷基和 R_{11} 是 C_1-C_{12} -烷基, 前提是 Z 包含分别一个阴离子和一个阳离子基团。

优选的两性离子单元对应于以上结构式 (2a), 其中 -A-Z 是下式基团



其中 R, R' 和 R'' 可相同或不同和相互独立地是氢或 C_1-C_{12} -烷基, 优选 C_1-C_4 -烷基和更优选甲基或乙基; a1k 和 a1k' 可相同或不同和相互独立地是 C_1-C_{12} -亚烷基, 优选 C_1-C_8 -亚烷基, 更优选 C_1-C_6 -亚烷基和最优选 C_1-C_4 -亚烷基; 和 An⁻ 是阴离子基团 -COO⁻, -SO₃⁻, -OSO₃⁻, -OPO₂⁻OR₁₁ 或 -OP₃H⁻, 优选 -COO⁻, -OPO₂⁻OR₁₁ 或 -SO₃⁻, 更优选 -OPO₂⁻OR₁₁ 或 -SO₃⁻ 和最优选 -SO₃⁻, 其中 R_{11} 是 C_1-C_{12} -烷基, 优选 C_2-C_8 -烷基或尤其是 C_3-C_6 -烷基。

甚至更优选的两性离子单元对应于以上结构式 (3a), 其中以上给出的含义和优选内容适用于其中所含的变量。

在本发明进一步的实施方案中, 构成本体材料的聚合物包含例如, 分别具有结构式 (2a) 的阴离子和阳离子单元的混合物, 其中以上给出的含义和优选内容适用于 A 和 Z, 前提是阴离子单元 Z 包含以上给出的阴离子基团之一, 和阳离子单元包含以上给出的阳离子基团之一。

优选的本体材料可例如, 通过共聚合一种或多种包含至少一个 PFPE 单元的大单体和至少一种两性离子单体或其前体, 和, 如果已经使用两性离子单体前体的话, 将该前体单元在共聚反应之后转化成带电单元而

得到。

具有至少一个全氟聚醚单元的优选的大单体包括,但不限于,具有以下规定的结构式(4), (5)和(6)的那些:



其中在这些结构式中:

Q可相同或不同和是可聚合基团,

PFPE是具有如上所定义的结构式(1)的二价残基,

L是二官能连接基团;

n是至少1;

每个B可相同或不同和是分子量 100至4000的二官能嵌段和其中至少一个B是具有结构式(1)的全氟化聚醚;

T是不可通过自由基聚合但可包含其它官能度的一价端基团;和

M是来自具有分子量优选 180至6000和下述端官能度的包含结构式(7)硅氧烷重复单元的二官能聚合物或共聚物的残基,



其中 R_1 和 R_1' 可相同或不同和选自氢,烷基,芳基和卤素取代的烷基和尤其是 C_1 - C_8 -烷基,苯基和 C_1 - C_8 -卤代烷基。 R_1 和 R_1' 优选为甲基。

分别在以上结构式(4), (5)和(6)中,以下定义适用:

优选的是, n 是 1 至 5, 更优选 n 是 1 至 3。其中 n 是 1 的大单体是尤其优选的。

Q 是优选包含可进入自由基聚合反应的烯属不饱和部分的可聚合基团。优选 Q 是下式基团



其中 P_1 是自由基可聚合基团;

Y 是 $-\text{CONHCOO}-$, $-\text{CONHCONH}-$, $-\text{OCONHCO}-$, $-\text{NHCONHCO}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NHCoo}-$ 或 $-\text{OCONH}-$;

m 和 p , 相互独立地, 是 0 或 1;

R_2 是具有最高 20 个碳原子的有机化合物的二价基团; 和

X_1 是, 例如, 直接键或基团 $-\text{NHCoo}-$ 或 $-\text{CO}-$ 。

自由基可聚合基团 P_1 是, 例如, 具有最高 20 个碳原子的链烯基, 链烯基芳基或链烯基亚芳基烷基。链烯基的例子是乙烯基, 烯丙基, 1-丙烯-2-基, 1-丁烯-2-, -3-和-4-基, 2-丁烯-3-基, 和戊烯基, 己烯基, 辛烯基, 癸烯基和十一烯基的异构体。链烯基芳基的例子是乙烯基苯基, 乙烯基萘基或烯丙基苯基。链烯基亚芳基烷基的例子是邻-, 间-, 或对-乙烯基苄基。

P_1 优选为具有最高 12 个碳原子的链烯基或链烯基芳基, 尤其优选具有最高 8 个碳原子的链烯基, 尤其是具有最高 4 个碳原子的链烯基。

Y 优选为 $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{NHCoo}-$, $-\text{OCONH}-$, $\text{NHCoo}-$ 或 $-\text{CONH}-$, 尤其优选 $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $\text{NHCoo}-$ 或 $-\text{CONH}-$, 和尤其是, $-\text{COO}-$ 或 $-\text{CONH}-$ 。

X_1 优选为 $-\text{NHCoo}-$ 。

在一个优选实施方案中, 指数 m 和 p 不同时是零。

R_2 优选为亚烷基, 亚芳基, 具有 6 至 20 个碳原子的饱和二价环脂族基团, 亚芳基亚烷基, 亚烷基亚芳基, 亚烷基亚芳基亚烷基或亚芳基亚烷基亚芳基。

优选, R_2 是具有最高 12 个碳原子的二价基团, 尤其优选具有最高 8 个碳原子的二价基团。在一个优选实施方案中, R_2 另外是具有最高 12 个碳原

子的亚烷基或亚芳基。 R_2 的尤其优选的实施方案是低级亚烷基,尤其是具有最高4个碳原子的低级亚烷基。

尤其优选的是,Q选自丙烯酰基,甲基丙烯酰基,苯乙烯基,丙烯酰氨基,丙烯酰氨基烷基,丙烯酰基氧基烷基氨基羰基或任何取代的其衍生物。最优选Q是具有结构式(8)的化合物,其中 P_1 是最高4个碳原子的链烯基,Y是 $-COO-$, R_2 是2至4个碳原子的亚烷基, X_1 是 $--NHC(=O)-$,m和p分别为1,和是尤其是基团 $CH_2=C(CH_3)-C(=O)O-(CH_2)_2-NH-C(=O)-$ 。该封端据信有助于制备用以形成该聚合物的乳液。

以上给出的基团Y和 X_1 要这样理解:在Y的情况下,左键涉及基团 P_1 和右键涉及基团 (R_2-X_1) 或PFPE,和在 X_1 的情况下,左键涉及 R_2 和右键涉及PFPE。

连接基团L可以是能够与羟基反应的任何二官能部分的二价残基。L的合适的前体是, α,ω -二环氧化物, α,ω -二异氰酸酯, α,ω -二异硫氰酸酯, α,ω -二酰卤, α,ω -二硫代酰卤, α,ω -二羧酸, α,ω -二硫代羧酸, α,ω -二酸酐, α,ω -二硫代异氰酸酯, α,ω -二内酯, α,ω -二烷基酯, α,ω -二卤化物, α,ω -二烷基醚, α,ω -二羟基甲基酰胺。优选的是,连接基团是二异氰酸酯的二价残基 $-C(=O)-NH-R_3-NH-C(=O)-$ 或二硫代异氰酸酯的相应的残基,其中 R_3 是具有最高20个碳原子的二价有机基团。

二价基团 R_3 是,例如,具有最高20个碳原子的亚烷基,亚芳基,亚烷基亚芳基,亚芳基亚烷基或亚芳基亚烷基亚芳基,具有6至20个碳原子的饱和二价环脂族基团或具有7至20个碳原子的亚环烷基亚烷基亚环烷基。

在一个优选实施方案中, R_3 是具有最高14个碳原子的亚烷基,亚芳基,亚烷基亚芳基,亚芳基亚烷基或亚芳基亚烷基亚芳基或具有6至14个碳原子的饱和二价环脂族基团。在尤其优选的实施方案, R_3 是具有最高12个碳原子的亚烷基或亚芳基或具有6至14个碳原子的饱和二价环脂族基团。

在一个优选实施方案中, R_3 是具有最高10个碳原子的亚烷基或亚芳基或具有6至10个碳原子的饱和二价环脂族基团。

在尤其优选的含义中, R_3 是衍生自二异氰酸酯, 例如己烷1, 6-二异氰酸酯, 2, 2, 4-三甲基己烷1, 6-二异氰酸酯, 四亚甲基二异氰酸酯, 亚苯基1, 4-二异氰酸酯, 甲苯2, 4-二异氰酸酯, 甲苯2, 6-二异氰酸酯, m-或p-四甲基二甲苯二异氰酸酯, 异佛尔酮二异氰酸酯或环己烷1, 4-二异氰酸酯的基团。

芳基是未取代的或优选被低级烷基或低级烷氧基取代的碳环芳族基团。例子是苯基, 甲苯基, 二甲苯基, 甲氧基苯基, 叔丁氧基苯基, 萘基和菲基。

亚芳基优选为未取代的或被低级烷基或低级烷氧基取代的亚苯基或亚萘基, 尤其是1, 3-亚苯基, 1, 4-亚苯基或甲基-1, 4-亚苯基, 1, 5-亚萘基或1, 8-亚萘基。

饱和二价环脂族基团优选为亚环烷基, 例如亚环己基或亚环己基(低级亚烷基), 例如亚环己基亚甲基, 它们是未取代的或被一个或多个低级烷基基团, 例如甲基基团取代, 例如三甲基亚环己基亚甲基, 例如二价异佛尔酮基团。

就本发明而言, 除非另有所指, 有关基团和化合物的术语"低级"尤其表示具有最高8个碳原子, 优选具有最高4个碳原子的基团或化合物。

低级烷基尤其是具有最高8个碳原子, 优选最高4个碳原子, 和是例如甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 叔-丁基, 戊基, 己基或异己基。

亚烷基具有最高12个碳原子和可以是直链或支化的。合适的例子是亚癸基, 亚辛基, 亚己基, 亚戊基, 亚丁基, 亚丙基, 亚乙基, 亚甲基, 2-亚丙基, 2-亚丁基, 3-亚戊基, 和类似物。

低级亚烷基是具有最高8个碳原子, 尤其优选最高4个碳原子的亚烷基。低级亚烷基的尤其优选的含义是亚丙基, 亚乙基和亚甲基。

亚烷基亚芳基或亚芳基亚烷基中的亚芳基单元优选为未取代的或被低级烷基或低级烷氧基取代的亚苯基, 和其中的亚烷基单元优选为低级亚烷基, 如亚甲基或亚乙基, 尤其是亚甲基。这些基团因此优选是亚苯基亚甲基或亚甲基亚苯基。

低级烷氧基尤其是具有最高8个碳原子, 优选最高4个碳原子, 和是,

例如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 丁氧基, 叔-丁氧基或己基氧基。

亚芳基亚烷基亚芳基优选为在亚烷基单元中具有最高8, 尤其是最高4个碳原子的亚苯基(低级亚烷基)亚苯基, 例如亚苯基亚乙基亚苯基或亚苯基亚甲基亚苯基。

由其衍生出二价残基L的优选的二异氰酸酯的一些例子包括三甲基六亚甲基二异氰酸酯(TMMDI), 异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI), 亚甲基二苯基二异氰酸酯(MDI)和1, 6-六亚甲基二异氰酸酯(HMDI)。

嵌段B可以是单体, 低聚物或聚合物。每个嵌段B的分子量和化学组成可以是相同或不同, 前提是它们落入以上规定的分子量范围内。嵌段B可以是憎水或亲水的, 前提是至少一个嵌段具有结构式(1)。其它合适的嵌段B可衍生自聚(氧化烯)。如果一个或多个嵌段B是亲水的, 这些嵌段尤其优选衍生自聚(氧化烯), 更优选聚(低级氧化烯), 最优选聚乙二醇。最优选的是, B嵌段选自具有结构式(1)的嵌段和聚(氧化烯), 前提是至少一个嵌段具有结构式(1)。在本发明两个非常优选的实施方案中, 在具有结构式(5)的大单体中有两种B嵌段, 它们都具有结构式(1), 或其中之一具有结构式(1)而另一个则衍生自聚(氧化烯), 优选聚(低级氧化烯), 最优选聚乙二醇。在定义B嵌段时的"衍生自聚(氧化烯)"是指, 这种B嵌段不同于聚(氧化烯)之处在于, 两个端氢已从这些聚(氧化烯)上被夺取。为了加以例证, B如果衍生自聚乙二醇则表示 $-(OCH_2CH_2)_aO-$, 其中a是表示重复亚乙基氧基基团的数目的指数。

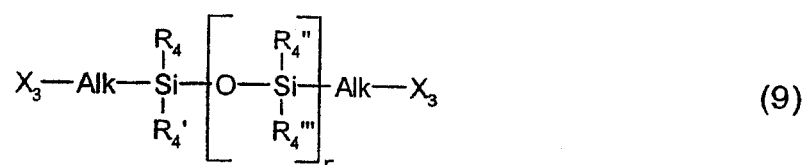
端基团T是不可通过自由基聚合但可包含其它官能度的一价端基团。优选的端基团是氢, 烷基, 取代的烷基, 芳基或取代的芳基。更优选的基团T是氢, 低级烷基和苯基。

Q或T的合适取代基可选自: 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 卤代, 卤代烷基, 卤代链烯基, 卤代炔基, 卤代芳基, 羟基, 烷氧基, 链烯基氧基, 芳基氧基, 卤代烷氧基, 卤代链烯基氧基, 卤代芳基氧基, 氨基, 烷基氨基, 链烯基氨基, 炔基氨基, 芳基氨基, 酰基, 芳酰基, 链烯基酰基, 芳基酰基, 酰基氨基, 烷基磺酰基氧基, 芳基亚磺基氧基, 杂环基, 杂环基氧基, 杂环基氨基, 卤代杂环基, 烷氧基羰基, 烷基硫代, 烷基磺酰基, 芳基硫代, 芳基磺

酰基,氨基磺酰基,二烷基氨基和二烷基磺酰基,它们具有最高10个碳原子。

从中衍生出M的二官能聚合物在每端包含独立地选择的端官能度,它们与连接基团L的前体反应以形成共价键。优选的端官能度是羟基或氨基。这些官能度可利用亚烷基基团或其它非反应性间隔基连接到M中的硅氧烷单元上。优选的端部分是羟基烷基,羟基烷氧基烷基和烷基氨基。尤其优选的羟基烷基是羟基丙基和羟基丁基;尤其优选的羟基烷氧基烷基是羟基乙氧基乙基和羟基乙氧基丙基。优选的 R_1 和 R_1' 基团是甲基。

以上规定的结构式(6)中的优选M残基具有结构式



其中 r 是整数5至100;Alk是未被中断或被氧中断的具有最高20个碳原子的亚烷基;基团 R_4 , R_4' , R_4'' 和 R_4''' ,相互独立地,是烷基,芳基或卤素取代的烷基;和 X_3 是 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

在优选的含义中, r 是整数5至70,尤其优选8至50,尤其是10至28。

在优选的含义中,基团 R_4 , R_4' , R_4'' 和 R_4''' 是,相互独立地,具有最高8个碳原子的低级烷基,尤其优选具有最高4个碳原子的低级烷基,尤其具有最高2个碳原子的低级烷基。在进一步尤其优选的实施方案中, R_4 , R_4' , R_4'' 和 R_4''' 分别为甲基。

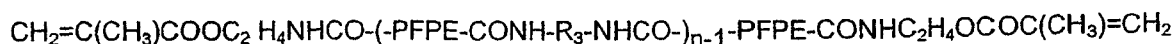
被氧中断的亚烷基优选为在两个低级亚烷基部分中分别具有最高6个碳的低级亚烷基-氧基-低级亚烷基,更优选在两个低级亚烷基部分中分别具有最高4个碳的低级亚烷基-氧基-低级亚烷基,例子是亚乙基-氧基-亚乙基或亚乙基-氧基-亚丙基。

卤素取代的烷基优选为被一个或多个,尤其最高三个,卤素如氟,氯或溴取代的低级烷基,例子是三氟甲基,氯甲基,七氟丁基或溴乙基。

优选的大单体具有结构式(4),其中n是 2至5,L是二异氰酸酯的二价残基 $-C(O)-NH-R_3-NH-C(O)-$,其中 R_3 是具有最高14个碳原子的亚烷基,亚芳基,亚烷基亚芳基,亚芳基亚烷基或亚芳基亚烷基亚芳基或具有6至14个碳原子的饱和二价环脂族基团,和Q是具有结构式(8)的化合物,其中 P_1 是2至4个碳原子的链烯基,Y是 $-COO-$, R_2 是1至4个碳原子的亚烷基, X_1 是 $-NHCO-$ 且m和p分别为1。

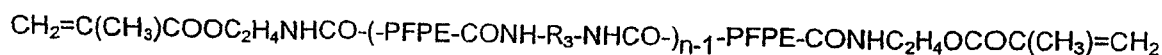
具有结构式(4)的优选的大单体是其中n是 2至5,L是衍生自三甲基六亚甲基二异氰酸酯(TMMDI)的二价残基和Q是衍生自甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯的残基。

本发明的优选的实施方案涉及具有结构式(10a)的大单体:



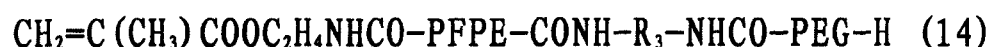
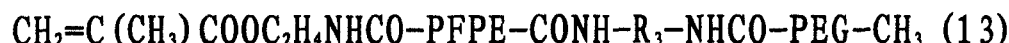
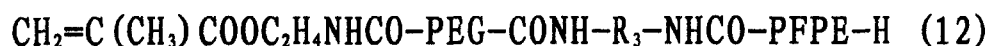
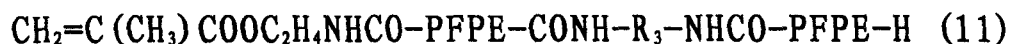
其中PFPE是具有本文所定义的结构式(1)的全氟化聚醚,其中x是 8至10和y是 10至14, $n>1$,和 R_3 是具有最高12个碳原子的亚烷基或亚芳基或具有6至14个碳原子的饱和二价环脂族基团。

在本发明的优选实施方案中,提供了一种结构式(10b)的大单体:



其中PFPE是具有本文所定义的结构式(1)的全氟化聚醚, $n>1$, R_3 是TMMDI的三甲基六亚甲基组分,和其中x是 8至10和y是 10至14。

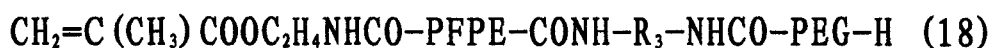
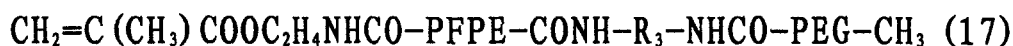
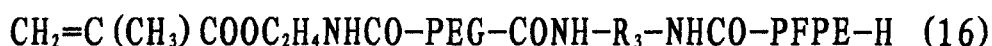
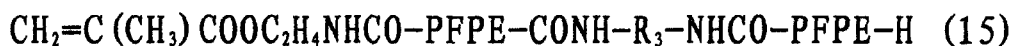
在本发明的优选实施方案中,提供对应于结构式(11)至(14)的具有结构式(5)的大单体



其中PFPE具有结构式(1),其中x和y定义如上, R_3 是具有最高14个碳原子的亚烷基,亚芳基,亚烷基亚芳基,亚芳基亚烷基或亚芳基亚烷基亚

芳基或具有6至14个碳原子的饱和二价环脂族基团,和PEG是聚乙二醇的二价基团。优选PEG具有分子量 200至2000。

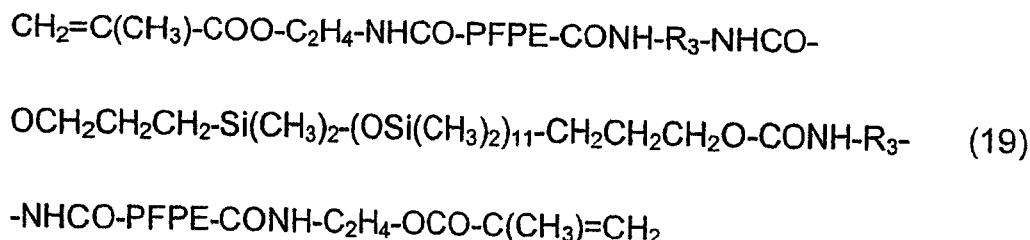
在本发明甚至更优选的实施方案中,可提供结构式(15)至(18)的大单体:



其中PFPE具有结构式(1),其中x和y定义如上,其中R₃是TMHMDI的三甲基六亚甲基组分,和PEG是聚乙二醇的二价基团。优选PEG具有分子量200至2000。在该实施方案中还优选的是,x是10和y是12。

具有结构式(6)的优选的大单体是其中全氟化聚醚的分子量是800至4,000,L是衍生自三甲基六亚甲基二异氰酸酯(TMMDI)的二价残基和Q是衍生自甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯的残基。尤其优选的是,全氟化聚醚的分子量是约2,000和M的分子量是约1,000。

本发明优选的大单体具有结构式(19):



其中PFPE具有结构式(1),结构式(1)中的x是10和y是12,和R₃是TMMDI(三甲基六亚甲基二异氰酸酯)的三甲基六亚甲基组分。

本发明聚合物可由一种或一种以上不同的大分子单体组成,例如,具有结构式(4),(5)或(6)。本发明PFPE大单体和其合成例如从PCT申请W096/31546或W0 97/35906中得知。

可被引入共聚反应的合适的带电单体单元例如被表示为结构式

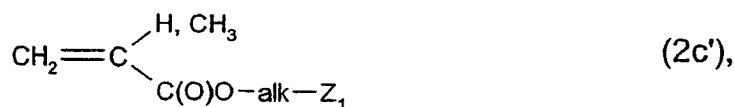


其中以上给出的含义和优选内容适用于 R_5 , R_6 , R_7 , A和Z。

带电单元或两性离子可在聚合反应之后形成。带电单体的合适的可聚合前体例如被表示为结构式



其中以上给出的含义和优选内容适用于 R_5 , R_6 , R_7 和A, 和 Z' 是例如, 包含反应性基团, 例如羟基基团, 氨基基团或受保护的氨基基团, 尤其是基团-NRR' 或-NR-C(O)O-叔-丁基的脂族, 环脂族或杂环部分, 其中以上给出的含义和优选内容适用于R和R'。具有结构式(2c)的优选单体表示为结构式



其中 Z_1 是羟基或氨基或受保护的氨基基团, 尤其是基团-NRR' 或-NR-C(O)O-叔-丁基, 和以上给出的含义和优选内容分别适用于alk, R和R'。

具有结构式(2c)或(2c')的组分可在聚合反应之前或之后, 例如, 通过用烷基卤对氨基基团进行酸处理或季化, 视需要在去除保护基团之后转化成带电形式。两性离子部分例如, 通过用包含阴离子基团如-COOH, -SO₃H, -OSO₃H或-OP₃H₂的化合物或其合适的盐季化氨基基团而得到。合适的季化试剂是, 例如, 烷基磺酸内酯如丙基磺酸内酯或卤代烷基羧酸如碘乙酸。其中基团 Z' 包含羟基或氨基基团的具有结构式(2c)或(2c')的组分也可例如, 通过用预先存在的带电化合物, 例如用两性离子

化合物如氨基酸(包括肽和蛋白质)偶联所述羟基或氨基基团而转化成带电形式。

带电单体是已知的化合物或可根据本身已知的方法得到。例如,两性离子单体可就在聚合反应之前通过将具有以上结构式(2c') (其中 Z_1 是氨基基团)的化合物与合适的季化试剂,例如烷基磺酸内酯或卤代烷基羧酸反应而现场得到。

在构成本体材料的共聚物的优选组成中,PFPE大单体的重量比例是99.5至50%,尤其是98至60%,优选98至70%和最优选约80%,基于可聚合组分的总和。两性离子单体的比例是,例如,0.5至49%,尤其是12至49%,优选12至25%和最优选约20%重量,基于可聚合组分的总和。

在进一步实施方案中,除了PFPE大单体和两性离子单体单元或其前体,包含一种或多种烯属不饱和基团的其它共聚单体可被引入聚合反应混合物中,然后可加入反应以形成本发明的本体材料。优选的是,烯属不饱和基团选自丙烯酰基,甲基丙烯酰基,苯乙烯基,丙烯酰氨基,丙烯酰氨基烷基,或氨基甲酸乙酯甲基丙烯酸酯,或其任何取代的衍生物。

存在于构成本体材料的聚合物中的共聚单体可以是亲水或憎水的或两者兼有。合适的共聚单体是,尤其是,常用于生产接触透镜和生物医学材料的那些。憎水共聚单体被认为是指通常得到在水中不溶和可吸收低于10%重量水的均聚物的单体。类似地,亲水共聚单体被认为是指通常得到可溶于水或可吸收至少10%重量水的均聚物的单体。

合适的憎水共聚单体是,但不限于, C_1 - C_{18} 烷基和 C_3 - C_{18} 环烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯, C_3 - C_{18} 烷基丙烯酰胺和-N-甲基丙烯酰胺,丙烯腈,甲基丙烯腈, C_1 - C_{18} 链烷酸乙烯酯, C_2 - C_{18} 烯炔, C_2 - C_{18} 卤代烯炔,苯乙烯,(低级烷基)苯乙烯,低级烷基乙烯基醚, C_2 - C_{10} 全氟烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯和相应的部分氟化丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯, C_3 - C_{12} 全氟烷基乙基-硫代羰基氨基乙基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯,丙烯酰氧基-和甲基丙烯酰氧基烷基硅氧烷,N-乙基吡啶,马来酸,富马酸,衣康酸,中康酸和类似物的 C_1 - C_{12} 烷基酯。例如优选的是丙烯腈,具有3至5个碳原子的乙烯基不饱和羧酸的 C_1 - C_4 烷基酯或具有最高5个碳原子的羧酸的乙烯基酯。

合适的憎水共聚单体的例子是丙烯酸甲酯, 丙烯酸乙酯, 丙烯酸丙酯, 丙烯酸异丙酯, 丙烯酸环己酯, 丙烯酸2-乙基己酯, 甲基丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸乙酯, 甲基丙烯酸丙酯, 丙烯酸丁酯, 乙酸乙烯酯, 丙酸乙烯酯, 丁酸乙烯基酯, 戊酸乙烯酯, 苯乙烯, 氯丁二烯, 氯乙烯, 偏二氯乙烯, 丙烯腈, 1-丁烯, 丁二烯, 甲基丙烯腈, 乙烯基甲苯, 乙烯基乙基醚, 甲基丙烯酸全氟己基乙基-硫代羰基氨基乙酯, 甲基丙烯酸异冰片基酯, 甲基丙烯酸三氟乙酯, 甲基丙烯酸六氟异丙酯, 甲基丙烯酸六氟丁酯, 三-甲基丙烯酸三甲基甲硅烷基氧基甲硅烷基丙酯(以下: 三甲基丙烯酸酯), 三-丙烯酸三甲基甲硅烷基氧基甲硅烷基丙酯(以下: 三丙烯酸酯), 3-甲基丙烯酰氧基丙基五甲基二硅氧烷和二(甲基丙烯酰氧基丙基)四甲基二硅氧烷。憎水共聚单体的优选例子是甲基丙烯酸甲酯, 三丙烯酸酯, 三甲基丙烯酸酯和丙烯腈。

合适的亲水共聚单体是羟基取代的低级烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯, 丙烯酰胺, 甲基丙烯酰胺, (低级烷基)丙烯酰胺和-N-甲基丙烯酰胺, 乙氧基化丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯, 羟基取代的(低级烷基)丙烯酰胺和-N-甲基丙烯酰胺, 羟基取代的低级烷基乙烯基醚, N-乙烯基吡咯, N-乙烯基-2-吡咯烷酮, 2-乙烯基噁唑啉, 2-乙烯基-4, 4'-二烷基噁唑啉-5-酮, 2-和4-乙烯基吡啶, 烯丙基醇和类似物, 但这不是穷举。优选的是N-乙烯基-2-吡咯烷酮, 丙烯酰胺, 甲基丙烯酰胺, 羟基取代的低级烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯和羟基取代的(低级烷基)丙烯酰胺和-N-甲基丙烯酰胺。合适的亲水共聚单体的例子是甲基丙烯酸羟乙基酯(HEMA), 丙烯酸羟乙基酯, 丙烯酸羟丙基酯, 丙烯酰胺, 甲基丙烯酰胺, N, N-二甲基丙烯酰胺(DMA), 烯丙基醇, 乙烯基吡啶, 甲基丙烯酸甘油酯, N-(1, 1-二甲基-3-氧代丁基)丙烯酰胺, N-乙烯基-2-吡咯烷酮(NVP), 和类似物。优选的亲水共聚单体是甲基丙烯酸2-羟乙基酯, N, N-二甲基丙烯酰胺和N-乙烯基-2-吡咯烷酮。

如上所述, 合适的共聚单体包括含氟和含硅的丙烯酸烷基酯和亲水共聚单体, 可选自宽范围可得材料, 和其混合物。尤其优选的共聚单体包括丙烯酸二氢全氟烷基酯, 如丙烯酸二氢全氟辛酯和丙烯酸1, 1-二氢全氟

丁酯, 丙烯酸三氢全氟烷基酯, 丙烯酸四氢全氟烷基酯, 甲基丙烯酸三(三甲基甲硅烷基氧基)丙酯或丙烯酸三(三甲基甲硅烷基氧基)丙酯, 和含胺的共聚单体, 如甲基丙烯酸N, N-二甲基氨基乙基酯, N, N-二甲基丙烯酰胺和N, N-二甲基-氨基乙基-丙烯酰胺。加入配方中的各个共聚单体的优选范围是该配方的0至60%重量和最优选0至40%重量。在本发明的优选实施方案中, 聚合物在不存在共聚单体的情况下制备。

本体材料网状结构, 如果需要, 可通过加入不是 PFPE聚合物的交联剂, 例如多不饱和交联共聚单体而增强。典型的交联共聚单体的例子是(甲基)丙烯酸烯丙基酯, 低级亚烷基二醇二(甲基)丙烯酸酯, 聚(低级亚烷基)二醇二(甲基)丙烯酸酯, 低级亚烷基二(甲基)丙烯酸酯, 二乙烯基醚, 二乙烯基砜, 二-和三乙烯基苯, 三羟甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯, 季戊四醇四(甲基)丙烯酸酯, 双酚A二(甲基)丙烯酸酯, 亚甲基二(甲基)丙烯酰胺, 邻苯二甲酸三烯丙基酯和邻苯二甲酸二烯丙基酯。下式多不饱和和全氟烷基交联剂是优选的其它的交联共聚单体



其中以上给出的含义和优选内容适用于Q, 和q是整数, 例如, 1至20和优选1至12。

在一个优选的实施方案中, 聚合物通过向可聚合组分中加入交联剂而增强。两种优选的交联剂通过将八氟-1, 6-己烷二醇与甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯或甲基丙烯酰氯和三乙基胺反应而制成。

如果使用交联共聚单体, 其用量是聚合物的预期总重的 0.01至40%, 优选共聚单体是 0.1至30%, 和更优选 0.1至20%。在一个优选的实施方案中, 聚合反应混合物不含交联单体。

本发明优选的本体材料可通过将一种或多种PFPE大单体, 一种或多种带电单体或其合适的前体和可有可无的其它共聚单体和/或用于提供透明聚合物的添加剂在合适的引发剂的存在下共聚而得到。可使用本领域熟知用于进行聚合反应的标准方法, 其中自由基聚合反应是优选的。自由基聚合反应可简单地通过照射(使用紫外光)在合适的容器中的包

含 UV 引发剂,如苯偶姻甲基醚的单体混合物而进行。该混合物照射足够时间以使单体之间进行聚合反应。另外,可使用热引发剂如偶氮二异丁腈进行热引发。如果使用两性离子单体的前体,该共聚物在照射之后可用合适的试剂处理以将前体单元转化成两性离子单元。其例子在US专利号6,225,367,尤其实施例11和12中给出。

聚合反应混合物可纯净地或在一种或多种溶剂的存在下转化成聚合物。尽管聚合反应混合物的组分的结构对所得模量最为重要,但对溶剂和共聚单体的选择也具有一定作用。有用的溶剂包括选自以下种类的那些:酯,醇,醚,和卤化溶剂。氟化溶剂是尤其有用的和其与选自以上种类的其它溶剂(按照比率1:9至9:1)的结合使用是尤其理想的。理想的是聚合反应混合物中的溶剂浓度为0-99 % w/w,尤其30-80 % w/w,尤其55 %。优选的溶剂包括乙酸酯,尤其乙酸异丙酯和乙酸叔-丁酯,2-(三氟甲基)-2-丙醇,氟氟烷烃,尤其三氟三氟乙烷,和全氟化烷烃,如全氟-1,3-二甲基环己烷,2,2,3,3-四氟-1-丙醇,2',3',4',5',6'-五氟苯乙酮,1,1,1-三氟-3,4-戊二酮,2',3',4',5',6'-五氟苄基醇和类似物。特别优选的溶剂是水或包含,例如,一种或多种有机溶剂,例如 C₁-C₄-烷醇如甲醇或乙醇,或氟化烷烃的水溶液。水可以是1至70 % w/w,优选2至50 % w/w和尤其优选3至30 % w/w,分别基于整个配方。

本发明聚合物优选为多孔基材。孔隙率可由该材料的固有孔隙率提供。另外,孔可通过各种步骤例如公开于PCT申请WO 00/15686的那些被引入聚合物。在多孔本体材料的情况下,优选向聚合反应混合物中引入极性溶剂,例如水, C₁-C₄-烷醇,和/或表面活性剂,优选氟化表面活性剂。表面活性剂的使用是控制孔的尺寸和密度的有效方式。包含氟的非离子表面活性剂是优选的。尤其优选的表面活性剂包括市售氟化表面活性剂如Zonyl (DuPont)和Fluorad (3M)。由全氟化憎水尾和亲水聚(氧化乙烯)头基团组成的Zonyl表面活性剂是一种用于本发明方法的尤其优选的表面活性剂。

根据本发明的特别优选的本体材料是可通过将一种或多种包含至少一个PFPE单元的大单体(其中适用以上给出的含义和优选内容),和至

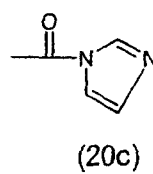
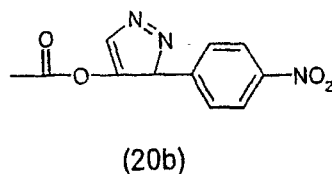
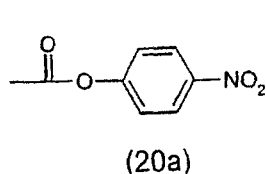
少一种两性离子单体或其前体(其中再次适用以上给出的含义和优选内容)在水溶液中共聚和,如果已经使用两性离子单体前体的话,将前体单元在共聚反应之后转化成带电单元而得到。此时特别优选的反应介质是包含C₁-C₄-烷醇,尤其是甲醇或乙醇,氟化表面活性剂和视需要的氟化烷烃的水溶液。

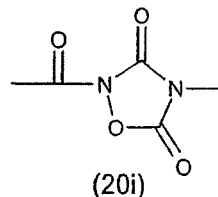
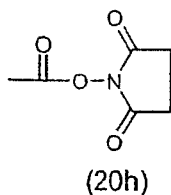
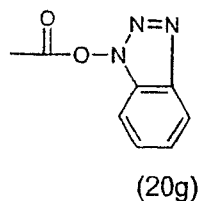
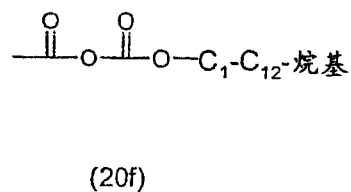
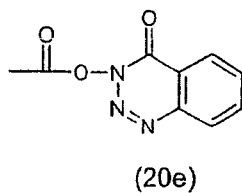
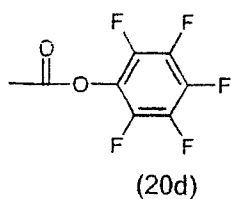
本体材料的表面可本身包含官能团或可例如,通过等离子体沉积而被提供共价连接的官能团。通过等离子体沉积而涂覆表面的方法是熟练技术人员已知的和描述于,如W0 98/52620和W0 00/29548。通过等离子体表面制备而被引入本体材料的表面的反应性基团的典型例子包括醛基团,氨基基团,羟基基团,羧基基团,羰基基团,磺酸基团,磺酰氯基团和能够被氨基或羟基基团替代的基团,如卤代基团。醛基团,硫醇基团,氨基基团,羟基基团和羧基基团是优选的。其它用于引入官能团的已知方法包括浸渍本体材料。官能团可被提供在本体材料的一些表面或所有的表面上。这可通过遮盖之类的技术而实现。

天然或合成聚合物的例子是细胞粘附性糖蛋白质如胶原(各种类型),纤连蛋白,玻璃体结合蛋白,昆布氨酸,聚(乙基亚胺),氨基右旋糖酐,PAMAM树枝状聚体,聚(烯丙基胺),聚(乙烯醇),聚(芳基酸)和聚(甲基丙烯酸)。胶原和胶原状蛋白质是优选的。细胞粘附性糖蛋白质与共价键接至下方本体材料的等离子体聚合物的偶联是已知的和例如描述于W0 00/29548。

适用于本发明的合适多官能活化化合物是,例如,羧酰卤,例如-COCl或-COBr;羧酸酐;内酯;羧酸酰胺;或优选羧酸酯。优选的羧基衍生物基团是酯,尤其是活化酯或酰胺。

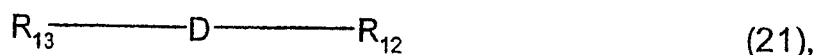
活化酯或酰胺是,例如下式基团





根据本发明的优选羧基衍生物基团是具有结构式(20g), (20e)或, 尤其是, 具有结构式(20h)的活化酯基团。

多官能化合物是, 例如, 下式化合物



其中

D是二价有机基团, 例如可被一个或多个羧基或羧基衍生物基团取代;

R_{12} 是羧基衍生物基团; 和

R_{13} 是其它的反应性基团, 例如羧基, 羧基衍生物, 异氰酸根合, 异硫氰酸根合或环氧基团。

二价有机基团D的例子是, 例如, 视需要支化的 C_1-C_{12} -亚烷基; 树枝状聚体或星形聚合物的基团; 聚乙二醇的基团; 聚乙烯醇, 例如, 例如描述于W0 96/24075的具有可聚合侧基团的聚乙烯醇的基团; 或例如由M. Johansson和A. Huit描述于涂层技术杂志, 67, No. 849, 35(1995)的超支化聚酯树脂的基团。D优选为聚乙二醇的二价基团, 例如具有结构式 $-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_f-$ 的基团, 其中f是整数, 例如, 2至250。

在一个实施方案中, 多官能活化化合物是被琥珀酰亚胺基丙酸酯,

琥珀酰亚胺基琥珀酸酯或琥珀酰亚胺基琥珀酰亚胺,或这些官能团的已知的衍生物二取代的聚乙二醇。

R_{12} 是羧基衍生物基团,其中适用以上给出的含义和优选内容。 R_{13} 独立地优选是羧基衍生物基团,其中适用以上给出的含义和优选内容。最优选, R_{12} 和 R_{13} 是相同的。

将具有结构式(21)的多官能活化化合物连接至具有包含共反应性官能团的天然或合成聚合物的本体材料表面上的方法取决于存在于化合物(21)中的反应性基团质和天然或合成聚合物的性质。这些反应本身例如从有机化学教科书中得知。

例如,如果具有结构式(21)的含羧基,酰胺或酯基团 R_{13} 的化合物要被偶联至包含氨基,硫醇或羟基基团的天然或合成聚合物上,该反应可在酯或酰胺形成所常用的条件下进行。优选在活化剂,例如N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC),N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)或N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)的存在下进行酯化或酰胺化反应。

如果具有结构式(21)的含酸酐基团 R_{13} 的化合物要被偶联至包含氨基,硫醇或羟基基团的天然或合成聚合物上,该反应可按照有机教科书所述,例如在质子惰性溶剂,例如在上述质子惰性溶剂之一中,在从室温至约100℃的温度下进行。

如果具有结构式(21)的含活化酯或酰胺基团 R_{13} 的化合物要被偶联至本体材料的表面或包含氨基,硫醇或羟基基团的天然或合成聚合物,该反应可例如,在室温或在升高的温度下,例如在约20至100℃下在质子惰性介质中进行。

如果具有结构式(21)的含异氰酸根合基团 R_{13} 的化合物要被偶联至包含氨基或羟基基团的天然或合成聚合物,该反应可在惰性有机溶剂如乙腈,视需要卤化的烃,例如石油醚,甲基环己烷,甲苯,氯仿,二氯甲烷和类似物,或醚,例如二乙基醚,四氢呋喃,二噁烷,或更极性溶剂如DMSO, DMA, N-甲基吡咯烷酮或甚至低级醇或水中,在温度 0至100℃,优选0至50℃下和尤其优选在室温下,视需要在催化剂,例如叔胺如三乙胺或三-正丁基胺,1,4-二氯杂双环辛烷,或锡化合物如二月桂酸二丁基

锡或二辛酸锡的存在下进行。另外,异氰酸根合基团与氨基基团的反应也可在水溶液中在不存在催化剂的情况下进行。有利地在惰性气氛下,例如在氮或氩气氛下进行以上反应。

如果具有结构式(21)的含环氧基团 R_{13} 的化合物要被偶联至包含氨基,硫醇或羟基基团的天然或合成聚合物,该反应可例如,在室温下或在升高的温度下,例如在约20至100℃下在质子惰性介质中使用碱催化剂,例如 $Al(O-C_1-C_6-烷基)_3$ 或 $Ti(O-C_1-C_6-烷基)_4$ 进行。

另外,包含优选的本体材料,即可通过在水溶液中共聚合包含至少一个PFPE单元的大单体和两性离子单体而得到的本体材料的根据本发明的生物学装置提供的附加优点在于,不同于其它憎水材料,例如公开于WO 00/15686的那些,它们可非常容易地水合。因此,本发明生物学装置可在其制备之后脱水和储存较长时间而不损失粘合剂活性。这种生物学装置,例如高嵌体随后通过仅将它在水中放置足以再水合本体材料和涂层(这样使多官能活化化合物的水解未稳定的官能团再活化)的短时间,通常约1至10分钟和尤其约2分钟而立即备用。所有这些优点当然不仅适用于接触透镜而且适用于如上所述的按照本发明的其它生物学模塑品。

在本发明进一步优选的形式中,生物学装置(如角膜嵌体和高嵌体或微透镜)由如上所述的聚合物形成,并随后干燥和在水条件下储存。这样保持多官能活化化合物的未反应的反应性基团使得它们可在该装置被植入或固定至组织上时在再水合以增加聚合物链移动性之后粘接到组织上。

本发明的生物学装置如尤其是角膜高嵌体和嵌体可通过仅将该装置与角膜组织密切接触一定时间,例如约5至30分钟和尤其10至20分钟而固定到角膜上。这些高嵌体和嵌体更容易使用,因为其使用不涉及例如胶组分的预混或由于胶组分的特定固化时间而对外科医生产生的时间压力。另外,无需在固定到角膜上之后去除过多的胶,而且不存在因为胶残余物而抑制生长的前述问题。

优选,角膜事先准备用于连接高嵌体,例如通过例如用乙醇/水混合

物擦和/或洗眼而去除角膜的上皮细胞层。角膜表面和微透镜最好用手术海绵或类似物干燥。最好对微透镜和角膜表面之间的流体和空气最少化。过多的流体和空气可通过使用手术仪器以辊压作用在膜上施加压力而去除。这些高嵌体提供一种新的将角膜高嵌体植入角膜的路径,它容易进行,不影响佩带者的视力,而且安全。尤其是,实现了植入物在角膜上的机械稳定的固定,其持续时间足以在手术之后回复正常的生物功能。这可包括使上皮细胞恢复,在植入物上生长和因此以持久的方式固定的可能性。

本发明尤其适用于其中细胞生长能力不太重要的角膜嵌体。细胞生长能力可因为带电单元含量较高,如超过10% w/w而受到抑制,尽管细胞生长能力可通过表面改性(如,胶原的粘结)而恢复。换句话说,较高的表面电荷(即,较高两性离子或带电单体浓度)可减少细胞生长,但该缺点可通过表面改性该聚合物(如,胶原或PFPE涂覆)而克服。嵌体可使用已知的技术植入。例如,可在基质中切开,将再水合嵌体放入其中。嵌体随后通过多官能活化化合物的再活化官能团的反应而连接至基质上,无需其它的材料。具有带电单元含量约20%的聚合物可用于该场合。

可以理解,带电单元含量对本发明聚合物的性能的作用取决于带电单元的分子量,电荷数,密度,在聚合物上的位置(在本体和表面周围的分布)和其它因素。简便起见,在实施例,带电单元在聚合物中的比例表示为重量份。

本发明通过以下非限定性例子进一步描述。如果不另外说明,所有的份数是重量份。温度是摄氏度 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例1-42: 制备自水合PFPE材料

以下配方在配有搅拌器的玻璃小瓶中制备。将这些组分按照亲水性递减的顺序加入并充分混合,然后加入光引发剂。在加入光引发剂(Darocur 1173)之后,继续混合另外5分钟。

将所得溶液随后放在聚丙烯模具中和在宽光谱UV灯($1\text{mW}/\text{cm}^2$)照射下聚合3小时。将聚合物(20 mm直径圆盘,50至250微米厚)从模具中取出并经过一个一般的提取步骤以去除任何未聚合的组分。该步骤包括在氟

化溶剂如Vertrel XF (DuPont), TCTFE (Aldrich) 或HFE 7100 (3M) 中浸渍2 x 24 h, 随后在异乙酸丙酯中浸渍2 x 24 hr和随后在甲醇中浸渍2 x 24 h。实施例1至4的聚合物随后通过从甲醇至乙醇, 75 % 乙醇/水, 50 % 乙醇/水过夜, 25 % 乙醇/水, 随后纯水或盐水的逐级溶剂改变而水合。这有助于提取未聚合的单体, 溶剂和表面活性剂。

实施例1至4使用如下的A部分和B部分的组合用于聚合反应:

A部分的组成(重量份):

PFPE大单体#1 4.5

PFPE大单体#2 0.5

乙醇 2.5

PFDmCH 3.0

B部分由[2-(甲基丙烯酰基氧基)乙基]二甲基(3-磺基丙基)-铵内盐(两性离子)在水中的 50 % (w/w) 溶液组成。

实施例	1	2	3	4
A部分	1.749	1.819	1.821	1.749
B部分	0.143	0.085	0.086	0.140
表面活性剂	Zonyl FSK 0.1841	Zonyl FSA 0.290	Zonyl FSO 100 0.143	Zonyl FSN100 0.158
Darocur 1173	0.0024	0.0038	0.0033	0.0024
EWC (%)	27.5	32.1	21.0	19.1
光学透明性 (%)	95.6	94.5	94.1	93.8
孔隙率 (A_{220})	0.815	1.073	0.607	0.361

对简称的解释:

PFPE大单体#1: 通过用甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯封端全氟聚醚二醇 (Ausimont, Italy, Mw=2000) 而得到的全氟化大分子单体, 例如描述于 Chaouk H. et al., J. Appl. Polym. Sci., 2001, 80, 1756;

PFPE大单体#2: 通过用甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯封端全氟聚醚二醇 (Ausimont, Italy, Mw=1000) 而得到的全氟化大分子单体, 例如描述于 Chaouk H. et al., J. Appl. Polym. Sci., 2001, 80, 1756;

Zonyl FSK, FSA, FSO100 和 FSN100= 非离子氟化表面活性剂

(DuPont);

Darocur1® 1173=光引发剂 (Ciba Speciality Chemicals)。

PFDMCH=全氟二甲基环己烷

平衡水含量 (EWC) (以百分数表示) 和孔隙率测量按照 Chaouk H. et al, J. Appl. Polym Sci., 2001, 80, 1756 的报道进行测定。

光学雾度 (%) 使用 Gardner PG-5500 数字光度计装置测定。光学透明性通过将光学雾度从 100 % 中减去而计算。

实施例 5-30 具有以下组成和特性:

实施例	5	6	7	8	9	10
PFPE#1	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
PFPE#2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
两性离子	0.02	0.05	0.1	0.1	0.2	0.2
TFPr	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
甲醇	0.5	0.5	0.55	0.45	0.25	0.45
H ₂ O	0.05	0.05	0.05	0.1	0.3	0.1
FS0-100	0.08	0.08	0.08	0.08	0.45	0.2
Darocur 1173	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
EWC (%)	47.2	48.74	53.61	50.23	48.14	49.33
湿光学透明性 (%)	92.32	96	91.85	93.24	96.47	95.78
BSA Perm (A_{280})	1.06	1.063	0.788	1.115	0.882	0.978

实施例	11	12	13	14	15	16
PFPE#1	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
PFPE#2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
两性离子	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
TFPr	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
甲醇	0.75	1.5	1.5	0.25	1.75	1
H ₂ O	0.25	0.5	0.5	1.75	0.25	1
FS0-100	0.35	0.4	0.4	2.25	0.38	0.5
Darocur 1173	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
EWC(%)	61.1	n. t.	71.95	57.84	76.65	58.33
湿光学透明性(%)	93	92.2	95	n. t.	95	93
BSA Perm (A_{280})	1.361	n. t.	n. t.	n. t.	n. t.	n. t.

实施例	17	18	19
PFPE#1	1.0	0.9	0.9
PFPE#2	—	0.1	0.1
两性离子	0.2	0.2	0.2
TFPr	0.6	0.6	0.6
甲醇	1.5	1.5	1.5
H ₂ O	0.5	0.5	0.5
FSO-100	0.43	0.43	0.4
交联剂 (1)	0.25	0.5	1.25
Darocur 1173	0.10	0.09	0.09
EWC (%)	72.1	66.8	48.51
湿光学透明性 (%)	53.5	57.8	88.8

实施例	20	21	22
PFPE#1	0.9	0.9	0.9
PFPE#2	0.1	0.1	0.1
两性离子	0.2	0.2	0.2
TFPr	0.6	0.6	0.6
甲醇	1.5	1.5	1.5
H ₂ O	0.5	0.5	0.5
FSO-100	0.4	0.4	0.4
交联剂 (2)	0.05	0.10	0.5
Darocur 1173	0.09	0.09	0.09
EWC (%)	65.7	71.4	78.5
湿光学透明性 (%)	68.5	45.5	70.7

配方	23	24	25
PFPE#1	0.9	0.9	0.9
PFPE#2	0.1	0.1	0.1
两性离子	0.2	0.2	0.2
TFPr	0.6	0.6	0.6
甲醇	1.5	1.5	1.5
H ₂ O	0.5	0.5	0.5
FSO-100	0.4	0.4	0.4
EGDMA	0.02	0.05	0.10
Darocur 1173	0.09	0.09	0.09
EWC (%)	69.9	68.3	67.5
湿光学透明性 (%)	93	88.4	81.1

实施例	26	27	28	29	30
PFPE#1	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
PFPE#2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
两性离子	0.05	0.05	0.05	0.3	0.4
TFPr	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
甲醇	0.30	0.75	0.75	0.25	0.25
H ₂ O	0.25	0.1	0.25	0.3	0.3
FSO-100	0.2	0.2	0.2	0.6	1.0
Darocur 1173	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
EWC (%)	43.3	53.2	52.2	46.7	52.8
湿光学透明性 (%)	98.9	96.4	94.2	n. t.	n. t.
BSA Perm (A ₂₈₀)	0.566	1.231	1.018	n. t.	n. t.

实施例	31	32	33	34	35	36
PFPE#1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
单体A	0.025	—	0.0125	—	0.0246	0.0125
单体B	—	0.025	—	0.0125	0.0275	0.127
TFPr	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
甲醇	0.25	0.25	0.25	0.27	0.25	0.25
H ₂ O	0.035	0.035	0.024	0.035	0.026	0.032
FSO-100	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Darocur 1173	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
EWC(%)	48.7	50.2	47.0	49.2	51.6	48.3
湿光学透明性(%)	94.8	97.7	96.8	97.4	97.5	97.4

实施例	37	38	39	40	41	42
PFPE#1	0.90	0.90	0.91	0.90	0.90	0.91
PFPE#2	0.10	0.10	0.10	0.11	0.11	0.11
单体A	0.15	—	0.076	—	0.15	0.076
单体B	—	0.18	—	0.089	0.18	0.089
TFPr	0.60	0.60	0.60	0.061	0.61	0.60
甲醇	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.26
H ₂ O	0.30	0.32	0.29	0.31	0.34	0.30
FSO-100	0.46	0.45	0.45	0.46	0.46	0.46
Darocur 1173	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
EWC(%)	53.5	51.6	49.7	50.0	38.3	47.5
湿光学透明性(%)	97.4	98.1	98.2	98.1	91.2	97.2
BSA Perm(A ₂₈₀)	0.720	0.798	0.865	0.877	0.433	0.711

PFPE#1和PFPE#2如同实施例1至4中的。

交联剂(1)通过八氟-1,6-己烷二醇(Fluorochem Ltd, UK)与甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯(IEM)反应而制成。

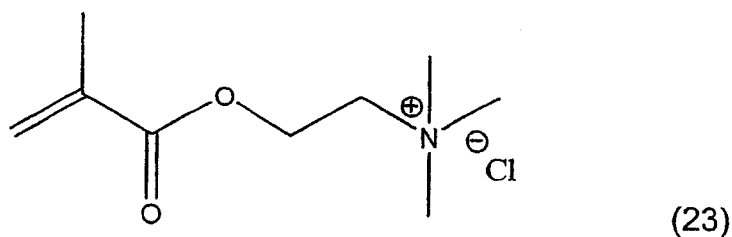
交联剂(2)通过八氟-1,6-己烷二醇(Fluorochem Ltd, UK)与甲基丙烯酸酐和三乙基胺反应而制成。

乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)(Aldrich, USA)。

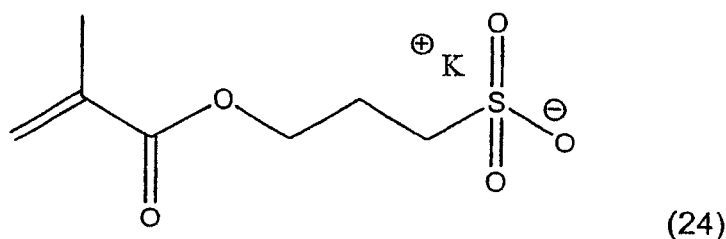
两性离子是[2-(甲基丙烯酰基氧基)乙基]二甲基(3-磺基丙基)-铵内盐(Aldrich)。

TFPr=四氟丙醇(Aldrich, USA)

单体A是[2-(甲基丙烯酰基氧基)乙基]三甲基氯化铵(Aldrich, USA)



单体B是甲基丙烯酸3-磺基丙基酯(Aldrich, USA)



实施例43: 细胞生长能力

实施例1至9的细胞连接(牛角膜上皮)和组织移植(牛角膜)赘疣分析通过 Johnson G., 等人在 J. Biomater. Sci. Polymer Edn., 1999, 10, 217-233中报道的方法测定。

结果如下:

配方	组织赘疣 (% TCPS)	细胞连接 (% TCPS)
1	130.9	n. t.
2	176.7	26.89
3	194.7	95.42
4	128.15	82.65
5	41.93	51.23
6	114.14	29.2
8	108.89	17.58
9	19.52	129.11

根据以上实施例,这些新型材料表现出对牛血清白蛋白的高渗透性,通常是光学透明的,和支持角膜上皮细胞在表面上的有效连接和迁移。

实施例44:再水合

随后测试所选实施例(1至11, 20至22, 24和25)在10分钟浸渍之后的水合作用,如用于水合水凝胶。

结果如下:

配方	在10分钟时达到的尺寸(水合的%)
1	100
2	85
3	n. t.
4	n. t.
5	72
6	72
7	100
8	100
9	86
10	100
11	100
20	100
21	100
22	89
24	100
25	100

由以上列举的配方制成的材料因此具有'水凝胶状'性能,因为它们容易再水合。它们可通过简单地将它们放入水而从干态再水合,无需使用水合更憎水PFPE聚合物所需的梯度交换过程(如,使用水浓度递增的乙醇/水混合物)。通过直接水合作用而水合的材料的光学透明性和平衡水含量在梯度交换水合之后测定的该材料的光学透明性和平衡水含量的几个百分比之内。

实施例45: "自水合"本体材料的粘合剂表面改性

实施例1的配方根据公开于WO 00/29548的步骤用1型胶原双面共价涂覆。该胶原涂覆材料随后从磷酸盐缓冲盐水(PBS)转换至MilliQ水,随后100%乙醇和最后乙腈。乙腈随后被无水乙腈替代。将250 μ l聚(乙二醇)二(琥珀酰亚胺基丙酸酯)溶液(582 mg, Shearwater Polymers, 溶解在1.2 ml无水乙腈中)加入在单独小瓶中的每种乙腈平衡的胶原涂覆r自水合聚合物样品。在20分钟培养之后,3个样品(样品1, 2, 3)使用旋转蒸发器蒸发至干燥。另3个样品(4, 5, 6)具有过量交联剂溶液,用移液管去除。将无水乙腈(2毫升)加入这些小瓶中并将它们轻微振荡,然后用移液管去除过量乙腈溶液。三个样品(样品4, 5, 6)随后使用旋转蒸发器蒸发至干燥。所有的样品在真空下在P₂O₅上储存,直至这种情况下7天之后使用,但如此制成的微透镜可储存明显更长的时间。

实施例46: "自水合"生物学装置的粘合剂试验

实施例45的干燥表面改性的微透镜通过将它们放在水中而水合。热水的使用加速水合过程。水合过程可使用PBS替代水或含水混合物而进行。一旦水合,微透镜使用无绒棉纸进行表面干燥并随后放在新清洗的牛角膜上。过量流体和气泡通过轻轻擦拭微透镜的前表面而从微透镜的下方排出。使微透镜固化15至19分钟,然后使用真空测试仪(分离阈值>5.5是指粘附性大于使用真空测试仪所能够测试的)评估粘附性:

样品	水合时间 (分钟)	固化时间 (分钟)	分离阈值
1	2	16	>5.5
2	2	15	>5.5
3	2	15	>5.5
4	2	15	>5.5
5	2	17	3.5
6	2	19	>5.5

实施例47: 胶原涂层的作用

实施例10中的配方是按照WO 98/52620和WO 00/29548所报道的方法涂有1型牛胶原的胶原。简要地说, PFPE膜使用乙醛(ALDRICH, 99%)的无线电频率辉光放电(rfgd)等离子体聚合反应而改性。等离子体条件是功率: 加载5瓦, 无线电频率: 125 kHz, 单体压力: 0.30 ± 0.005 Torr和处理时间: 60秒。将新沉积的乙醛处理膜放在胶原(Vitrogen100, min. 95%牛胶原型1, Cohesion, Palo Alto, CA, USA)在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的50 $\mu\text{g/ml}$ 溶液(pH 7.4, 在4℃下)中。加入过量 NaCNBH_3 (SIGMA)并将膜在4℃下培养过夜, 随后在室温下2小时。

未改性、乙醛改性的和胶原涂覆的膜都被体外测试细胞连接(牛角膜上皮)和组织移植(牛角膜)赘疣(方法: Johnson G. 等人, J. Biomater. Sci. Polymer Edn., 1999, 10, 217-233)。

膜	组织赘疣(% TCPS)	细胞连接(% TCPS)
实施例10的未改性PFPE	0.00	17.7
实施例10的乙醛改性的PFPE	157.7	67.8
实施例10的胶原涂覆的PFPE	143.8	73.60

根据以上实施例, 胶原涂覆和等离子体改性都增加对PFPE膜的生物反应。

实施例48: PFPE微透镜的体内试验:

将描述于实施例10的配方铸塑到接触透镜型模具中以形成微透镜(4 mm直径, 100微米中心厚度)。在提取和水合过程之后, 将这些未改性微透镜使用借助微切角膜机(keratome)产生的LASIK片植入新西兰白兔(n=8)。在植入后6和12个月时, 贡献3只动物并对眼镜进行处理以通过光和电子显微镜检查用于组织学检查: 手术后12个月内的眼镜监测表明植入物组和假组都没有表现出不利反应。在每一试验眼中, 嵌体在 LASIK片下保持在适当位置, 其中它保持光学透明和无沉积物。临床上, 在微透镜之前的上皮和在微透镜周围的基质是健康的且没有基质变软或发炎的迹象。在6和12个月时间点上的组织学表明与植入的聚合物微透镜有关的高度生物相容性。

可以理解, 在此公开和定义的发明要扩展至两个或多个在正文或附图中提及或显然看出的各个特点的所有可选组合。所有这些不同的组合构成本发明的各种可选方面。