



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107254026 A

(43)申请公布日 2017. 10. 17

(21)申请号 201710281355.6

(22)申请日 2013.05.24

(30)优先权数据

61/651767 2012.05.25 US

61/771961 2013.03.04 US

61/771959 2013.03.04 US

13/840919 2013.03.15 US

13/899694 2013.05.22 US

13/899676 2013.05.22 US

(62)分案原申请数据

201380027513.5 2013.05.24

(71)申请人 庄臣及庄臣视力保护公司

地址 美国佛罗里达州

(72)发明人 C.W.斯卡勒斯 K.P.麦卡贝

B.M.希利

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 黄登高 周李军

(51)Int.Cl.

C08F 293/00(2006.01)

C08L 53/00(2006.01)

G02B 1/04(2006.01)

B82Y 30/00(2011.01)

C08F 220/58(2006.01)

C08J 7/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书37页 附图1页

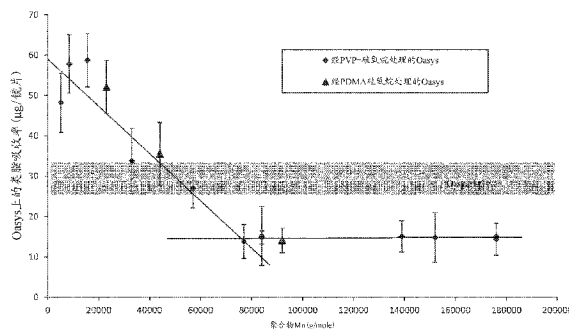
(54)发明名称

聚合物和纳米凝胶材料、及其制备和使用方

法

(57)摘要

本发明提供了包含至少一种水溶性交联共聚物的制品,例如,医疗装置。所述共聚物的聚合物主链为亲水性的,并且独立地具有在约10至约10,000范围内的聚合度。本发明的所述水溶性交联共聚物不含末端基材缔合链段。所述共聚物可结合到制备所述制品的制剂中或者可在所述制品形成后与所述制品接触。



现有技术

1. 一种方法,包括使接触镜片在接触条件下与溶液接触,所述溶液包含至少一种类脂吸收率减少量的水溶性交联共聚物,所述接触条件适于使所述共聚物与所述接触镜片缔合;其中所述交联共聚物包含各自具有在约10至约10,000范围内的聚合度的多个交联聚合物主链,其中所述交联共聚物不包含重复单元,所述重复单元包含直接键合到所述聚合物主链的羧酸基团。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述接触镜片包括有机硅水凝胶接触镜片。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述水溶性交联共聚物具有在约0.01至约3范围内的交联剂与聚合物主链的摩尔比。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述类脂吸收率减少量为至少约10ppm。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述类脂吸收率减少量在约10ppm至约10,000ppm的范围内。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述镜片的类脂吸收率不超过约10 μ g/镜片。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述聚合物主链选自亲水性聚合物和共聚物、质子供体聚合物和共聚物、质子受体聚合物和共聚物、离子聚合物和共聚物、络合聚合物和共聚物、刺激响应性聚合物和共聚物、以及它们的混合物。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述质子供体聚合物和共聚物包含一种或多种醇。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中所述质子受体聚合物和共聚物包含一种或多种酰胺。

10. 根据权利要求7-9中任一项所述的方法,其中所述离子聚合物和共聚物包含以下中的一种或多种:羧酸盐、磺酸盐、铵盐和~~磷~~盐。

11. 根据权利要求7-10中任一项所述的方法,其中所述络合聚合物和共聚物包含一个或多个硼酸官能团和/或羟基官能团。

12. 根据权利要求7-11中任一项所述的方法,其中所述刺激响应性聚合物和共聚物包含选自下列的聚合物:温度响应性聚合物、pH响应性聚合物、电解质响应性聚合物、光响应性聚合物、以及它们的混合物。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述温度响应性聚合物为聚(N-异丙基丙烯酰胺)。

14. 根据权利要求7-13中任一项所述的方法,其中所述共聚物为亲水性的并且为质子供体。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述共聚物包含重复单元,所述重复单元衍生自至少一种单体的聚合,所述至少一种单体选自N-乙烯基吡咯烷酮、N,N-二甲基丙烯酰胺和N-羟丙基甲基丙烯酰胺。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述共聚物由单体形成,所述单体选自乙烯基酰胺、乙烯基内酯、乙烯基酰亚胺、乙烯基内酰胺、亲水性(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、以及它们的混合物。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述聚合物主链通过至少一种交联剂进行交联,所述至少一种交联剂选自N,N'-亚烷基二(甲基)丙烯酰胺、聚亚烷基二醇二

(甲基)丙烯酸酯、聚亚烷基二醇二(甲基)丙烯酰胺、以及它们的组合。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述共聚物不包含衍生自取代的或未取代的丙烯酸的重复单元。

19. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述聚合物主链独立地具有在约50至约5,000范围内的聚合度。

20. 根据权利要求1或19所述的方法, 其中所述聚合物主链独立地具有在约100至约1000范围内的聚合度。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法, 其中所述聚合物主链独立地具有在约100至约500范围内的聚合度。

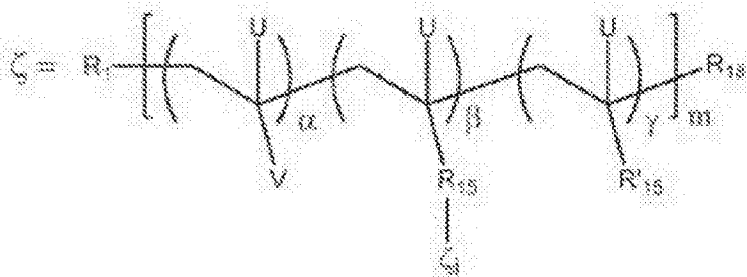
22. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法, 其中所述聚合物主链独立地具有在约100至约300范围内的聚合度。

23. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述亲水性纳米凝胶具有在约0.01至约3范围内的交联剂与聚合物主链的摩尔比。

24. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述聚合物主链交联到所述亲水性纳米凝胶的具有小于约1.5的多分散指数(PDI)的其它聚合物主链。

25. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述聚合物主链通过共价键合、离子键合、氢键合、或它们的组合进行交联。

26. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述聚合物主链 ζ 由下式表示



其中 R_1 为二价基团, 所述二价基团选自任选地取代的亚烷基; 任选地取代的饱和、不饱和、芳族碳环或杂环; 任选地取代的烷硫基; 任选地取代的烷氧基; 或任选地取代的二烷基氨基;

U 独立地选自氢、卤素、可任选地由羟基、烷氧基、芳氧基(OR'')、羧基、酰氧基、芳酰氧基(O_2CR'')、烷氧基-羰基、芳氧基-羰基(CO_2R'')、以及它们的组合取代的 C_1 - C_4 烷基;

V 独立地选自 R'' 、 $-CO_2R''$ 、 $-COR''$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR''$ 、 $-CONR''_2$ 、 $-O_2CR''$ 、 $-OR''$ 、环状和无环的 N -乙烯基酰胺、以及它们的组合;

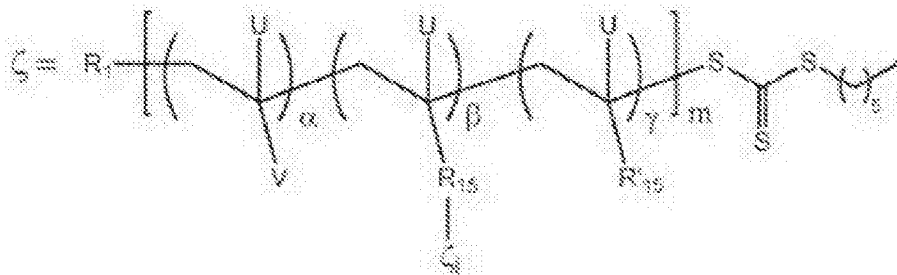
R'' 独立地选自任选地取代的 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 烯基、芳基、杂环基、烷芳基, 其中所述取代基独立地选自环氧基、羟基、烷氧基、酰基、酰氧基、羧基、羧酸盐、磺酸和磺酸盐、烷氧基-或芳氧基-羰基、异氰酸根、氰基、甲硅烷基、卤素、二烷基氨基; 磷酸、磷酸盐、膦酸、膦酸盐、以及它们的组合;

R_{15}' 和 R_{15} 为亲水性、自由基反应性交联剂的残基;

R_{18} 为可控自由基聚合剂;

ζ_i 为另一个主链, 为摩尔分数, 并且 α 等于约0.85至约0.999, β 不为0, 并且 β 和 γ 组合在一起的摩尔分数为约0.15至约0.001。

27. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述聚合物主链 ζ 由下式表示



其中 R_1 、 U 、 V 、 R_{15} 、 R_{15}' 、 α 、 β 、 γ 和 m 如权利要求26所限定。

28. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法, 其中 R_1 选自4-氰基戊酸酯、异丁酸、或苄基基团。

29. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法, 其中 R_1 选自氰基-甲基或异丙苯基基团。

30. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法, 其中 R_1 为多价的。

31. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法, 其中 U 选自H或甲基。

32. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法, 其中 R'' 选自甲基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2^-$ 、 $-(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-^+\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-^+\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-^+\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-^+\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-^+\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{PO}_3^{-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-^+\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{PO}_3^{-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-^+\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{PO}_3^{-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-^+\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{PO}_3^{-2}$ 、以及它们的组合。

33. 根据权利要求31所述的方法, 其中 V 选自吡咯烷酮基、哌啶酮基、2-己内酰胺、3-甲基-2-己内酰胺、3-甲基-2-哌啶酮基、4-甲基-2-哌啶酮基、4-甲基-2-己内酰胺、3-乙基-2-吡咯烷酮基、4,5-二甲基-2-吡咯烷酮基、咪唑基、 N,N -二甲基酰胺基、酰胺基、 N,N -二(2-羟乙基)酰胺基、氰基、 N -异丙基酰胺基、乙酸酯、羧基聚乙二醇、 N -(2-羟丙基)酰胺基、 N -(2-羟乙基)酰胺基、羧基乙基磷酸胆碱、3-(二甲基(4-苄基)铵基)丙烷-1-磺酸酯3-((3-氨基丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯3-((3-(羧基)丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯 N -甲基乙酰胺、 $-\text{乙酰胺}$ 、 N -甲基丙酰胺、 N -甲基-2-甲基丙酰胺、2-甲基丙酰胺、 N,N' -二甲基脲等、以及它们的混合物。

34. 根据权利要求31所述的方法, 其中 V 选自 $-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、吡咯烷酮基、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 N -(2-羟乙基)酰氨基、或 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 。

35. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法, 其中 R_{15} 和 R_{15}' 交联剂不含二甲基硅氧烷基团。

36. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法, 其中 R_{15} 和 R_{15}' 为至少一种交联剂的聚合残基, 所述至少一种交联剂选自 N,N' -亚烷基二(甲基)丙烯酰胺; 聚亚烷基二醇二(甲基)丙烯酸酯; 聚亚烷基二醇二(甲基)丙烯酰胺; 氰尿酸三烯丙酯; 1,3-二乙烯基咪唑烷-2-酮; 和3,3'-亚烷基二(1-乙烯基吡咯烷-2-酮), 其中所述亚烷基具有1-12个碳原子; 以及它们的混合物。

37. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法, 其中 R_{15} 和 R_{15}' 为至少一种交联剂的聚合残基, 所述至少一种交联剂选自 N,N' -亚甲基二(甲基)丙烯酰胺; N,N' -亚乙基二(甲基)丙

烯酰胺;*N,N'*-亚丙基二(甲基)丙烯酰胺;*N,N'*-亚丁基二(甲基)丙烯酰胺;*N,N'*-五亚甲基二(甲基)丙烯酰胺;*N,N'*-六亚甲基二(甲基)丙烯酰胺;乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、三乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、四乙二醇二(甲基)丙烯酸酯;*N,N'*-(氧基二(乙烷-2,1-二基))二丙烯酰胺、*N,N'*-(((氧基二(乙烷-2,1-二基))二(氧基))二(乙烷-2,1-二基))二丙烯酰胺、氰尿酸三烯丙酯、1,3-二乙烯基咪唑烷-2-酮、以及它们的混合物。

38. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法,其中R₁₈为RAFT、TERP、NMP、或ATRP控制剂。

39. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法,其中 α 为约0.92至约0.999,并且 β 和 γ 的所述组合摩尔分数为约0.08至约0.001。

40. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法,其中 α 为约0.95至约0.999,并且 β 和 γ 的所述组合摩尔分数为约0.05至约0.001。

41. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法,其中 α 为约0.97至约0.999,并且 β 和 γ 的所述组合摩尔分数为约0.025至约0.001。

42. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法,其中所述水溶性交联聚合物不含基材缔合嵌段。

43. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法,其中V中的至少约20%衍生自N-(2-羟丙基)(甲基)丙烯酰胺。

44. 根据权利要求26-27中任一项所述的方法,其中V包含衍生自共聚单体的重复单元。

45. 根据权利要求26或27中任一项所述的方法,其中V基本上不含阴离子基团。

46. 根据权利要求26或27中任一项所述的方法,其中V不含阴离子基团。

47. 根据权利要求44所述的方法,其中所述共聚单体选自亲水性单体、疏水性单体、阴离子单体、阳离子单体、两性离子单体、刺激响应性单体、以及它们的组合。

48. 根据权利要求44所述的方法,其中所述共聚单体选自阴离子单体、两性离子单体、以及它们的组合。

聚合物和纳米凝胶材料、及其制备和使用方法

[0001] 本申请是申请日为2013年5月24日,申请号为201380027513.5,发明名称为“聚合物和纳米凝胶材料、及其制备和使用方法”的发明专利的分案申请。

[0002] 相关专利申请

[0003] 本专利申请要求以下专利申请的优先权:2012年5月25日提交的名称为“POLYMERS AND NANOGEL MATERIALS AND METHODS FOR MAKING AND USING THE SAME”的美国临时专利申请No.61/651767;2013年3月15日提交的名称为“POLYMERS AND NANOGEL MATERIALS AND METHODS FORMAKING AND USING THE SAME”的美国专利申请No.13/840919;2013年3月4日提交的名称为“POLYMERS AND NANOGEL MATERIALS AND METHODS FOR MAKING AND USING THE SAME”美国临时专利申请No.61/771961;2013年5月22日提交的名称为“Polymers and nanogel materials and Methods for Making and Using the Same”的美国专利申请No.13/899694;2013年3月4日提交的名称为“CONTACT LENSES COMPRISING WATER SOLUBLE N-(2 HYDROXYALKYL) (METH) ACRYLAMIDE POLYMERS OR COPOLYMERS”的美国临时专利申请No.61/771959;和2013年5月22日提交的名称为“CONTACT LENSES COMPRISING WATER SOLUBLE N-(2HYDROXYALKYL) (METH) ACRYLAMIDE POLYMERS OR COPOLYMERS”的美国专利申请No.13/899676;这些专利申请的内容以引用方式并入。

技术领域

[0004] 本发明涉及交联但未宏观胶凝的共聚物。所述共聚物不具有可与聚合物基材缔合的单独末端链段。此类共聚物可为两亲性的或亲水性的。还提供了纳米凝胶材料。这些共聚物和纳米凝胶材料可结合到多种基材(包括医疗装置)内,以改善可润湿性和润滑性并且抑制其蛋白质和/类脂吸收。

背景技术

[0005] 自20世纪50年代起,接触镜片就已被商业化利用以改进视力。第一种接触镜片由硬质材料制得。尽管目前使用这些镜片,但这些镜片因其较差的初始舒适度和相对较低的氧气透过性而未被广泛使用。后来随着本领域的发展进步,出现了基于水凝胶的软性接触镜片。许多使用者发现软性镜片更舒适,增加的舒适水平允许软性接触镜片使用者比硬质接触镜片的使用者佩戴镜片更长时间。

[0006] 另一种可用的接触镜片为有机硅水凝胶接触镜片。将含有机硅的组分与常规水凝胶组分进行混合以形成有机硅水凝胶,所述有机硅水凝胶相比于常规水凝胶显示具有增加的透氧度。然而,一些有机硅水凝胶相比于常规水凝胶镜片显示具有不可取的高接触角和蛋白质吸收。

[0007] 多种化合物已被公开为适于处理预成形的有机硅水凝胶接触镜片,所述化合物包括表面活性链段的嵌段共聚物、基本上水溶性的含有机硅的表面活性剂、官能化的混合PDMS/极性两亲性共聚物嵌段体系(包括聚二甲基硅氧烷-PVP嵌段共聚物和(甲基)丙烯酸酯化的聚乙烯吡咯烷酮)。美国专利申请序列No.2011/0275734涉及“具有末端硅氧烷的非

反应性、亲水性聚合物”，其具有直链或支化的亲水性链段。仍需要用于改善接触镜片并且尤其是有机硅水凝胶接触镜片的特性的方法。

发明内容

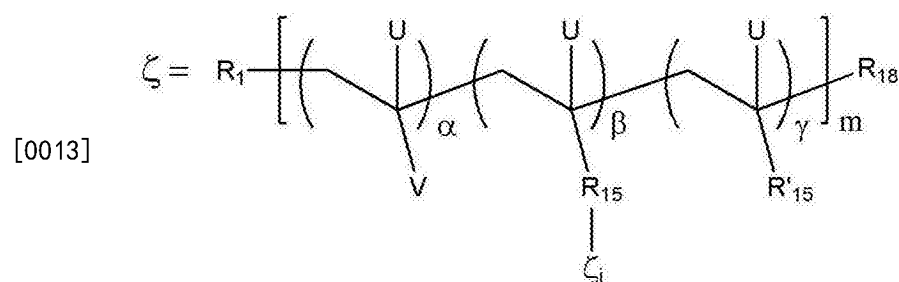
[0008] 本发明涉及组合物，所述组合物包含至少一种亲水性纳米凝胶材料、由其组成、以及基本上由其组成，所述亲水性纳米凝胶材料包含一种或多种交联共聚物、由其组成、以及基本上由其组成，其中所述共聚物包含、包括、并且基本上包括具有约10至约10,000范围内的聚合度的一个或多个聚合物主链，并且其中所述亲水性纳米凝胶材料 (a) 与表面缔合并且 (b) 不含末端基材缔合链段。

[0009] 本发明还涉及眼科装置，所述眼科装置包含至少一种含有机硅的聚合物和至少一种水溶性交联共聚物、由其组成、以及基本上由其组成，所述共聚物包含多个聚合物主链、由其组成、以及基本上由其组成，该多个聚合物主链各自具有约10至约10,000范围内的聚合度，其中所述共聚物与所述眼科装置的至少一个表面缔合并提供所述眼科装置，该眼科装置与含有机硅的聚合物相比具有至少约20%的类脂吸收率减少量。

[0010] 本发明涉及一种方法，所述方法包含使接触镜片在接触条件下与溶液接触、由其组成、以及基本上由其组成，所述溶液包含至少一种类脂吸收率减少量的水溶性交联共聚物、由其组成、以及基本上由其组成，所述接触条件适于使所述共聚物与所述接触镜片缔合；其中所述交联共聚物包含、包括、并且基本上包括各自具有约10至约10,000范围内的聚合度的多个交联聚合物主链，其中所述交联共聚物不包括含有直接键合到聚合物主链的羧酸基团的重复单元。

[0011] 本发明还涉及一种方法，包含以下方法、由其组成、以及基本上由其组成：形成反应混合物，所述反应混合物包含至少一种亲水性组分和至少一种水溶性交联共聚物，所述共聚物包含多个聚合物主链、由其组成、以及基本上由其组成，所述多个聚合物主链各自具有约10至约10,000范围内的聚合度；以及固化所述反应混合物以形成接触镜片。

[0012] 本发明的组合物包含水溶性交联聚合物、由其组成、以及基本上由其组成，所述聚合物具有由下式表示的主链 ζ



[0014] 其中 R_1 为二价基团，所述二价基团选自任选地取代的亚烷基；任选地取代的饱和、不饱和、芳族碳环或杂环；任选地取代的烷硫基；任选地取代的烷氧基；或任选地取代的二烷基氨基；

[0015] U 独立地选自氢、卤素、可任选地由羟基、烷氧基、芳氧基 (OR'')、羧基、酰氧基、芳酰氧基 (O_2CR'')、烷氧基-羰基、芳氧基-羰基 (CO_2R'')、以及它们的组合取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0016] V 独立地选自 R'' 、 $-CO_2R''$ 、 $-COR''$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR''$ 、 $-CONR''_2$ 、 $-O_2CR''$ 、 $-OR''$ 、环状和无环的 N -乙烯基酰胺、以及它们的组合；

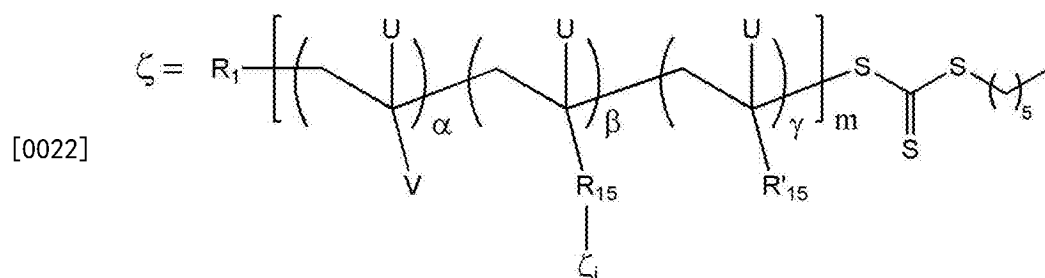
[0017] R₁, 独立地选自任选地取代的C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈烯基、芳基、杂环基、烷芳基, 其中取代基独立地选自环氧基、羟基、烷氧基、酰基、酰氧基、羧基、羧酸盐、磺酸和磺酸盐、烷氧基-或芳氧基-羰基、异氰酸根、氰基、甲硅烷基、卤素、二烷基氨基; 磷酸、磷酸盐、膦酸、膦酸盐、以及它们的组合;

[0018] R₁₅' 和R₁₅为亲水性、自由基反应性交联剂的残基;

[0019] R₁₈为可控自由基聚合剂, 并且在一些实施例中, R₂₄选自一价RAFT剂、ATRP剂、TERP剂、和NMP剂;

[0020] ζ_i 为另一个主链, 为摩尔分数, 并且 α 等于约0.85至约0.999, β 不为0, 并且 β 和 γ 组合在一起的摩尔分数为约0.15至约0.001。

[0021] 在另一个实施例中, 本发明的组合物包含、包括、并且基本上包括水溶性交联聚合物, 所述聚合物具有由下式表示的主链 ζ



[0023] 其中R₁、U、V、R₁₅、R₁₅'、 α 、 β 、 γ 和m定义如上。

[0024] 所述组合物为与所述组合物相关的聚合物制品赋予优异的可润湿性和润滑性、以及减少的蛋白质和/或类脂吸收率。还公开了制备和使用这些组合物的方法。组合物包含半交联的、非胶凝的共聚物, 所述共聚物可在聚合物链形成之后进行交联、或者可得自至少一种烯键式不饱和单体与多官能烯键式不饱和单体的共聚。此类共聚物可用作纳米凝胶组合物, 所述纳米凝胶组合物包含至少一种交联但未宏观胶凝的稳定嵌段共聚物。所述共聚物在交联之前预成形时具有约10至约10,000范围内的聚合度。本专利申请的共聚物可包含在制备眼科装置的反应性混合物中, 或者可在眼科装置形成之后与眼科装置缔合。结合到眼科装置之上或之内的至少一种共聚物能够改善所述眼科装置的至少一个特性, 例如, 相比于仅基材使类脂吸收率减少至少约20%。所述共聚物可为两亲性的或亲水性的。

[0025] 还提供了抑制或减少被接触镜片吸收的类脂的方法, 所述方法包括使接触镜片与包含至少一种具有约10至约10,000的聚合度的水溶性交联共聚物的溶液在用以使所述水溶性交联共聚物与所述接触镜片截留或缔合的条件下接触。

附图说明

[0026] 图1为对于经PVP-硅氧烷共聚物处理的塞诺菲康(senofilcon)A镜片而言的分子量相对类脂吸收率的曲线图。

具体实施方式

[0027] 在描述本发明的多个示例性实施例之前, 应当理解本发明不限于在以下描述中所述的构造细节和方法步骤。本发明能够具有其它实施例, 并能够以各种方式实践或实施。

[0028] 已发现, 尽管先前开发的具有末端硅氧烷(具有直链、支化、或梳状的亲水性链段)

的非反应性、亲水性聚合物的使用在减少类脂和/或蛋白质吸收率以及增加接触镜片的润滑性和可润湿性方面已取得进展,但随着分子量的增加将达到改善特性的极限。图1示出了相对于分子量的这种极限。从图1中的曲线图显而易见,对于经具有增加分子量的PVP-硅氧烷共聚物处理的塞诺菲康A镜片而言,当亲水性PVP链段达到约80kDa的分子量时,类脂吸收率下降到约15 μ g/镜片的最低水平。对于经具有超过80kDa的分子量的PVP-硅氧烷共聚物的镜片而言,观察到塞诺菲康A的类脂吸收率不再减少。

[0029] 令人惊讶的是,已发现,具有交联或“桥联”的亲水性链段且不具有单独的基材缔合链段的聚合物纳米凝胶可导致接触镜片具有改善的特性,例如,减少的类脂和蛋白质吸收率以及较低的摩擦力。另外,据信,可根据所需的应用和具体基材材料来定制交联剂和交联度的选择。

[0030] 如本文所用,“缔合”是指在不存在共价键合的情况下保持在基材之中或之上的共聚物。缔合可包括物理保持(例如,缠结或锚固)、或氢键合、范得瓦耳斯力、偶极-偶极相互作用、静电吸引、以及这些效应的组合。已令人惊讶地发现,半交联嵌段共聚物与基材之间的缔合为持久性的,并且甚至在数字擦拭情况下仍得以保持。当基材为接触镜片时,半交联嵌段共聚物在所需的佩戴周期期间保持在接触镜片之中和/或之上,包括在实施例其中接触镜片为通过采用数字擦刷的清洁而可重复使用的镜片。

[0031] 如本文所用,“缔合型链段”是指保持或缔合在基材的表面、区域、或区段之中或之上的聚合物的末端链段的一部分。缔合型链段可为亲水性的或疏水性的。

[0032] 如本文所用,“非反应性”是指WSC聚合物不含在反应、储存、或使用条件下形成共价键的官能团。例如,当亲水性聚合物在高压灭菌之前接触基材(例如,接触镜片)时,极少(少于1重量%)的WSC聚合物包含残余的反应性基团。即使存在残余基团,接触条件也不含催化自由基反应所需的引发剂。因此,WSC不能与基材形成共价键。本领域的技术人员应当理解,尽管极少量的WSC聚合物(少于5重量%,并且少于1重量%)可具有残余的反应性基团,但存在的残余的反应性基团太少以至于不能使可取或功能量的交联纳米凝胶与基材缔合。保持WSC聚合物与基材缔合的主优势效应为WSC聚合物的至少一部分的截留。

[0033] 术语“交联”是指聚合物链通过由元素、基团、或化合物构成的桥或多个桥附接到一个或多个聚合物链,所述桥通过主价键(包括共价键、离子键、和氢键)来接合链的某些碳原子。在本文所公开的本发明的各种实施例中,可通过共价键合、离子键合、氢键合等来产生交联。共价交联的示例性实施例将包括单乙烯基单体与包含多个(即2个或更多个)乙烯基取代基的单体的自由基共聚期间的交联的原位形成。此类聚合将导致多个聚合物链彼此之间的共价交联和(取决于交联剂的单体转化程度和摩尔量)宏观凝胶的形成。

[0034] 离子交联聚合物链可原位产生(即,在聚合期间)或者可在聚合后产生。当将包含聚合物阳离子材料的水性溶液添加到包含聚合物阴离子材料的水性溶液时,可产生后一情况。在两种离子聚合物混合时,产生聚合物-聚合物络合以及小抗衡离子解离,从而导致离子交联的聚合物-聚合物络合物的形成。此类络合物的溶解度主要由正电荷和负电荷的化学计量来控制。在溶液中形成多阴离子材料与多阳离子材料之间的此类离子交联为本领域的技术人员所熟知的。当单乙烯基单体与由两个烯键式不饱和单体(彼此通过离子键进行连接)构成的二乙烯基交联剂共聚时,可产生前一离子交联情况。可通过以下方式来形成此类“离子交联剂”:使包含酸(如,羧酸)的烯键式不饱和单体与包含碱部分(如,叔胺)通过简

单的酸/碱化学作用结合在一起以形成单体-单体络合物或二乙烯基共价有机盐。

[0035] 在本发明的上下文中,当将具有多个质子供体部分的聚合物与具有多个质子受体部分的聚合物在溶液中进行混合时,可产生经由氢键合的交联。在此类实施例中,这两种聚合物能够形成可溶的或不溶解的络合物,这取决于络合物中的质子供体基团相对质子受体基团的比率、以及存在于聚合物链上的额外增溶部分或非增溶部分的丰度。

[0036] 如本文所用,“纳米凝胶”是指在室温下可溶于或可无限地分散在水性溶液中的亚微米水凝胶颗粒。可通过如下方式来确定溶液的溶解度:制备1重量%的交联纳米凝胶的水溶液并且通过0.45微米尼龙注射器式滤器(例如,得自Whatman或Pall Membranes的那些)来过滤该溶液。水性溶液(2重量%并且在一些情况5重量%)可为可取的。可溶的溶液将在溶液中保持至少约90%并且在一些实施例中,至少约95%、99%的所述纳米凝胶。在一个或多个实施例中,溶液为透明的。在一个实施例中,水性溶液为至少约50重量%、在一些实施例中至少约70重量%、在其它实施例中至少约90重量%、在其它实施例中至少约99重量%、并且在其它实施例中至少约99.5重量%的水溶液或镜片润湿溶液。

[0037] 水溶性交联(WSC)聚合物或纳米凝胶呈宏观非胶凝状态,这使得它们可溶于水性溶液(包括眼科溶液和组合物)中。WSC聚合物在其缔合或结合到眼科溶液或组合物中的温度下通常呈非胶凝状态。对于诸如接触镜片之类的眼科装置而言,WSC聚合物一旦与接触镜片结合或缔合就可不必为非胶凝的。然而,对于眼科溶液而言,WSC聚合物通常在整个储存期间并且在一些实施例中在整个使用期间保持为非胶凝的。少量的胶凝聚合物(如,少于约5重量%)可为可接受的,并且在一些情况下,如果胶凝聚合物的量过大,则可通过本领域中已知的工艺(例如,过滤)来进行移除。

[0038] 本文提供的水溶性交联聚合物的实施例在亲水性聚合物链中并且沿着亲水性聚合物链为无规交联的。用于交联的试剂称为交联试剂或交联剂。

[0039] 如本文所用,“至少部分疏水性的聚合物基质”为包括衍生自疏水性组分(例如,疏水性单体、大分子单体、和预聚物)的重复单元的那些基质。疏水性组分为如下组分,其不溶于水并且在与仅其它疏水性组分进行均聚或聚合时相对于例如眼科溶液(例如,润湿溶液)具有大于约90°的接触角。至少部分疏水性的聚合物基质的例子包括由PMMA、有机硅、有机硅水凝胶(涂布的和未涂布的)形成的接触镜片、支架、导管等。疏水性单体、大分子单体、和预聚物的例子包括含有有机硅基团、硅氧烷基团、未取代的烷基基团、芳基基团等的单体、大分子单体和预聚物。具体例子包括含有机硅的组分,例如,一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的聚二甲基硅氧烷(800-1000MW) (mPDMS)、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正甲基封端的聚二甲基硅氧烷、TRIS、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸月桂酯等。

[0040] 如本文所用,“稳定的”是指化合物在121℃的单个高压灭菌周期中持续30分钟时未发生如下变化,所述变化将不利地影响润湿剂或者润湿剂和聚合物基材的组合的所需特性。例如,在一些实施例中,硅氧烷链段与聚合物链段之间的酯键为不可取的。可在干燥的情况下或者可在存在眼科相容性盐水溶液(例如但不限于硼酸盐或磷酸盐缓冲盐水)的情况下下来执行高压灭菌。

[0041] 如本文所用,“近单分散”是指具有1.5或更小的多分散指数(PDI)并且涉及一簇交联的两亲性主链内的各个主链聚合度和/或MW。在一些实施例中,聚合物显示具有小于约1.3、并且在其它实施例中约1.05至约1.3范围内的多分散性。本领域的技术人员应当理解,

各个近单分散主链在统计学上在聚合期间彼此交联并且由此所得的水溶性交联聚合物簇将具有超过1.5的多分散值。

[0042] 如本文所用,“聚合度”是指每个聚合物分子或聚合物链段的重复单元数。例如,在一个或多个实施例中,本发明的共聚物(在交联之前)可具有约10至约10,000(或约50至约5000、或约300至约5000、或约500至约2000、或约100至约1000、或约100至约500、或约100至约300)范围内的聚合度。

[0043] 如本文所用,“交联剂与主链的摩尔比”(XL:ζ-PC)是指共聚物制备期间所用的交联剂的摩尔数与制备中所用的主链的摩尔数的比率。主链的数量取决于可控自由基聚合(CRP)剂或控制剂(如果存在)的摩尔量。具体实施例包括约0.005至约10(或约0.1至约5、或约0.1至约1.5、或约0.1至约1.25)范围内的交联剂与主链的摩尔比。示例性的CRP剂包括但不限于:可逆加成断裂链转移聚合(RAFT)剂;原子转移自由基聚合(ATRP)剂;碲化物介导型聚合(TEP)剂;和/或氮氧化物介导型活性自由基聚合(NMP)剂。

[0044] 如本文所用,“链段”或“嵌段”是指包含具有相似特性(例如,组成或亲水性)的重复单元的聚合物的区段。

[0045] 如本文所用,“有机硅链段”是指-[SiO]-。每个-[SiO]-重复单元中的Si原子可为烷基或芳基取代的、优选地由C₁₋₄烷基取代的、并且在一个实施例中由甲基基团取代以形成二甲基硅氧烷重复单元。

[0046] 如本文所用,“亲水性缔合型链段”为亲水性的,但可通过氢键合或离子键合与基材缔合。例如,对于包含质子受体(例如,DMA、NVP、或PVP)的镜片而言,亲水性缔合型链段包括质子供体基团。在此例子中,合适的质子供体基团包括4-丙烯酰胺基丁酸(ACAII)、N-羟基烷基(甲基)丙烯酰胺单体,例如N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺、和N-(2,3-二羟丙基)甲基丙烯酰胺;或乙烯基苯甲酸。本发明的有益效果在于交联纳米凝胶不包括单独的缔合型链段,因为主链自身能够与选定的基材缔合。

[0047] 如本文所用,“亲水性”聚合物或单体为在25℃下以至少约10重量%的浓度与水混合时产生透明单相的物质。

[0048] 如本文所用,“络合链段”或“络合基团”包括显示具有强效非共价相互作用的官能团对,例如,与二醇官能团强效相互作用的烷基或芳基硼酸、或者生物素和抗生物素蛋白键合。在一个实施例中,络合链段可包括单体,例如,(4-乙烯基苯基)硼酸、(3-丙烯酰胺基苯基)硼酸、或(4-丙烯酰胺基苯基)硼酸、或N-(2-丙烯酰胺基乙基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-嘧啶并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺。

[0049] 如本文所用,“刺激响应性组分”包括响应于环境条件中的变化而发生物理或化学变化的组分。可引起变化的条件包括pH、光、盐浓度、温度、它们的组合等。可用于制备刺激响应性组分的单体的例子包括但不限于N-异丙基丙烯酰胺、乙烯基苯甲酸、或丙烯酰胺基丁酸(ACAII)等。

[0050] 如本文所用,“基材”是指制品,例如,片材、膜、管、或较复杂的形式(例如,生物医疗装置)。

[0051] 如本文所用,“生物医疗装置”为设计为在哺乳动物组织或流体中或在哺乳动物组织或流体上使用的任何制品。这些装置的例子包括但不限于导管、植入物、支架、缝合线、绷带、和眼科装置,例如,眼内镜片和接触镜片等。

[0052] 如本文所用,术语“镜片”指位于眼睛中或位于眼睛上的眼科装置。这些装置可提供光学校正、美容增强作用、紫外线阻隔和可见光或眩光减少、治疗效果(包括伤口愈合)、药物或营养物递送、诊断评估或监控、或者它们的任何组合。术语镜片包括但不限于软性接触镜片、硬质接触镜片、眼内镜片、覆盖镜片、眼部插入物、和光学插入物。

[0053] 如本文所用,“含有机硅的聚合物”为含有机硅或硅氧烷重复单元的任何聚合物。含有机硅的聚合物可为均聚物(例如有机硅弹性体)、或共聚物(例如氟代-有机硅和有机硅水凝胶)。如本文所用,有机硅水凝胶是指如下聚合物,其包括含有机硅的重复单元、以及在一些实施例中至少约10%并在一些实施例中至少约20%的水含量。

[0054] 如本文所用,“RAFT聚合”或“RAFT”是指可逆加成断裂链转移聚合。

[0055] 如本文所用,“反应性组分”为聚合反应混合物中在聚合时变成聚合物结构的一部分的组分。因此,反应性组分包括共价键合到聚合物网络内的单体和大分子单体。未变成聚合物结构的一部分的稀释剂和加工助剂不是反应性组分。

[0056] 如本文所用,“取代的”是指可包含卤素、酯、芳基、烯炔、炔炔、酮、醛、醚、羟基、酰胺、胺以及它们的组合的烷基。

[0057] 如本文所用,“自由基源”是指生成自由基的任何合适方法,例如,合适化合物(热引发剂,例如,过氧化物、过氧化酯、或偶氮化合物)的热致均裂反应,由单体(如苯乙烯)、氧化还原引发体系、光化学引发体系的自发生成,或高能辐射(例如,电子束、X-辐射、或 γ -辐射)。已知充当“自由基源”的化学物质通常被本领域的技术人员称为引发剂,并且出于本公开的目的,也将如此称谓。

[0058] 如本文所用,“质子供体链段”或“质子供体官能团”为在镜片形成、高压灭菌、或储存条件下能够向质子受体链段或基团提供质子的官能团。质子供体官能团包括醇、酸、伯酰胺等。

[0059] 如本文所用,“质子受体链段”或“质子受体官能团”为在镜片形成、高压灭菌、或储存条件下能够接受质子的官能团。质子受体基团包括胺、酰胺、羰基等。

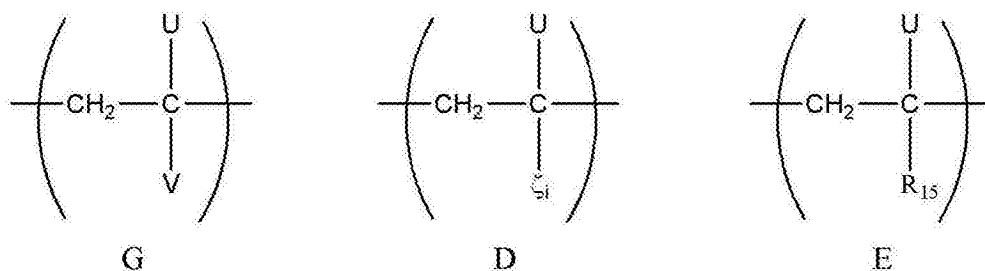
[0060] 在一个实施例中,本发明的WSC聚合物为不含末端基材缔合链段的稳定的聚合物润湿剂。所述聚合物由如下材料或聚合物构成,所述材料或聚合物对于医疗装置的至少一部分具有亲和力并且在基材性能中提供所需改善。聚合物润湿剂可有利地在单个步骤中、而非经过先前预处理来与基材进行缔合。

[0061] 因此,水溶性交联聚合物由亲水性的且对于给定医疗装置具有亲和力的组分形成。例如,水溶性交联聚合物可由包含质子供体官能团和质子受体官能团的组分形成。在一个此类实施例中,WSC聚合物可包含多个质子供体官能团(例如,醇),并且因此对于接受质子的医疗装置或其它表面具有亲和力。反之,水溶性交联聚合物可包含多个质子受体官能团(例如,酰胺),并且因此对于提供质子的医疗装置或其它表面具有亲和力。然而,在其它实施例中,WSC聚合物可包含多个离子官能团(例如,羧酸盐、磷酸盐、铵盐、或磷盐),并且对于带有与给定离子水溶性交联聚合物相反电荷的医疗装置具有亲和力。在其它实施例中,WSC聚合物包含能够与医疗装置或表面上的其它互补官能团发生络合作用的官能团。例如,水溶性交联聚合物可包含多个硼酸官能团并且可与包含多个羟基基团的医疗装置或表面缔合。在可供选择的实施例中,羟基基团可包含在水溶性交联聚合物内并且可与包含多个硼酸官能团的表面缔合。在一些实施例中,水溶性交联聚合物为刺激响应性的并且由如下

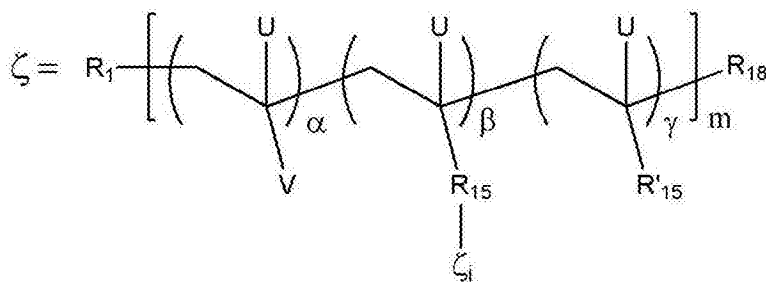
官能团构成,所述官能团在结合到聚合物形式内时导致所得聚合物在不同的溶液条件下为水溶性的或水不溶性的。例如,水溶性交联聚合物可由温度响应性聚合物构成,例如,在水中在32℃下发生相变的聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)。因此,在低于32℃的溶液温度下,所述PNIPAM聚合物为水溶性的和亲水性的,而在较高的溶液温度(即,高于32℃)下,其为水不溶性的、疏水性的、并且能够与包含至少一种疏水物的医疗装置或表面缔合。

[0062] 在一个实施例中,水溶性交联聚合物由烯键式不饱和单体与多官能烯键式不饱和单体的共聚来形成。

[0063] 亲水性主链 ζ 包括统计分布的具有下式的G、D、和E的重复单元:



[0064]



式 I

[0065] 项 α 、 β 、和 γ 指定构成水溶性交联聚合物的G、D、和E的相对摩尔量(以摩尔分数形式)。在一些实施例中, α 等于约0.85至约0.999、约0.92至约0.999、约0.95至约0.999、以及约0.97至约0.999,而对于每个相应的 α 范围而言, β 和 γ 的和将等于约0.15至约0.001、约0.08至约0.001、约0.05至约0.001、以及约0.025至约0.001。就本发明的目的而言,水溶性交联聚合物中主链的D的摩尔分数(即 β)旨在相对于E的摩尔分数(即 γ)最大化,由此最大化 ζ 与其它 ζ_i -主链之间的交联数,即,存在极少的未反应的 R'_{15} 部分。 α 、 β 、和 γ 的全部摩尔分数基于用于给定实施例的单体进料中的单体和交联剂的相对量计,并且假定单体和交联剂上的乙烯基取代基的反应性差异极小,即,发生近统计学结合。在一个实施例中,本发明的纳米凝胶基本上不含未反应的 R'_{15} 基团。当 R'_{15} 包括双键时,这可通过能够检测双键的存在FTIR或其它方法来确定。在一个实施例中, R_{15} 和 R'_{15} 基本上不含硅氧烷重复单元,并且在另一个实施例中,基本上不含有机硅。

[0066] 结构I可包含末端硫羰基硫代部分,而在其它实施例中,其可不包含末端硫羰基硫代部分。

[0067] U选自氢、卤素、可任选地由羟基、烷氧基、芳氧基(OR'')、羧基、酰氧基、芳酰氧基($\text{O}_2\text{CR}''$)、烷氧基-羰基、芳氧基-羰基($\text{CO}_2\text{R}''$)、以及它们的组合取代的 C_1 - C_4 烷基。优选地,U可选自H或甲基。

[0068] V独立地选自 R'' 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{COR}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}''$ 、 $-\text{CONR}''_2$ 、 $-\text{O}_2\text{CR}''$ 、-

OR”；加上环状和无环的N-乙烯基酰胺、以及它们的组合。

[0069] R”独立地选自任选地取代的C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈烯基、芳基、杂环基、烷芳基，其中取代基独立地选自环氧基、羟基、烷氧基、酰基、酰氧基、羧基和羧酸盐、磺酸和磺酸盐、烷氧基-或芳氧基-羰基、异氰酸根、氰基、甲硅烷基、卤素和二烷基氨基；磷酸、磷酸盐、膦酸、膦酸盐。在一个实施例中，R”选自甲基、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂-CO₂⁻、-CH₂CH₂-CO₂⁻、-CH₂CH₂CH₂-CO₂⁻、-CH₂CH₂CH₂CH₂-CO₂⁻、-CH₂-SO₃⁻、-CH₂CH₂-SO₃⁻、-CH₂CH₂CH₂-SO₃⁻、-CH₂CH₂CH₂CH₂-SO₃⁻、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-SO₃⁻、-(CH₃)₂-CH₂-CO₂⁻、-(CH₃)₂-CH₂-SO₃H、-CH₂CH₂CH₂-⁺N(CH₃)₂-CH₂CH₂-CO₂⁻、-CH₂CH₂-⁺N(CH₃)₂-CH₂CH₂-CO₂⁻、-CH₂CH₂CH₂-⁺N(CH₃)₂-CH₂CH₂CH₂-SO₃⁻、-CH₂CH₂-⁺N(CH₃)₂-CH₂CH₂CH₂-SO₃⁻、-CH₂CH₂CH₂-⁺N(CH₃)₂-CH₂CH₂CH₂-PO₃⁻²、-CH₂CH₂-⁺N(CH₃)₂-CH₂CH₂CH₂-PO₃⁻²、-CH₂CH₂CH₂-⁺N(CH₃)₂-CH₂CH₂-PO₃⁻²-CH₂CH₂-⁺N(CH₃)₂-CH₂CH₂-PO₃⁻²、以及它们的组合等。合适的V基团的例子包括吡咯烷酮基、哌啶酮基、2-己内酰胺、3-甲基-2-己内酰胺、3-甲基-2-哌啶酮基、4-甲基-2-哌啶酮基、4-甲基-2-己内酰胺、3-乙基-2-吡咯烷酮基、4,5-二甲基-2-吡咯烷酮基、咪唑基、N,N-二甲基酰胺基、酰胺基、N,N-二(2-羟乙基)酰胺基、氰基、N-异丙基酰胺基、乙酸根-、羧基聚乙二醇、N-(2-羟丙基)酰胺基、N-(2-羟乙基)酰胺基、羧基乙基磷酸胆碱、3-(二甲基(4-苄基)铵基)丙烷-1-磺酸酯(DMBAPS)、3-((3-氨基丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯(AMPDAPS)、3-((3-(羧基)丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯(APDAPS)、N-甲基乙酰胺、-乙酰胺、N-甲基丙酰胺、N-甲基-2-甲基丙酰胺、2-甲基丙酰胺、N,N'-二甲基脲等、以及它们的混合物。

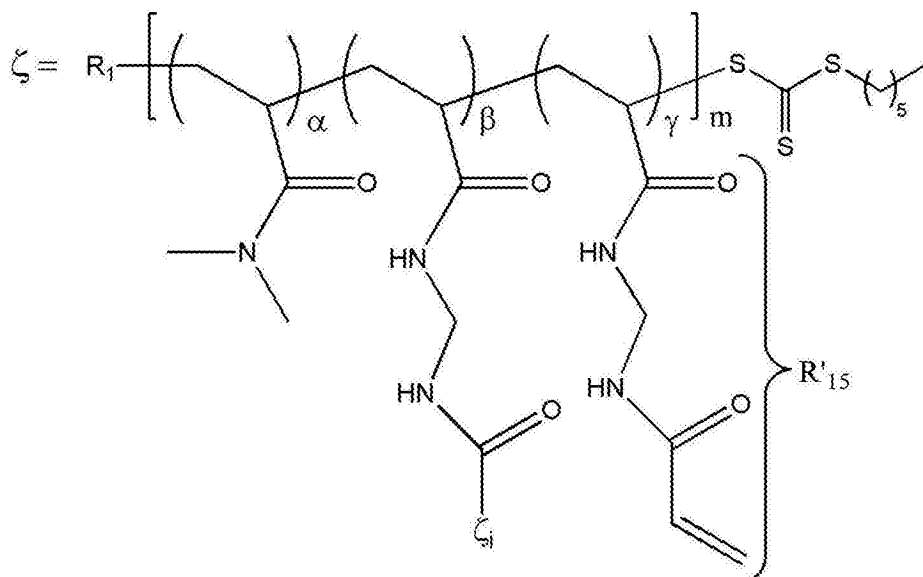
[0070] 在一个实施例中，V包括-N(CH₃)₂、吡咯烷酮基、-CON(CH₃)₂、N-(2-羟乙基)酰胺基、或-N(CH₃)COCH₃。

[0071] R₁可为能够引发自由基聚合的任何化学部分或聚合物。在一个实施例中，R₁能够发生如将在RAFT聚合条件下观察到的可逆端接和断裂，同时还保持引发聚合的能力。R₁可选自任选地取代的亚烷基；任选地取代的饱和、不饱和、芳族碳环或杂环；任选地取代的烷硫基；任选地取代的烷氧基；或任选地取代的二烷基氨基。在一个实施例中，R₁选自任选地取代的苄基、任选地取代的苯基、乙酸酯、任选地取代的丙酸酯、4-氰基戊酸酯、或异丁酸酯官能团。在一个实施例中，R₁包括4-氰基戊酸酯、异丁酸、或苄基基团。在其它实施例中，R₁可包括氰基-甲基或异丙苯基基团。在另一个实施例中，R₁包括所述官能团并且为多价的。在下文的式VIII中示出了具有一系列合适取代基的稳定共聚物的例子。

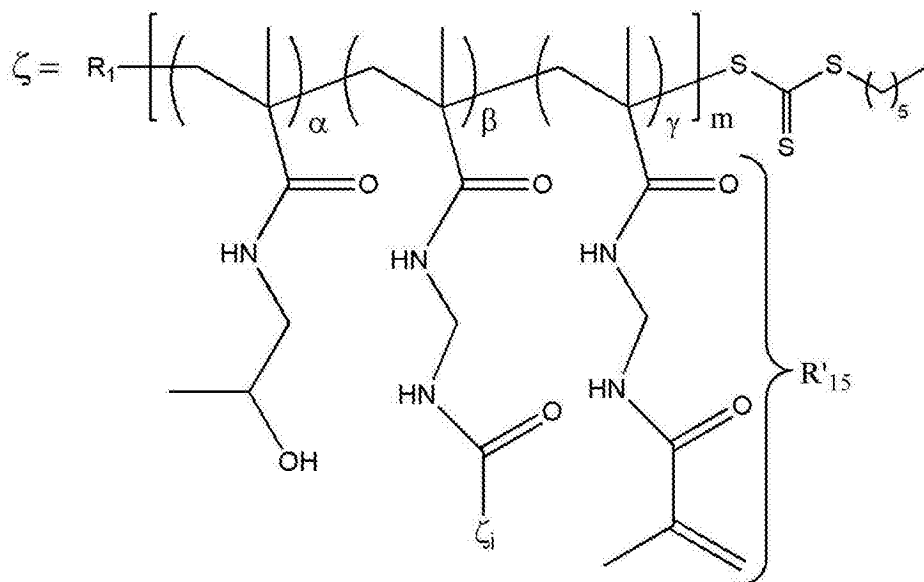
[0072] R₁₈包括能够参与和/或介导可控自由基聚合(CRP)的试剂。CRP技术为本领域的技术人员所熟知的并且可包括但不限于可逆加成断裂链转移聚合(RAFT)、原子转移自由基聚合(ATRP)、氮氧化物介导的聚合(NMP)、和碲-介导的自由基聚合(TERP)。

[0073] 在一个实施例中，下述共聚物结构可通过RAFT来形成并且因此可在ζ-簇内的每个主链的末端上包含硫羰基硫代官能团。

[0074]



[0075]



式 II 和 III

[0076] 应当理解,上述取代基可以任何组合进行结合。

[0077] WSC聚合物通常具有约10至约10,000范围内的聚合度。在一些实施例中,聚合度为至少约100、或至少约300,或者甚至在其它情况下为至少约500。在其它实施例中,水溶性交联聚合物具有下述范围内的聚合物:约300至约10,000、约300至约5,000、约500至约10,000、约500至约5,000、约500至约2000、以及约700至约2000。聚合度可得自MALDI-TOF、SEC-MALLS、NMR、或它们的组合。

[0078] 每个 ζ -主链为交联的或半交联的。即,不同于先前公开的具有仅直链、支化、或梳状结构的技术,水溶性交联共聚物为通过沿聚合物的共价键、离子键、或氢键无规交联的。交联剂具有两个或更多个反应性或缔合型官能团以与本发明的共聚物反应和/或使本发明的共聚物彼此缔合。交联剂的残基在式II和III中示为 R_{15} 和 R'_{15} 。交联剂包括自由基反应性官能团,例如,乙烯基、烯丙基、(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺等。在一个实施例中,交联剂为亲水性的,并且在另一个实施例中,不包括二甲基硅氧烷基团,并且在另一个实施例中,不含有机硅。示例性的共价交联剂包括: N,N' -亚甲基二(甲基)丙烯酰胺; N,N' -亚乙基

二(甲基)丙烯酰胺;N,N'-亚丙基二(甲基)丙烯酰胺;N,N'-亚丁基二(甲基)丙烯酰胺;N,N'-五亚甲基二(甲基)丙烯酰胺;N,N'-六亚甲基二(甲基)丙烯酰胺;所有其它的N,N'-亚烷基二(甲基)丙烯酰胺;所有的聚亚烷基二醇二(甲基)丙烯酸酯,包括但不限于乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、三乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、四乙二醇二(甲基)丙烯酸酯;以及所有的聚亚烷基二醇二(甲基)丙烯酰胺,包括但不限于N,N'-(氧基二(乙烷-2,1-二基))二丙烯酰胺、N,N'-(((氧基二(乙烷-2,1-二基))二(氧基))二(乙烷-2,1-二基))二丙烯酰胺、氰尿酸三烯丙酯(TAC)、1,3-二乙烯基咪唑烷-2-酮、和3,3"亚烷基二(1-乙烯基吡咯烷-2-酮),其中亚烷基具有1-12个碳。本发明的WSC聚合物为水溶性的和非胶凝的。

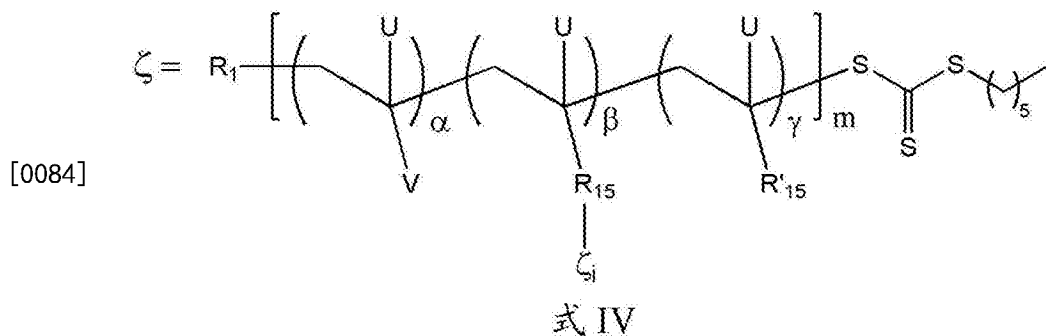
[0079] 还可使用如下交联剂,所述交联剂具有沿着能够可逆断裂或分裂的主链的官能团。例如,N,N'-脒胺二(甲基)酰基酰胺可用作交联剂。在半交联嵌段共聚物与基材缔合之后,可断裂并且重新形成脒胺中的二硫键以产生较紧密地缠结在基材基质中的互穿网络。

[0080] 交联反应混合物中的RAFT剂与交联剂的摩尔比大于约0.1、大于约0.2、大于约0.3、大于约0.5、大于约0.75、大于约1、大于约2、大于约5、并且在一些情况下大于约10。在一个实施例中,交联剂不含有机硅并且交联反应混合物中的RAFT剂与交联剂的比率大于约0.1。在交联剂包括硅氧烷的实施例中,交联反应混合物中的RAFT剂与交联剂的比率大于约0.3。交联反应混合物中的交联剂相对理论主链("XL:ζ-PC")的摩尔量的摩尔比可介于0.01:1.0和6.0:1.0之间,其中XL:ζ-PC的下述限制性值为优选的:0.1:1.0、0.2:1.0、0.25:1.0、0.3:1.0、0.4:1.0、0.5:1.0、0.55:1.0、0.6:1.0、0.7:1.0、0.75:1.0、0.8:1.0、0.9:1.0、1.0:1.0、1.2:1.0、1.25:1.0、1.5:1.0、3.0:1.0、4.0:1.0、5.0:1.0、7.5:1.0、或甚至10:1.0。在一些实施例中,期望选择XL:ζ-PC值来在宽泛的温度范围和溶液条件下提供WSC聚合物,以允许易于结合到多种制品和溶液内。例如,包含聚(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺) PHPMA的水溶性交联聚合物可有利地具有小于约1.25:1的XL:ζ-PC以避免聚合物的宏观胶凝。在其它实施例中,用于所述例子的XL:ζ-PC可小于3:1。然而在其它实施例中,用于所述例子的XL:ζ-PC可小于1.5:1。在其它实施例中,期望选择XL:ζ-PC值以提供经处理基材的所需类脂吸收率降低,其中随着XL:ζ-PC值的增加,类脂吸收率水平下降。

[0081] 除了XL:ζ-PC之外,影响宏观胶凝发生点的另一个因素为总单体浓度。在本发明的一些实施例中,所使用的总单体浓度可包括但不限于1至约80重量%和约10至约50重量%以及另外约20至约50重量%。

[0082] 本领域的技术人员应当理解,形成于可控自由基聚合(CRP)体系中的主链的数量取决于可控自由基聚合(CRP)剂或控制剂的浓度。就RAFT聚合而言,控制剂将为硫羰基硫代官能的控制剂。就ATRP而言,控制剂将为铜配体络合物。就本文所公开的本发明的目的而言,可使用任何CRP剂。在其它实施例中,可不需要CRP剂,前提条件是可能形成纳米凝胶,且不存在宏观胶凝。

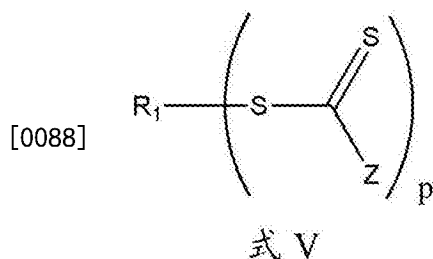
[0083] 在一个实施例中,聚合物润湿剂具有如式IA所示的通式结构和主链指示符ζ。



[0085] 其中 R_1 、 R_{15} 、 R'_{15} 、 G 、 D 、 E 、 Z 、 ζ 、 ζ_i 、 a 、 b 、 g 、 m 、和 p 定义如下并且可通过使以下物质接触来形成：

[0086] 至少一种具有式 $H_2C=UV$ 的亲水性单体

[0087] 至少一种由式II表示的具有大于0.1的链转移常数的RAFT剂；

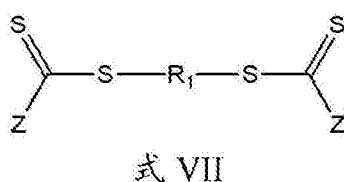
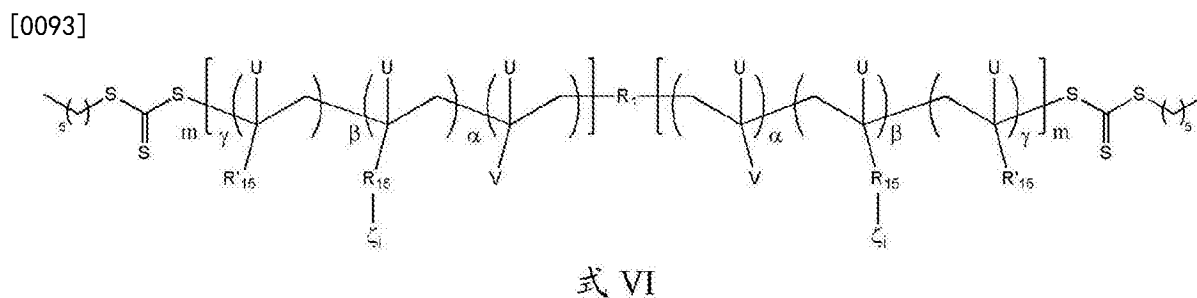


[0089] (iii) 由自由基源(即引发剂)产生的自由基；以及

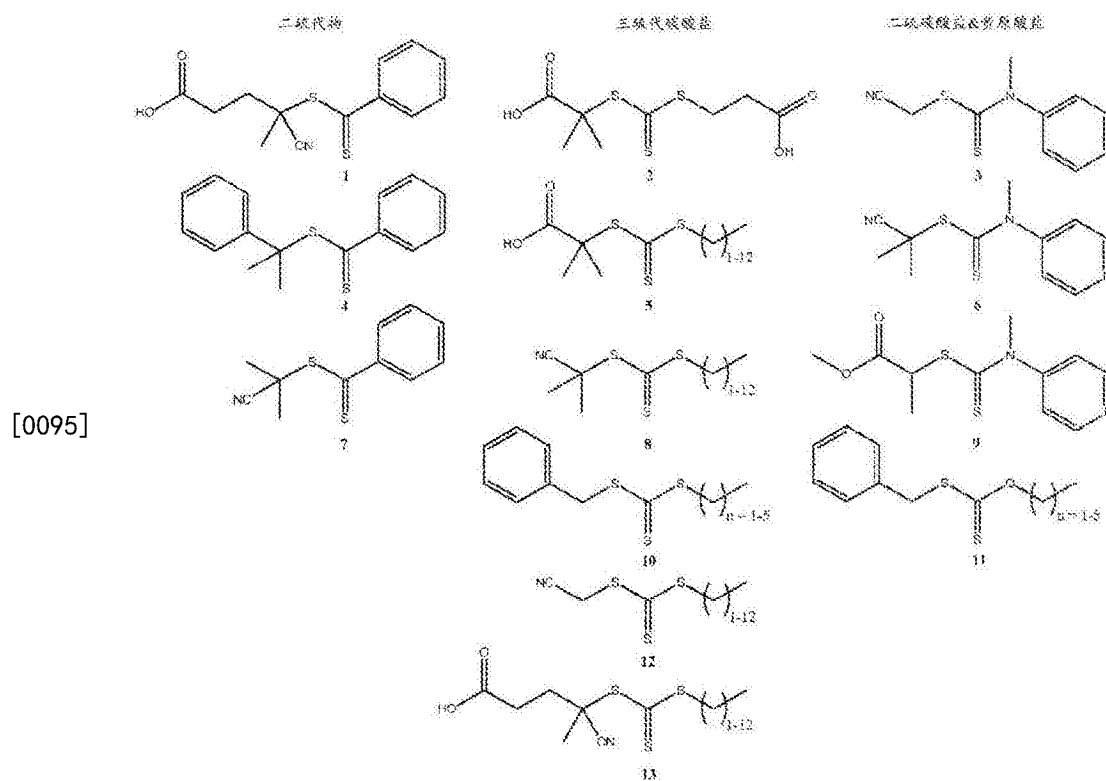
[0090] (iv) 交联剂 $H_2C=UR_{15}$

[0091] Z 选自氢、氯、氟、任选地取代的烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂环基、任选地取代的烷硫基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的烷氧基羰基、任选地取代的芳氧基羰基($-COOR''$)、羧基($-COOH$)、任选地取代的酰氧基($-O_2CR''$)、任选地取代的氨基甲酰基($-CONR''_2$)、氰基($-CN$)、二烷基-或二芳基-磷酸氧基 $[-P(=O)(OR'')_2]$ 、二烷基-或二芳基-磷酸基 $[-P(=O)(OR'')_2]$ 、以及由任何机制形成的聚合物链；

[0092] p 为1或大于1、1-5、3-5的整数，并且在一些实施例中为1或2。当 $p \geq 2$ 时，则 R_1 选自衍生自硅、硫、氧、氮、任选地取代的亚烷基、任选地取代的芳基、聚合物链、或它们的组合中的任何一者的 P 价部分。其中 p 为 P 价的此类实施例公开于下面的式I和II的结构类似物，即式VI和VII中：



[0094] 在一个实施例中,在使用RAFT聚合的情况下,将RAFT剂、自由基引发剂、单乙烯基单体、以及二乙烯基或多乙烯基单体以任何所需的摩尔比进行混合并且溶于所选溶剂中。使所得溶液聚合以产生交联的、但非胶凝的、且不具有独特的基材缔合链段的聚合物。下文的式VI详细示出了可用于此实施例中的基于RAFT的CRP剂的结构。



[0095]

式 VIII

[0096] 本领域的技术人员将显而易见,这导致形成不具有基材缔合链段的 α -簇。

[0097] 在一个实施例中,亲水性主链 ζ 可有已知的亲水性单体形成,所述亲水性单体为在25℃下以10重量%的浓度进行混合时产生透明单相的单体。合适系列的亲水性单体的例子包括乙烯基酰胺、乙烯基酰亚胺、乙烯基内酰胺、亲水性(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、苯乙烯、乙烯基醚、乙烯基碳酸酯、乙烯基氨基甲酸酯、乙烯基脒、以及它们的混合物。

[0098] 合适的亲水性单体的例子包括N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基-2-哌啶酮、N-乙烯基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-4-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-4-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3-乙基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-4,5-二甲基-2-吡咯烷酮、乙烯基咪唑、N,N-二甲基丙烯酰胺、丙烯酰胺、N,N-二(2-羟乙基)丙烯酰胺、丙烯腈、N-异丙基丙烯酰胺、乙酸乙烯酯、(甲基)丙烯酸、聚乙二醇(甲基)丙烯酸酯、2-乙基噁唑啉、N-(2-羟丙基)(甲基)丙烯酰胺、N-(2-羟乙基)(甲基)丙烯酰胺、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、3-(二甲基(4-乙烯基苄基)铵基)丙烷-1-磺酸酯(DMBAPS)、3-((3-丙烯酰胺基丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯(AMPDAPS)、3-((3-甲基丙烯酰氧基丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯(MAMPDAPS)、3-((3-(丙烯酰氧基)丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯(APDAPS)、甲基丙烯酰氧基(丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯(MAPDAPS)、N,N-二甲基氨基丙基(甲基)丙烯酰胺、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基乙酰胺、N-乙烯基-N-甲基丙酰胺、N-乙烯基-N-甲基-2-甲基丙酰胺、N-乙烯基-2-甲基丙酰胺、N-乙烯基-N,N'-二

甲基脲等、以及它们的混合物。在一个实施例中,亲水性单体包括N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、(甲基)丙烯酸、N,N-二甲基丙烯酰胺、N-羟丙基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸单甘油酯、2-羟乙基丙烯酰胺、二羟乙基丙烯酰胺、和2,3-二羟丙基(甲基)丙烯酰胺等、以及它们的混合物。在一些实施例中,亲水性链段还可包含带电荷的单体,包括但不限于甲基丙烯酸、丙烯酸、3-丙烯酰胺基丙酸(ACA1)、4-丙烯酰胺基丁酸、5-丙烯酰胺基戊酸(ACA2)、3-丙烯酰胺基-3-甲基丁酸(AMBA)、N-乙烯基氧基羰基- α -丙氨酸、N-乙烯基氧基羰基- β -丙氨酸(VINAL)、2-乙烯基-4,4-二甲基-2-噁唑啉-5-酮(VDMO)、反应性磺酸盐,包括2-(丙烯酰胺基)-2-甲基丙烷磺酸钠(AMPS)、3-磺基丙基(甲基)丙烯酸钾盐、3-磺基丙基(甲基)丙烯酸钠盐、双3-磺基丙基衣康酸二钠、双3-磺基丙基衣康酸二钾、乙烯基磺酸钠盐、乙烯基磺酸盐、苯乙烯磺酸盐、甲基丙烯酸乙磺酸盐、N,N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺(DMAPA)、3-丙烯酰胺基-N,N,N-三甲基丙-1-氯化铵(即,甲基季铵化的DMAPA)、以及它们的组合等。在亲水性链段包含至少一个带电亲水性单体的实施例中,期望在亲水性链段中包含作为共聚单体的不带电亲水性单体。在另一个实施例中,带电亲水性单体无规地分布在整个[Q]链段。

[0099] 可通过多种聚合方法来形成WSC聚合物。在一个实施例中,利用RAFT聚合形成WSC聚合物。在其它实施例中,利用ATRP形成嵌段共聚物。然而在另一个实施例中,利用TERP形成嵌段共聚物。然而另外在一些实施例中,利用任何已知的可控自由基聚合机制来形成嵌段共聚物。在另一个实施例中,通过常规自由基聚合来形成水溶性交联聚合物。在一个实施例中,可通过常规自由基聚合或通过其它不可控聚合机制来形成WSC聚合物。然而,对于本领域的技术人员显而易见的是,此类路线的合成实用性为相当有限的(相比于可控聚合),即,不可控聚合必须在稀释条件(相对于单体和交联剂)下进行并且通常在不形成宏观凝胶的情况下不能达到高转化率。另外,可针对性地设定较低的XL: ζ -PC比率以阻止宏观凝胶作用。水溶性交联聚合物不包含单独的末端基材缔合嵌段。相反,水溶性交联聚合物包含单个嵌段(其显示具有对基材的亲合力以及所需的性能增强特性)或者包含多个嵌段(全部嵌段均显示具有对基材的亲合力以及所需的性能增强特性)。水溶性交联聚合物还可包含无规共聚物。此类水溶性交联聚合物的示例性实施例包括N-乙烯基吡咯烷酮、N,N-二甲基丙烯酰胺、N-羟丙基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸单甘油酯、2-羟乙基丙烯酰胺、和二羟乙基丙烯酰胺、2,3-二羟丙基(甲基)丙烯酰胺的水溶性交联聚合物和共聚物。作为另外一种选择,可使两种不同的聚合物或共聚物交联在一起以形成本专利申请的共聚物。在本专利申请的一个实施例中,无规共聚物为优选的。在另一个实施例中,使水溶性交联聚合物接触眼科装置,例如,接触镜片。在此实施例中,期望接触镜片对于来自清洁和护理溶液的组分(例如,防腐剂,例如PQ-1)具有低吸收率。在这些实施例中,聚合物不含衍生自丙烯酸或取代丙烯酸(包括甲基丙烯酸)的重复单元。

[0100] 实施例可用于处理常规或有机硅水凝胶材料,前提条件是水溶性交联共聚物的亲合力适用于正被处理的镜片或装置的表面。具有适当官能度和架构的水溶性交联共聚物可极其类似于存在于角膜上皮上的结合型粘蛋白的特性并且对修改接触镜片医疗装置的表面以改善其润滑性、沉积物吸收率和可能的舒适度非常有用。尽管无意于受理论的束缚,但据推测,水溶性交联共聚物的交联特性可极其类似于通过二硫化物交联、H键合、和分子缠结产生的粘蛋白-N-粘蛋白相互作用。

[0101] 聚合条件

[0102] 通过RAFT剂(需要时)与至少一种亲水性单体、自由基引发剂、和交联剂接触产生的给定聚合反应中的每个 ζ -主链的数均分子量 $M_{n\zeta-PC}$ 可利用以下公式定向:

$$[0103] \quad M_{n\zeta-PC} = M_{nM} + M_{nXL} + MW_{CTA} \text{ (公式 1)}$$

[0104] 其中

$$[0105] \quad M_{nM} = \frac{[M]}{([CTA])} \cdot X \cdot MW_{M} \quad \text{以及} \quad M_{nXL} = \frac{[XL]}{([CTA])} \cdot \frac{X}{\psi} \cdot MW_{XL} \text{ (公式 2) (公式 3)}$$

[0106] M_{nM} 、 M_{nXL} 、和 MW_{CTA} 表示单体、交联剂、和RAFT剂的单独分子量分布,这些分子量分布(在加和时)等于 ζ -主链的数均分子量,即, $M_{n\zeta-PC}$ 。 ψ 为交联剂上的反应性官能团的数量, $[M]$ 为反应性单体浓度, $[XL]$ 为交联剂浓度, X 为分数形式的转化程度, $[CTA]$ 为RAFT剂的浓度,并且 MW_{M} 、 MW_{XL} 、和 MW_{CTA} 分别为反应性单体、交联剂、和RAFT剂的分子量。

[0107] 可从公式1、2、和3计算出亲水性聚合物链段的预测聚合度(DP)、 $DP_{\zeta-PC}$ 。如果 X 为1(即,聚合反应达到100%的转化率)并且忽略 MW_{CTA} (因为 $M_{n\zeta-PC} \gg MW_{CTA}$),则公式1简化为公式4:

$$[0108] \quad M_{n\zeta-PC} = M_{nM} + M_{nXL} \text{ (公式 4)}$$

$$[0109] \quad M_{n\zeta-PC} = M_{nM} + M_{nXL}$$

[0110] 通过将 M_{nM} 和 M_{nXL} 除以其相应的单体质量 MW_M 和 MW_{XL} 以 $DP_{\zeta-链}$ 求解公式得出:

$$[0111] \quad DP_{n\zeta-PC} = \frac{M_{nM}}{MW_M} + \frac{M_{nXL}}{MW_{XL}} = DP_{nM} + \frac{DP_{nXL}}{\psi} \text{ (公式 5)}$$

$$[0112] \quad DP_{n\zeta-PC} = \frac{[M]}{([CTA])} + \frac{[XL]}{([CTA])} \cdot \frac{1}{\psi} \text{ (公式 6)}$$

[0113] 本领域的技术人员应当理解,尽管这些公式确定预测 ζ -主链的数均分子量 $M_{n\zeta-PC}$,但它们不能预测 ζ -簇的总DP或总平均分子量,所述簇的形成原因在于交联剂参与RAFT聚合以及如下事实: ζ -主链彼此无规地交联并且无规地交联到其它增长的 ζ -簇。给定 ζ -簇的 MW 远大于存在于 ζ -簇内的单独 ζ -主链的 MW ,并且可为或可并非为给定聚合的平均 $M_{n\zeta-PC}$ 的精确倍数。

[0114] 一个目标 DP_{nPC} 在约10至10,000的范围内,其中50至1500为优选的,50至1000为较优选的,并且50-500为最优选的。

[0115] 基于使用的引发剂体系选择在存在合适的RAFT剂和交联剂的情况下使亲水性单体聚合形成水溶性交联聚合物的聚合条件,以提供链增长与终止之间的所需平衡。也可选择其它聚合组分,例如,溶剂、引发剂和添加剂,使得它们具有接近增长自由基的低转移常数并且可完全与全部其它聚合组分混溶。

[0116] 交联剂可在反应开始时添加到聚合溶液或者可不添加直至反应中的稍后时间点以调控所得纳米凝胶材料的架构,由此使得给出所需的结构或特性。作为另外一种选择,交联剂上的反应性基团可被选择为使得结合到增长聚合物主链内为不太无规的并且由此形成具有不太均匀分布的交联密度的聚合物纳米凝胶。如果需要具有较斑驳地结合的交联剂

的聚合物纳米凝胶,则可使用如下交联剂,所述交联剂具有不同于增长型单乙烯基单体的反应性。例如,二甲基丙烯酸化交联剂可用于形成具有丙烯酰胺基、单乙烯基单体的纳米凝胶。对于使用CRP的一些实施例而言,这将导致交联剂“渐缩地”结合到聚合物主链内,即,每个聚合物主链的一端将比另一端含有更丰富的二乙烯基单体。作为另外一种选择,对于其中需要交联剂无规地分布在整個聚合物主链中的实施例中,交联剂可被选择为使其反应位点中的两者与增长型单乙烯基单体具有相似的反应性(或相同的官能团)。在一些实施例中,可采用包含具有不同反应性的官能团的交联剂,例如,2-(丙烯酰氧基)乙基甲基丙烯酸酯或N-(2-丙烯酰胺基乙基)甲基丙烯酰胺。本领域的技术人员应当预期到,此类结构另外相比于包含用于全部反应性官能团的匹配反应性的类似体系以不太无规的方式结合到每个聚合物主链之间。

[0117] 在通过RAFT制备嵌段WSC聚合物的实施例中,引发体系被选择为使得在反应条件下,引发剂或引发自由基与转移剂之间不存在显著不利的相互作用。引发剂还应在反应介质或单体混合物中具有必要的溶解度。根据选择的亲水性单体来选择引发剂。例如,在使用自由基反应性亲水性单体的情况下,引发剂可为能够提供自由基源的任何引发剂,例如,光引发剂、热引发剂、氧化还原引发剂、和 γ 引发剂。合适的光引发剂包括下文所述的UV和可见光光引发剂。热引发剂被选择为在聚合温度下具有合适的半衰期。这些引发剂可包括以下化合物中的一种或多种:2,2'-偶氮二(异丁腈)、2,2'-偶氮二(2-氰基-2-丁烷)、2,2'-偶氮二[2-(2-咪唑-N-2-基)丙烷]二甲基二盐酸盐(VA-044)、2,2'-偶氮二二甲基异丁酸酯、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)、1,1'-偶氮二(环己烷甲腈)、2-(叔丁基偶氮)-2-氰基丙烷、2,2'-偶氮二[2-甲基-N-(1,1)-二(羟基甲基)-2-羟乙基]丙酰胺、2,2'-偶氮二[2-甲基-N-羟乙基]-丙酰胺、2,2'-偶氮二(N,N'-二亚甲基异丁基脒)二盐酸盐、2,2'-偶氮二(2-脒基丙烷)二盐酸盐、2,2'-偶氮二(N,N'-二亚甲基异丁基胺)、2,2'-偶氮二(2-甲基-N-[1,1-二(羟基甲基)-2-羟乙基]丙酰胺)、2,2'-偶氮二(2-甲基-N-[1,1-二(羟基甲基)乙基]丙酰胺)、2,2'-偶氮二[2-甲基-N-(2-羟乙基)丙酰胺]、2,2'-偶氮二(异丁酰胺)二水合物、2,2'-偶氮二(2,2,4-三甲基戊烷)、2,2'-偶氮二(2-甲基丙烷)、过氧化乙酸叔丁酯、过氧化苯甲酸叔丁酯、过氧化辛酸叔丁酯、过氧化新癸酸叔丁酯、过氧化异丁酸叔丁酯、过氧化新戊酸叔戊酯、过氧化新戊酸叔丁酯、过氧化二碳酸二异丙酯、过氧化二碳酸二环己酯、过氧化二异丙苯、过氧化二苯甲酰、过氧化二月桂酰、过氧化二硫酸钾、过氧化二硫酸铵、连二次硝酸二叔丁酯、连二次硝酸二异丙苯酯。在一个实施例中,热引发剂选自在适度高温下生成自由基的引发剂,例如,月桂基过氧化物、过氧化苯甲酰、过碳酸异丙酯、偶氮二异丁腈、它们的组合等。

[0118] 氧化还原引发剂的例子包括以下氧化剂和还原剂的组合:

[0119] 氧化剂:过氧化二硫酸钾、过氧化氢、叔丁基过氧化氢。

[0120] 还原剂:铁(II)、钛(III)、硫代亚硫酸钾、硫酸氢钾。

[0121] 在一个实施例中,引发剂选自在反应介质或单体混合物中具有必要溶解度并在聚合反应条件下具有合适的自由基量子产率的光引发剂。例子包括苯偶姻衍生物、二苯甲酮、酰基磷氧化物、和光氧化还原体系。在另一个实施例中,引发剂选自可见光引发剂,所述可见光引发剂选自1-羟基环己基苯基酮、2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙烷-1-酮、二(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基戊基氧化膦(DMBAPO)、二(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化

膦(Irgacure 819)、2,4,6-三甲基苄基二苯基氧化膦、和2,4,6-三甲基苯甲酰基二苯基氧化膦、苯偶姻甲基酯、和苄醌与4-(N,N-二甲基氨基)苯甲酸乙酯的组合、它们的组合等。在另一个实施例中,引发剂包含至少一种含氧化膦的光引发剂,并在另一个实施例中,包含二(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦。当使用光引发剂时,利用所选光引发剂的激活波长内的辐射来照射反应混合物。

[0122] 可在溶液、悬浮液或乳液中以分批、连续或补料方式进行聚合反应。在一个实施例中,该方法通过将聚合剂添加到包含链转移剂的反应混合物中进行。其它条件可被使用并且在本领域中为已知的。

[0123] 本文提供的共聚物可通过已知的方式进行纯化,例如,溶剂沉淀和/或后续的溶剂萃取、或者通过渗析或相关的技术(例如但不限于正切流动过滤(TFF))。

[0124] 在使用RAFT聚合反应并且使用前不除去RAFT剂的一些实施例中,RAFT聚合剂保持在WSC聚合物的末端处。

[0125] RAFT聚合剂不是热稳定或水解稳定的,因此本发明的实施例的有益效果在于RAFT聚合剂处于末端,因为它们可易于在结合到聚合物基材中之前被裂解或置换。作为另外一种选择,RAFT聚合剂可保留在WSC聚合物上并且在结合到聚合物基材的过程中或在使用过程中(如果RAFT和/或其降解产物为无毒的、非刺激性的)被裂解。在一个实施例中,在将WSC聚合物结合到基材或有待与基材接触的溶液中之前除去RAFT聚合剂。用于除去端基的合适方法包括但不限于与胺反应,例如,US7109276、US6794486、US7807755、US2007232783、US2010137548、US5385996、和US5874511中所公开的。在一些实施例中,也可使用其它端基去除技术,例如,热分解或自由基还原。

[0126] 在一个实施例中,WSC聚合物具有上文的式I中所示的结构。

[0127] 在另一个实施例中,WSC聚合物可利用常规的自由基反应来形成。在此实施例中,嵌段共聚物可通过至少一种亲水性单体与偶氮型大分子引发剂的自由基反应来形成。

[0128] 疏水性或部分疏水性的基材

[0129] 本文所公开的WSC聚合物可与多种疏水性的、部分疏水性的、亲水性的、或两亲性的基材非共价缔合,例如,由下述物质形成的聚合物制品:聚硅氧烷、有机硅水凝胶、常规水凝胶、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二酯、聚四氟乙烯、玻璃、金属、以及它们的混合物和共聚物等。如果包含在水溶性交联共聚物内的官能团与存在于给定基材上或内部的官能团具有足够的亲和力,则发生缔合。可进行处理以与本发明的共聚物缔合的基材的例子包括用于以下基材的聚合物和金属:植入式装置、缝合线、接枝基材、泪点塞、导管、支架、伤口敷料、外壳器械、眼科装置等。

[0130] 至少部分疏水性的聚合物基质的附加例子包括高度交联的超高分子量聚乙烯(UHMWPE),其用于植入式装置,例如,所制备的关节置换件,所述超高分子量聚乙烯(UHMWPE)通常具有至少约400,000、并在一些实施例中约1,000,000至约10,000,000的分子量,如通过基本上为0的熔融指数(ASTM D-1238)和大于8并在一些实施例中在约25与30之间的低比重而限定。

[0131] 适于用作缝合线和伤口敷料制备中的纱线的吸收性聚合物包括但不限于脂族聚酯,其包括但不限于以下单体的均聚物和共聚物及其聚合物共混物:丙交酯(其包括乳酸、d-丙交酯、l-丙交酯和内消旋丙交酯)、乙交酯(包括乙醇酸)、ε-己内酯、对二氧杂环己酮

(1,4-二氧杂环己烷-2-酮)、三亚甲基碳酸酯(1,3-二氧杂环己烷-2-酮)、三亚甲基碳酸酯的烷基衍生物、 δ -戊内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、 ϵ -癸内酯、羟基丁酸酯、羟基戊酸酯、1,4-二氧杂环庚烷-2-酮(包括其二聚体1,5,8,12-四氧杂环十四烷-7,14-二酮)、1,5-二氧杂环庚烷-2-酮、6,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2-酮。

[0132] 非吸收性聚合物材料例如但不限于聚酰胺(聚己二酰己二胺(尼龙66)、聚癸二酰己二胺(尼龙610)、聚己酰胺(尼龙6)、聚十二酰胺(尼龙12)和聚六亚甲基间苯二甲酰胺(尼龙61)、它们的共聚物和共混物)、聚酯(如,聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁酯、它们的共聚物和共混物)、含氟聚合物(如,聚四氟乙烯共聚物和聚偏二氟乙烯)、聚烯烃(如,聚丙烯,包括全同立构和间同立构聚丙烯及其共混物,以及主要由与杂同立构聚丙烯共混的全同立构或间同立构聚丙烯构成的共混物(例如1985年12月10日公布的转让给Ethicon, Inc.的美国专利4,557,264中所描述的,所述专利据此以引用方式并入)以及聚乙烯(例如1985年12月10日公布的转让给Ethicon, Inc.的美国专利4,557,264中所描述的,所述专利据此以引用方式并入)),以及它们的组合。

[0133] 泪点塞的主体可由任何合适的生物相容性聚合物制成,包括但不限于有机硅、有机硅共混物、有机硅共聚物(例如,PHEMA(聚羟乙基甲基丙烯酸酯)、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和甘油的亲水性单体)等。其它合适的生物相容性材料包括例如氟化聚合物,例如,聚四氟乙烯(“PTFE”)、聚偏二氟乙烯(“PVDF”)、和特氟隆;聚丙烯;聚乙烯;尼龙;和乙烯-乙醇醇(“EVA”)。

[0134] 超声外科器械的聚合物部件可由聚酰亚胺、氟化乙烯丙烯(FEP特氟隆)、PTFE特氟隆、有机硅橡胶、EPDM橡胶制成,其中的任何一种均可填充诸如特氟隆或石墨之类的材料、也可不填充。例子在US20050192610和US 6458142中有所公开。对于这些实施例而言,可将WSC聚合物与使至少部分疏水性的聚合物基质溶胀的溶剂进行混合,并且随后与聚合物基质进行接触。

[0135] 在一个实施例中,使WSC聚合物与预成型制品缔合,所述预成型制品包括有机硅眼科装置(例如,镜片或泪点塞)、有机硅水凝胶制品(例如,有机硅水凝胶镜片)。水溶性交联共聚物中的亲水性基团与预成型制品上或内部的互补基团缔合。在此实施例中,将共聚物溶解在也使基材溶胀的溶剂中。使聚合物基材与包含共聚物的溶液接触。当基材为有机硅水凝胶制品(例如,接触镜片)时,合适的溶剂包括润湿溶液、储存溶液和清洁溶液。以此实施例为例,将有机硅水凝胶镜片放置在包含共聚物的润湿溶液中。基于溶液中的全部组分计,存在于溶液中的共聚物的量介于约0.001%和约10%之间,在一些实施例中,介于约0.005%和约2%之间,在其它实施例中,介于约0.01%和约0.5重量%之间。

[0136] 润湿溶液可为用于储存接触镜片的任何水性溶液。典型溶液包括但不限于盐水溶液、其它缓冲溶液和去离子水。优选的水性溶液为包含盐(包括但不限于氯化钠、硼酸钠、磷酸钠、磷酸氢钠、磷酸二氢钠或它们的相应钾盐)的盐水溶液。这些成分一般组合形成包含酸及其共轭碱的缓冲溶液,使得添加酸和碱仅引起pH相对小的变化。缓冲溶液还可用于清洁或处理接触镜片。当本发明的溶液用于清洁、处理、或护理接触镜片时,此类溶液可包含可用于其的附加组分,例如,粘度调节剂、抗微生物剂、润湿剂、防粘剂、防腐剂、聚合电解质、稳定剂、螯合剂、抗氧化剂、它们的组合等。附加组分的例子包括2-(N-吗啉)乙磺酸(MES)、氢氧化钠、2,2-二(羟基甲基)-2,2',2''-次氨基三乙醇、正-三(羟甲基)甲基-2-氨基

乙磺酸、柠檬酸、柠檬酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、乙酸、乙酸钠、乙二胺四乙酸等、以及它们的组合。优选地,溶液为硼酸盐缓冲盐水溶液或磷酸盐缓冲盐水溶液。

[0137] WSC聚合物还可利用有机溶剂(存在或不存在作为共溶剂的水)与镜片缔合。在一个实施例中,有机溶剂用于使医疗装置(如,接触镜片医疗装置)溶胀并且溶解WSC聚合物以使其可被吸入。可选择合适的溶剂以使医疗装置溶胀、溶解嵌段共聚物、或这两者。在另一个实施例中,溶剂也可作为生物相容性的,以便简化制造。使基材在足以结合润滑和润湿有效量的WSC聚合物的条件下与WSC聚合物接触。如本文所用,润滑有效量为赋予一定程度的润滑性所必需的量,这种润滑性在使用装置时可用手感觉到(例如,在手指间摩擦装置)。另外,如本文所用,润湿有效量为赋予镜片一定程度的增加润湿性所必需的量,这种润湿性通过已知的接触角测量技术(即,座滴法、俘泡法或动态接触角测量)测得。已发现,在一个实施例中,在所述装置为软性接触镜片的情况下,少至50ppm的WSC聚合物量就提供改善的镜片“触感”和减小的表面接触角,如通过座滴法所测得。在加工包装溶液、储存溶液、或清洁溶液中,大于约50ppm以及更优选地大于约100ppm的WSC聚合物量将更显著地改善触感。因此,在此实施例中,包含在溶液中的WSC聚合物的浓度可为至多约50,000ppm,在一些实施例中,介于约10和5000ppm之间,并且在一些实施例中,介于约10和约2000ppm之间。在一个实施例中,包含嵌段共聚物的溶液不含可见的浊度(澄清)。可对包装好的镜片进行热处理,以增加渗透并缠结在镜片中的WSC聚合物的量。合适的热处理包括但不限于常规常规的热灭菌循环,其包括在约120℃的温度下保持约20分钟的时间并且可在高压釜中进行。如果不使用热灭菌,可单独对包装好的镜片进行热处理。用于单独热处理的合适温度包括至少约40℃,并且优选地介于约50℃和溶液的沸点之间。合适的热处理时间包括至少约10分钟,并且在一些实施例中,约10至约30分钟。应当理解,较高的温度将需要较短的处理时间。

[0138] 本发明的有益效果在于可在单个步骤中执行使WSC聚合物与所需基材缔合的步骤,且无需预处理、共价反应、或接合层。然而,在一些实施例中,期望使基材/WSC聚合物构造与包含质子受体基团的附加聚合物或纳米粘胶接触以形成层状涂层。附加聚合物可为直链的、支化的、或交联的,并且可具有位于聚合物末端处或聚合物中的缔合基团。每个附加聚合物包括能够与包含在前层的聚合物中的基团缔合或反应的基团。可应用WSC和第二聚合物的若干交替层。包括质子受体基团的聚合物的例子包括但不限于聚-N-乙烯基吡咯烷酮、聚-N-乙烯基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-乙基-2-吡咯烷酮、和聚-N-乙烯基-4,5-二甲基-2-吡咯烷酮、聚-2-乙基-咪唑、聚-N-二甲基丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚环氧乙烷、聚-2-乙基-咪唑、肝素多糖、多糖、它们的混合物和共聚物(包括嵌段或无规的、支化的、多链的、梳状的、或星形的)。可使用聚-N-乙烯基吡咯烷酮(PVP)和聚-N-二甲基丙烯酰胺的聚合物和共聚物。

[0139] 第二溶液可为用于使基材与WSC聚合物接触的上述溶液中的任何一种。存在于溶液中的至少一种第二聚合物的浓度可为至多约50,000ppm、介于约10和5000ppm之间、或介于约10和约2000ppm之间。由于两种聚合物均为非离子的,则可在介于约6和8之间的pH下并且在一些实施例中在约7的pH下来进行附加处理步骤。

[0140] 许多有机硅水凝胶材料为已知的并且可进行使用,包括但不限于senofilcon、galyfilcon、lotrafilcon A和lotrafilcon B、delefilcon、balafilcon、comfilcon、

osmofilcon、enfilcon、filcon II、filcon IV等。几乎任何有机硅水凝胶聚合物均可利用本文提供的WSC聚合物进行处理,包括但不限于US6,637,929、W003/022321、W003/022322、US5,260,000、US5,034,461、US6,867,245、W02008/061992、US5,760,100、US7,553,880、US20100048847、和US2006/0063852中所公开的那些。

[0141] 可将类似的方法用于由有机硅水凝胶之外的聚合物制成的基材。主要的变化将为溶剂的选择,所述溶剂应溶解亲水性聚合物并且使基材溶胀或使WSC聚合物收缩或紧密。可使用溶剂的混合物,如果需要,也可包括附加组分,例如表面活性剂。例如,在制品为有机硅制品(例如,有机硅接触镜片或有机硅泪点塞)的情况下,可将WSC聚合物溶解在溶剂(例如,脂族醇、水、以及它们的混合物)中。具体的例子包括上文所述的浓度下的异丙醇、正丙醇等。

[0142] 在另一个实施例中,WSC聚合物可包含在制备聚合物制品的反应混合物中。在这样的实施例中,WSC聚合物的有效量可包括全部镜片组分总重量的约0.1%至50%的量,其中约1%至20%的量为优选的,并且约2%至15%的量为最优选的。例如,在制品为有机硅水凝胶接触镜片的情况下,在具有一种或多种含有机硅的组分和一种或多种亲水性组分的接触镜片反应混合物中可包含至多约20重量%的WSC聚合物。用于制备本文所公开的聚合物的含有机硅的组分和亲水性组分可为现有技术中用于制备有机硅水凝胶的任何已知组分。这些术语,具体地讲,含有机硅的组分和亲水性组分,不是互相排斥的,这在于含有机硅的组分可以是略为亲水的,而亲水性组分可包含一些有机硅,因为含有机硅的组分可具有亲水性基团,而亲水性组分可具有有机硅基团。

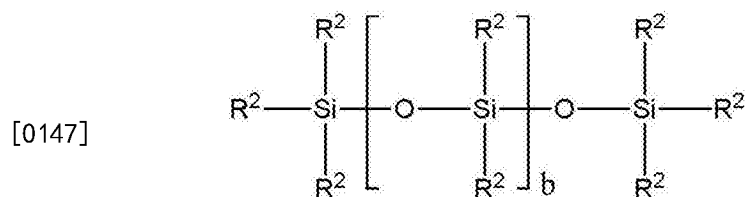
[0143] 本文提供的共聚物的一个优点是,在WSC聚合物由RAFT形成的实施例中,可易于根据所选择制品的制造要求来控制分子量(MW)和分子量分布(MWD)。例如,在将WSC聚合物结合到低粘度反应性单体混合物(例如,用于形成浇铸模塑的接触镜片的那些)内的一个实施例中,嵌段共聚物的MW可保持低于约100,000g/mol。在一个实施例中,在使用可控聚合的情况下, ζ -主链的多分散性小于约1.3。 ζ -簇将具有大于1.3的多分散性。与市售的聚合物(例如PVP)相比,具有较低MW的WSC聚合物允许添加更高浓度的根据本发明的实施例的WSC聚合物。常规聚合物(例如PVP)具有较高的多分散性,这可导致极粘稠的单体混合物,从而往往会因粘性而产生加工问题。

[0144] 使用RAFT来制备本发明的WSC聚合物允许形成纳米级凝胶且不会形成宏观胶凝的聚合物。除此之外,当与具有相等分子量的相同直链聚合物相比时,此类纳米凝胶显示具有显著较低的粘度。如上所述,具有低粘度的高分子量聚合物可有利于多种处理应用,包括最小化给定反应性单体混合物制剂的粘度和粘性。

[0145] 含有机硅的组分是指在单体、大分子单体、或预聚物中含至少一个 $[-Si-O-]$ 基团的组分。在一个实施例中,Si和所连接的O在含有机硅的组分中的含量大于20重量%,并且在另一个实施例中,大于含有机硅的组分的总分子量的30重量%。可用的含有机硅的组分包括可聚合的官能团,例如,(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、N-乙烯基内酰胺、N-乙烯基酰胺、和苯乙烯基官能团。可使用的含有机硅的组分的例子可见于美国专利No.3,808,178、No.4,120,570、No.4,136,250、No.4,153,641、No.4,740,533、No.5,034,461、No.5,760,100、No.4,139,513、No.5,998,498、US2006/0063852、和5,070,215,以及EP080539中。本文引用的所有专利均全文以引用方式并入本文。这些参考文献公开了烯属含有机硅组分的多

个例子。

[0146] 合适的含有机硅的组分包括具有下式的化合物：



式 IX

[0148] 其中R²独立地选自一价反应性基团、一价烷基基团、或一价芳基基团，上述任何基团还可包括选自羟基、氨基、氧杂、羧基、烷基羧基、烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯基、碳酸酯基、卤素或它们的组合的官能团；并且一价硅氧烷链含有1至100个SiO重复单元，所述重复单元还可以包含选自烷基、羟基、氨基、氧杂基、羧基、烷基羧基、烷氧基、酰氨基、氨基甲酸酯基、卤素或其组合的官能团；

[0149] 其中b=0至500，其中应当理解，当b不为0时，b为众数等于指定值的分布；

[0150] 其中至少一个R²包含一价反应基团，并且在一些实施例中，1至3个R²包含一价反应性基团。

[0151] 如本文所用，“一价活性基团”为可经历自由基和/或阳离子聚合的基团。自由基反应性基团的非限制性例子包括(甲基)丙烯酸酯、苯乙烯基、乙烯基、乙烯基醚、取代的或未取代的C₁₋₆烷基(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、C₁₋₆烷基(甲基)丙烯酰胺、N-乙烯基内酰胺、N-乙烯基酰胺、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂烯基苯基、C₂₋₁₂烯基萘基、C₂₋₆烯基苯基、C₁₋₆烷基、0-乙烯基氨基甲酸酯、以及0-乙烯基碳酸酯。所述C₁₋₆烷基上的合适取代基包括醚、羟基、羧基、卤素、以及它们的组合。阳离子反应基团的非限制性例子包括乙烯基醚或环氧基团以及它们的混合物。在一个实施例中，自由基反应基团包括(甲基)丙烯酸酯、丙烯酰氧基、(甲基)丙烯酰胺、以及它们的混合物。

[0152] 合适的一价烷基和芳基基团包括未取代的一价C₁₋₆烷基基团，并且在一些实施例中，C₁₋₄烷基基团、C₆₋₁₄芳基基团，例如取代的和未取代的甲基、乙基、丙基、丁基、2-羟丙基、丙氧基丙基、聚氧乙烯丙基、它们的组合等。

[0153] 在一个实施例中，R²选自可未由或由羟基、亚烷基醚、或它们的组合取代的C₁₋₆烷基(甲基)丙烯酸酯和C₁₋₆烷基(甲基)丙烯酰胺。在另一个实施例中，R²选自可任选地由羟基、亚烷基醚、或它们的组合取代的丙基(甲基)丙烯酸酯和丙基(甲基)丙烯酰胺。

[0154] 在一个实施例中，b为0，一个R²为一价反应性基团，并且至少3个R¹选自具有1至16个碳原子的一价烷基，并且在另一个实施例中，选自具有1至6个碳原子的一价烷基。本实施例的硅氧烷组分的非限制性例子包括2-甲基-2-羟基-3-[3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基硅烷基)氧基]二硅氧烷基]丙氧基]丙酯(“SiGMA”)、

[0155] 2-羟基-3-甲基丙烯酰氧基丙氧基丙基-三(三甲基硅氧基)硅烷、

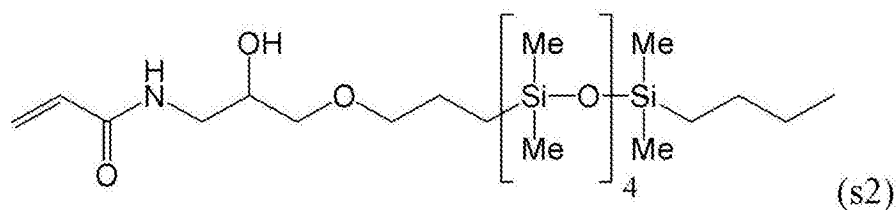
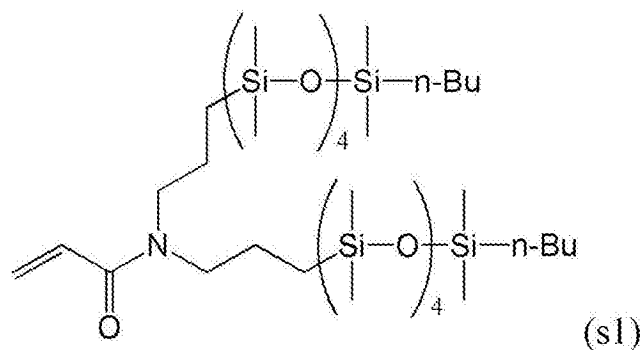
[0156] 3-甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基硅氧基)硅烷(“TRIS”)、

[0157] 3-甲基丙烯酰氧基丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲基硅烷以及

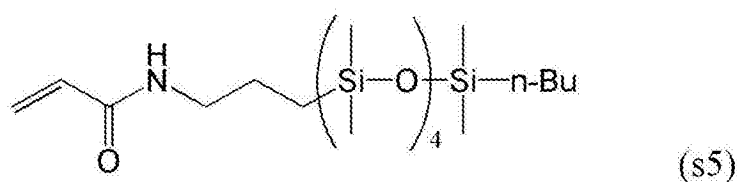
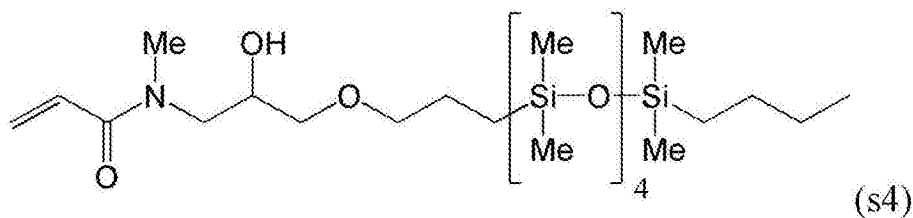
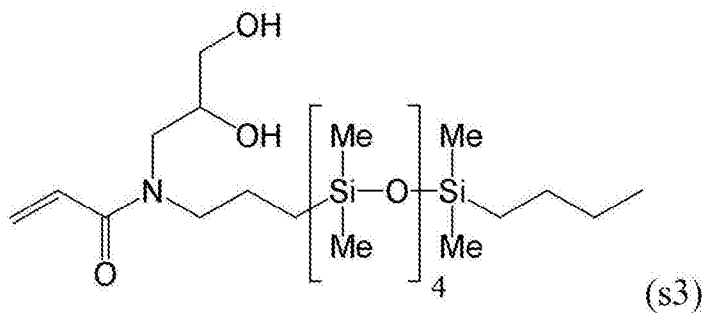
[0158] 3-甲基丙烯酰氧基丙基五甲基二硅氧烷。

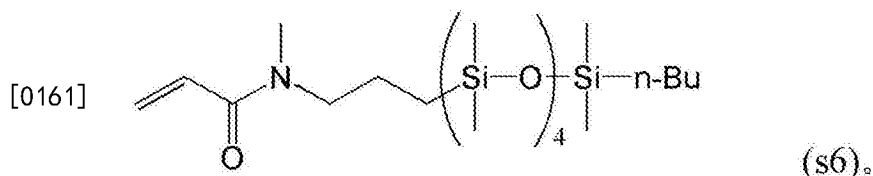
[0159] 在另一个实施例中，b为2至20、3至15，或者在一些实施例中为3至10；至少一个末端R²包含一价反应基团，剩余的R²选自具有1至16个碳原子的一价烷基基团，在另一个实施

例中,选自具有1至6个碳原子的一价烷基基团。在另一个实施例中,b为3至15,一个末端R²包括选自取代的或未取代的C₁₋₆烷基(甲基)丙烯酸酯、取代的或未取代的C₁₋₆烷基(甲基)丙烯酰胺的一价反应性基团,另一个末端R²包括具有1至6个碳原子的一价烷基基团,并且剩余的R²包括具有1至3个碳原子的一价烷基基团。此实施例的有机硅组分的非限制性例子包括(单-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧基丙基)-丙醚封端的聚二甲基硅氧烷(400-1000MW)) (“OH-mPDMS”)、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一正丁基封端的聚二甲基硅氧烷(800-1000MW) (“mPDMS”)、N-(2,3-二羟基丙烷)-N’-(丙基四(二甲基硅氧基)二甲基丁基硅烷)丙烯酰胺、具有式(s1)至(s6)的甲基丙烯酰胺有机硅:



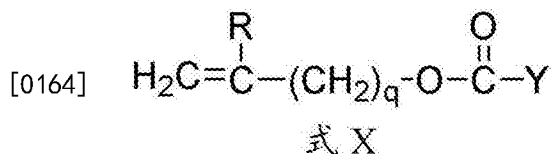
[0160]





[0162] 在另一个实施例中, b为5至400或10至300, 两个末端R¹包含一价反应性基团并且剩余的R²独立地选自具有1至18个碳原子的一价烷基, 所述一价烷基在碳原子之间可具有醚键并且还可包含卤素。

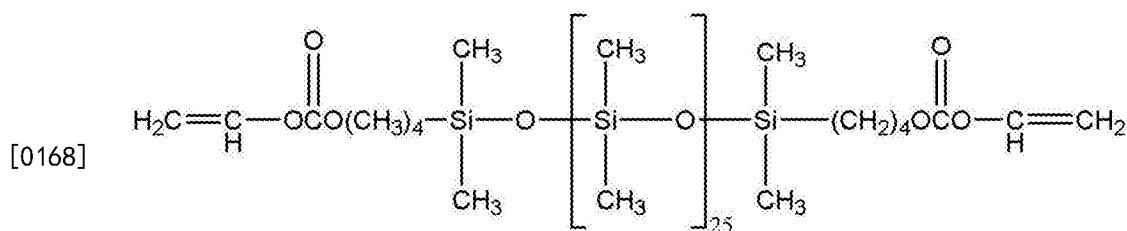
[0163] 在另一个实施例中, 1至4个R²包含乙烯基碳酸酯或如下式所示的乙烯基氨基甲酸酯:



[0165] 其中: Y代表O、S或NH;

[0166] R代表氢或甲基; 并且q为0或1。

[0167] 含有机硅的乙烯基碳酸酯或乙烯基氨基甲酸酯单体具体包含: 1,3双[4(乙烯氧基羰基氧基)丁1基]四甲基二硅氧烷; 3(乙烯氧基羰基硫基)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]丙基乙烯基氨基甲酸酯; 碳酸三甲基甲硅烷基乙基乙烯酯; 碳酸三甲基甲硅烷基甲基乙烯酯, 并且



式 XI

[0169] 在期望生物医疗装置的模量在约200以下的情况中, 只有一个R²应包含一价活性基团, 并且剩余的R²基团中不超过两个将包含一价硅氧烷基团。

[0170] 在一个需要有机硅水凝胶的实施例中, 所述镜片将由反应混合物制成, 其中基于制备聚合物的反应性单体组分的总重量计, 反应性混合物包含至少约20重量%, 并且在一些实施例中约20重量%至70重量%的含有机硅的组分。

[0171] 另一类包含有机硅的组分包括以下式的聚氨酯大分子单体:

[0172] (*D*A*D*G)_a*D*D*E¹;

[0173] E(*D*G*D*A)_a*D*G*D*E¹或;

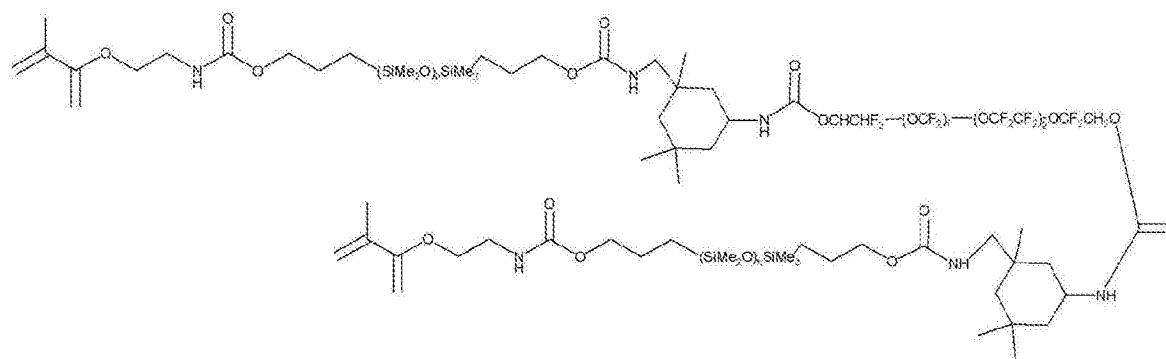
[0174] E(*D*A*D*G)_a*D*A*D*E¹

[0175] 式XII-XIV

[0176] 其中:

[0177] D代表具有6至30个碳原子的烷二基、烷基环烷二基、环烷二基、芳二基或烷基芳二基,

[0189]



式 XVIII

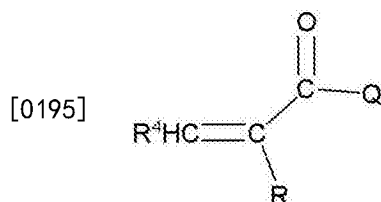
[0190] 适用的其它含有机硅的组分包括描述于W0 96/31792中的那些,例如含有聚硅氧烷、聚亚烷基醚、二异氰酸酯、聚氟代烃、聚氟醚和多糖基团的大分子单体。另一类合适的含有机硅的组分包括通过GTP制备的含有机硅的大分子单体,例如,美国专利No.5,314,960; No.5,331,067; No.5,244,981; No.5,371,147; 和No.6,367,929中所公开的那些。美国专利No.5,321,108、No.5,387,662、和No.5,539,016描述了具有极性氟化接枝或侧基的聚硅氧烷,其中极性氟化接枝或侧基具有连接到末端二氟代碳原子的氢原子。US 2002/0016383描述了含醚键和硅氧烷键的亲水性硅氧烷基甲基丙烯酸酯以及含聚醚和聚硅氧烷基基团的可交联单体。上述任何聚硅氧烷也可用作含有机硅的组分。

[0191] 在其中需要小于约120psi的模量的本发明的一个实施例中,镜片中所用的含有机硅的组分的质量分数的大部分应该仅含有一个可聚合的官能团(“单官能的含有机硅的组分”)。在该实施例中,为了确保氧气传递率和模量的所需平衡,优选的是所有具有超过一个可聚合的官能团的组分(“多官能组分”)构成反应性组分的不超过10mmol/100g,优选构成反应性组分的不超过7mmol/100g。

[0192] 在另一个实施例中,反应混合物基本上不含包括三甲基硅氧基基团的含有机硅的组分。

[0193] 基于全部反应性组分计,含有机硅的组分可以至多约85重量%,在一些实施例中约10至约80重量%,并且在其它实施例中约20至约70重量%的量存在。

[0194] 亲水性组分包括与剩余反应性组分结合时能够为所得镜片提供至少约20%并且在一些实施例中至少约25%的水含量的那些。合适的亲水性组分包括亲水性单体、预聚物和聚合物,并且基于全部反应性组分的重量计,可以约10至约60重量%、在一些实施例中约15至约50重量%、并且在其它实施例中约20至约40重量%的量存在。可用于制备聚合物的亲水性单体具有至少一个可聚合双键和至少一个亲水性官能团。可聚合双键的例子包括丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺基、甲基丙烯酰胺基、富马酸、马来酸、苯乙烯基、异丙烯基苯基、0-乙基基碳酸酯、0-乙基基氨基甲酸酯、烯丙基、0-乙基基乙酰基、以及N-乙基基内酰胺和N-乙基基酰氨基双键。此类亲水性单体自身可用作交联剂。“丙烯酸类”或“含丙烯酸”的单体为包含丙烯酸基团的那些单体



[0196] 其中R为H或CH₃, R⁴为H, C₁₋₃为未取代的烷基或羰基, 并且Q为O或N, 所述单体还已知易于聚合, 例如, N,N-二甲基丙烯酰胺 (DMA)、丙烯酸-2-羟乙酯、甲基丙烯酸甘油酯、2-羟乙基甲基丙烯酰胺、聚乙二醇单甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸、丙烯酸、以及它们的混合物等。

[0197] 可结合到水凝胶内的亲水性含乙烯基单体包括单体, 例如N-乙烯基内酰胺 (如N-乙烯基吡咯烷酮 (NVP))、N-乙烯基-2-哌啶酮、N-乙烯基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-4-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-4-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3-乙基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-4,5-二甲基-2-吡咯烷酮); N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基甲酰胺、N-乙烯基甲酰胺、N-2-羟乙基乙烯基氨基甲酸酯、N-羧基-β-丙氨酸N-乙烯基酯、乙烯基咪唑, 其中在一个实施例中NVP为优选的。

[0198] 可使用的附加亲水性单体包括丙烯酰胺、N,N-二(2-羟乙基)丙烯酰胺、丙烯腈、N-异丙基丙烯酰胺、乙酸乙烯酯、(甲基)丙烯酸、聚乙二醇(甲基)丙烯酸酯、2-乙基噁唑啉、N-(2-羟丙基)(甲基)丙烯酰胺、N-(2-羟乙基)(甲基)丙烯酰胺、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、3-(二甲基(4-乙基苄基)铵基)丙烷-1-磺酸酯 (DMVBAPS)、3-((3-丙烯酰胺基丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯 (AMPDAPS)、3-((3-甲基丙烯酰胺基丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯 (MAMPDAPS)、3-((3-(丙烯酰氧基)丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯 (APDAPS)、甲基丙烯酰氧基(丙基)二甲基铵基)丙烷-1-磺酸酯 (MAPDAPS)、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基乙酰胺、N-乙烯基-N-甲基丙酰胺、N-乙烯基-N-甲基-2-甲基丙酰胺、N-乙烯基-2-甲基丙酰胺、N-乙烯基-N,N'-二甲基脲等、以及它们的混合物。在一个实施例中, 合适的亲水性单体包括N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、(甲基)丙烯酸、N,N-二甲基丙烯酰胺、N-羟丙基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸单甘油酯、2-羟乙基丙烯酰胺、二羟乙基丙烯酰胺、和2,3-二羟丙基(甲基)丙烯酰胺等、以及它们的混合物。

[0199] 在一些实施例中, 亲水性单体还可包含带电荷的单体, 包括但不限于甲基丙烯酸、丙烯酸、3-丙烯酰胺基丙酸 (ACA1)、4-丙烯酰胺基丁酸、5-丙烯酰胺基戊酸 (ACA2)、3-丙烯酰胺基-3-甲基丁酸 (AMBA)、N-乙烯基氧基羰基-α-丙氨酸、N-乙烯基氧基羰基-β-丙氨酸 (VINAL)、2-乙基-4,4-二甲基-2-噁唑啉-5-酮 (VDMO)、反应性磺酸盐, 包括2-(丙烯酰胺基)-2-甲基丙烷磺酸钠 (AMPS)、3-磺基丙基(甲基)丙烯酸钾盐、3-磺基丙基(甲基)丙烯酸钠盐、双3-磺基丙基衣康酸二钠、双3-磺基丙基衣康酸二钾、乙烯基磺酸钠盐、乙烯基磺酸盐、苯乙烯磺酸盐、甲基丙烯酸乙磺酸盐、以及它们的组合等。

[0200] 可使用的其它亲水性单体包括一个或多个末端羟基基团由包含可聚合双键的官能团取代的聚氧乙烯多元醇。例子包括一个或多个末端羟基基团由包含可聚合双键的官能团取代的聚乙二醇。例子包括聚乙二醇, 其为一摩尔当量或多摩尔当量的封端基团 (例如, 甲基丙烯酸异氰根合乙酯 (“IEM”)、甲基丙烯酸酐、甲基丙烯酰氯、乙烯基苯甲酰氯等) 反

应以产生聚乙烯多元醇,所述聚乙烯多元醇具有具有通过连接部分(例如氨基甲酸酯或酯基)键合到聚乙烯多元醇的一个或多个末端可聚合的烯属基团。

[0201] 另外的例子为公开于美国专利No.5,070,215中的亲水性乙烯基碳酸酯或乙烯基氨基甲酸酯单体、以及以及公开于美国专利No.4,190,277中的亲水性恶唑酮单体。其它合适的亲水性单体对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0202] 在一个实施例中,可结合到本文所公开的聚合物内的亲水性单体包括如下亲水性单体,例如,N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、丙烯酸-2-羟乙酯、甲基丙烯酸甘油酯、2-羟乙基甲基丙烯酸酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)、N-乙烯基甲基丙烯酸酰胺、HEMA、和单甲基丙烯酸聚乙二醇酯。

[0203] 在另一个实施例中,亲水性单体包括DMA、NVP、HEMA、以及它们的混合物。

[0204] 用于形成基材(例如,接触镜片)的反应性混合物还可包含作为亲水性组分的一种或多种聚合物润湿剂。聚合物润湿剂可包括本文所公开的水溶性交联聚合物、先前公开的润湿剂、或它们的组合中的一者或多者。如本文所用,用于反应混合物中的此类聚合物润湿剂是指具有不小于约5,000道尔顿的重均分子量的物质,其中所述物质在结合到有机硅水凝胶制剂时增加经固化的有机硅水凝胶的可润湿性。在一个实施例中,这些聚合物润湿剂的重均分子量大于约30,000;在另一个实施例中介于约150,000至约2,000,000道尔顿之间,在另一个实施例中介于约300,000至约1,800,000尔顿之间,并且在另一个实施例中介于约500,000至约1,500,000道尔顿之间。

[0205] 作为另外一种选择,聚合物润湿剂的分子量也可利用基于运动粘度测量的K值表示,如Encyclopedia of Polymer Science and Engineering,N-Vinyl Amide Polymers, Second edition,Vol.17,pgs.198-257,John Wiley&Sons Inc(《聚合物科学和工程百科全书》,“N-乙烯基酰胺聚合物”,第二版,第17卷,第198-257页,约翰威立国际出版公司)中所述。当以此方式表示时,亲水性单体具有大于约46并且在一个实施例中介于约46和约150之间的K值。基于所有反应性组分的总量计,反应混合物中的聚合物润湿剂的合适量为约1重量%至约20重量%,在一些实施例中为约5重量%至约20重量%,并且在其它实施例中为约6重量%至约17重量%。

[0206] 聚合物润湿剂的例子包括但不限于聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺,以及官能化的聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺,例如通过使DMA与较低摩尔量的羟基官能化单体(如HEMA)共聚,然后使所得共聚物的羟基基团与包含可自由基聚合基团的材料(如异氰酸乙酯基甲基丙烯酸酯或甲基丙烯酰氯)反应而官能化的DMA。还可使用由DMA或N-乙烯基吡咯烷酮与甲基丙烯酸缩水甘油酯制成的聚合物润湿剂。可将甲基丙烯酸缩水甘油酯环打开以得到可与其它亲水性预聚物结合用于混合体系中的二醇,以提高反应混合物中的组分的相容性。在一个实施例中,聚合物润湿剂在其主链中包含至少一个环状部分,例如但不限于环状酰胺或环状酰亚胺。聚合物润湿剂包括但不限于聚-N-乙烯基吡咯烷酮、聚-N-乙烯基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-乙基-2-吡咯烷酮、和聚-N-乙烯基-4,5-二甲基-2-吡咯烷酮、聚乙烯基咪唑、聚-N,N-二甲基丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚环氧乙烷、聚-2-乙基-噁唑啉、肝素多糖、多糖、它们的混合物和共聚物(包括嵌段或无规的、支化的、多链的、梳状的、或星形的),其

中聚-N-乙烯基吡咯烷酮(PVP)在一个实施例中为尤其优选的。还可使用共聚物,例如,PVP的接枝共聚物。

[0207] 用于反应混合物中的聚合物润湿剂还改善医疗装置的润湿性,尤其是体内润湿性。尽管不受任何理论的束缚,但据信聚合物润湿剂为氢键受体,其在水性环境中与水形成氢键,从而有效地变为更具亲水性。不存在水有利于聚合物润湿剂结合到反应混合物中。除了具体指定的聚合物润湿剂之外,期望任何聚合物将为可用的,前提条件是当将所述聚合物添加到制剂中时,该聚合物(a)基本上不与反应混合物发生相分离,并且(b)为所得固化聚合物网络赋予可润湿性。在一些实施例中,优选的是将聚合物润湿剂在反应温度下溶于稀释剂中。

[0208] 还可使用相容剂。在一些实施例中,相容性组分可为任何官能化的含有机硅的单体、大分子单体或预聚物,其在聚合和/或形成最终制品时与所选的亲水性组分相容。可利用W003/022321中公开的相容性测试来选择合适的相容剂。在一些实施例中,在反应混合物中包含还具有羟基基团的有机硅单体、预聚物、或大分子单体。例子包括3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基二(三甲基硅氧基)甲基硅烷、单-(3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基封端的、单-丁基封端的聚二甲基硅氧烷(MW 1100)、包括GTP大分子单体的羟基官能化硅氧烷、包括聚二甲基硅氧烷的羟基官能化大分子单体、它们的组合等。在另一个实施例中,聚合物润湿剂可用作相容性组分。

[0209] 在基材(例如,接触镜片)的形成过程中,含羟基组分也可充当交联剂。

[0210] 相对于制备基材,例如接触镜片,通常需要向反应混合物添加一种或多种交联剂(也称为交联单体),例如乙二醇二甲基丙烯酸酯(“EGDMA”)、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯(“TMPTMA”)、甘油三甲基丙烯酸酯、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯(其中聚乙二醇优选地具有高达例如约5000的分子量)以及其它聚(甲基)丙烯酸酯(例如,上述包含两个或更多个末端甲基丙烯酸酯部分的封端聚氧乙烯多元醇)。可按通常的量使用将交联剂,例如,在反应混合物中是每100克反应性组分约0.000415mol至约0.0156mol。作为另外一种选择,如果亲水性单体和/或含有机硅的单体充当交联剂,则将交联剂添加到反应混合物为任选的。亲水单体可充当交联剂并且当存在时不需要向反应混合物中添加另外的交联剂的例子包括上文所述的包含两个或更多个末端甲基丙烯酸酯部分的聚氧乙烯多元醇。

[0211] 可充当交联剂,并且当存在时,不需要向反应混合物添加交联性单体的含有机硅单体的例子包括 α, ω -双甲基丙烯酰丙基聚二甲基硅氧烷。

[0212] 反应混合物可包含另外的组分,例如但不限于紫外线吸收剂、光致变色化合物、药物和营养化合物、抗微生物化合物、活性调色剂、颜料、可共聚和不可聚合的染料、脱模剂、以及它们的组合。

[0213] 通常将反应性组分混合在稀释剂中以形成反应混合物。合适的稀释剂为本领域已知的。适用于有机硅水凝胶的稀释剂在W0 03/022321、US6,020,445中有所公开,它们的公开内容以引用方式并入本文。

[0214] 适用于有机硅水凝胶反应混合物的稀释剂的类型包括具有2至20个碳的醇、具有10至20个碳原子的衍生自伯胺和具有8至20个碳原子的羧酸的酰胺。在一些实施例中,优选伯醇和叔醇。优选的类别包括具有5至20个碳原子的醇和具有10至20个碳原子的羧酸。

[0215] 可使用的具体稀释剂包括1-乙氧基-2-丙醇、二异丙基氨基乙醇、异丙醇、3,7-二

甲基-3-辛醇、1-癸醇、1-十二醇、1-辛醇、1-戊醇、2-戊醇、1-己醇、2-己醇、2-辛醇、3-甲基-3-戊醇、叔戊醇、叔丁醇、2-丁醇、1-丁醇、2-甲基-2-戊醇、2-丙醇、1-丙醇、乙醇、2-乙基-1-丁醇、(3-乙酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基二(三甲基硅氧基)甲基硅烷、1-叔丁氧基-2-丙醇、3,3-二甲基-2-丁醇、叔丁氧基乙醇、2-辛基-1-十二醇、癸酸、辛酸、十二酸、2-(二异丙基氨基)乙醇、它们的混合物等。

[0216] 优选的稀释剂包括3,7-二甲基-3-辛醇、1-十二醇、1-癸醇、1-辛醇、1-戊醇、1-己醇、2-己醇、2-辛醇、3-甲基-3-戊醇、2-戊醇、叔戊醇、叔丁醇、2-丁醇、1-丁醇、2-甲基-2-戊醇、2-乙基-1-丁醇、乙醇、3,3-二甲基-2-丁醇、2-辛基-1-十二醇、癸酸、辛酸、十二酸、它们的混合物等。

[0217] 较优选的稀释剂包括3,7-二甲基-3-辛醇、1-十二醇、1-癸醇、1-辛醇、1-戊醇、1-己醇、2-己醇、2-辛醇、1-十二醇、3-甲基-3-戊醇、1-戊醇、2-戊醇、叔戊醇、叔丁醇、2-丁醇、1-丁醇、2-甲基-2-戊醇、2-乙基-1-丁醇、3,3-二甲基-2-丁醇、2-辛基-1-十二醇、它们的混合物等。

[0218] 用于不含有机硅的反应混合物的合适稀释剂包括丙三醇、乙二醇、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、聚乙二醇、聚丙二醇、低分子量PVP(例如,US 4,018,853、US 4,680,336、和US 5,039,459公开的那些,包括但不限于二元醇的硼酸酯)、它们的组合等。

[0219] 可使用稀释剂的混合物。基于反应性混合物中全部组分的总重量计,稀释剂的用量可为至多约55%。更优选地,基于反应性混合物中全部组分的总重量计,稀释剂的用量小于约45重量%,更优选地在约15与约40重量%之间。

[0220] 聚合引发剂优选地包含在用于形成基材(例如,接触镜片)的反应混合物中。聚合引发剂的例子包括在适度高温下生成自由基的化合物(例如,过氧化月桂酰、过氧化苯甲酰、过碳酸异丙酯、偶氮二异丁腈等)、以及光引发剂体系(例如芳族 α -羟基酮、烷氧基氧代苯偶姻、苯乙酮、酰基氧化膦、二酰基氧化膦以及叔胺加二酮、它们的混合物)等。光引发剂的示例性的例子为1-羟基环己基苯基酮、2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙-1-酮、双(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基戊基氧化膦(DMBAPO)、双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(Irgacure 819)、2,4,6-三甲基苄基二苯基氧化膦和2,4,6-三甲基苯甲酰基二苯基氧化膦、苯偶姻甲酯,和苄醌与4-(N,N-二甲基氨基)苯甲酸乙基酯的组合。可商购获得的可见光引发剂体系包括Irgacure 819、Irgacure 1700、Irgacure 1800、Irgacure 819、Irgacure 1850(所有均得自Ciba Specialty Chemicals)和Lucirin TP0引发剂(购自BASF)。市售的UV光引发剂包括Darocur 1173和Darocur 2959(Ciba Specialty Chemicals)。可被使用的这些和其它光引发剂公开于由G. Bradley编辑, J. V. Crivello K. Dietliker的Photoinitiators for Free Radical Cationic&Anionic Photopolymerization,第III卷,第2版, John Wiley and Sons; New York; 1998年,其以引用方式并入本文。在反应混合物中使用有效量(例如,基于重量计每100份反应单体约0.1份至约2份)的引发剂以引发反应混合物的光聚合。可取决于所用的聚合引发剂,使用热或可见光或紫外光或其它方式的适当选择来引发反应混合物的聚合。作为另外一种选择,引发可在没有使用光引发剂下进行,例如,e-照射。然而,当使用光引发剂时,优选的引发剂为双酰基氧化膦,例如,双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(Irgacure 819[®])或1-羟基环己基苯基酮与双(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基戊基氧化膦(DMBAPO)的组合,并且聚合引发的优选方法为可

见光。最优选的是二(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(Irgacure819[®])。

[0221] 存在于反应混合物中的含有机硅的单体的优选范围为反应混合物中反应性组分的约5至95重量%，更优选地为约30至85重量%，最优选地为约45至75重量%。所存在的亲水性单体的优选范围为反应混合物中反应性组分的约5至80重量%，更优选地为约10至60重量%，最优选地为约20至50重量%。所存在的稀释剂的优选范围为总反应混合物(包括反应性和非反应性组分)的约2至70重量%，更优选地为约5至50重量%，最优选地为约15至40重量%。

[0222] 反应混合物可通过本领域的技术人员已知的任何方法来形成，例如震动或搅动，并且通过已知的方法用于形成聚合物制品或装置。

[0223] 例如，生物医疗装置可通过将反应性组分和稀释剂与聚合引发剂混合，并通过适当的条件固化以形成可随后通过车床加工、切割等成型为适当形状的产品而制备。作为另外一种选择，反应混合物可被放置在模具中，并随后固化成适当的制品。

[0224] 已知多种方法可用于在接触镜片制造中加工反应混合物，包括旋模成型和静模铸造。旋模成型方法公开于美国专利No.3,408,429和No.3,660,545中；并且静模铸造方法公开于美国专利No.4,113,224和No.4,197,266中。用于制备接触镜片的优选方法是通过模塑有机硅水凝胶而实施，该方法是经济的，并且能够精确地控制含水镜片的最终形状。对于该方法，将反应混合物放入具有最终所需有机硅水凝胶，即水-溶胀聚合物的形状的模具，并且将反应混合物经受使单体聚合的条件，从而产生最终所需的产品形状中的聚合物/稀释剂混合物。然后，利用溶剂处理此聚合物/稀释剂混合物以除去稀释剂，并最终用水替代它，从而产生最终尺寸和形状与原始模制聚合物/稀释剂制品的尺寸和形状非常相似的有机硅水凝胶。此方法可用于形成接触镜片并且另外在美国专利No.4,495,313；No.4,680,336；No.4,889,664；和No.5,039,459中有所描述，这些专利以引用方式并入本文。

[0225] 生物医疗装置并且尤其是眼科镜片具有使其特别有用的特性的平衡。此类特性包括清晰度、水含量、透氧度和接触角。结合至少一种根据本发明的实施例的WSC聚合物提供出如下制品，所述制品具有对溶液非常理想的可润湿性/接触角、以及改善的生物计量学性能，如通过减少的脂质运载蛋白、脂质和粘蛋白吸收水平所证明的。结合WSC聚合物的有机硅水凝胶接触镜片将显示具有小于约60°，在一些实施例中小于约40°的接触角，并且使接触角减小40%，在一些实施例中，减小50%或更多。类脂吸收率可降低50%或更多，并且可制备具有约12μg、10μg、或者甚至5μg或更少的类脂的有机硅水凝胶镜片。在一个实施例中，生物医疗装置为水含量大于约17%，优选地大于约20%，并且更优选地大于约25%的接触镜片。

[0226] 适用于含有机硅的镜片的透氧度优选地大于约40barrer，并且更优选地大于约60barrer。

[0227] 在一些实施例中，本发明的制品具有上述透氧度、水含量和接触角的组合。上文范围的所有组合被认为是在本发明的范围内。

[0228] 以下非限制性实例进一步地描述了本发明。

[0229] 在室温下使用KRUSS DSA-100TM仪器，用去离子水作为探针溶液，通过座滴技术来测定镜片的可润湿性。在去离子水中冲洗待测试的镜片(3-5/样品)，以除去残留的润湿溶液。将每个测试镜片放置在用润湿溶液浸湿的不脱毛擦拭物上。使镜片的两个面接触擦拭

物,以除去表面水分,而不干燥镜片。为了确保适当弄平,将镜片“碗面向下”地放置在接触镜片塑性模具上的凸形表面上。将塑性模具和镜片放置在座滴仪器夹持器上,以确保注射器正确的居中对齐并且确保注射器对应于指定的液体。利用DSA 100滴形分析软件在注射器顶端上形成3至4微升的去离子水液滴,以确保液滴远离镜片而悬挂。通过将针头向下移动使液滴平滑地释放到镜片表面上。在滴涂水滴之后立即撤回针。允许液体滴在镜片上平衡5至10秒并且基于在水滴图像和镜片表面之间测得的接触角来计算接触角。

[0230] 可按照下述方法测量水含量:使待测试的镜片在润湿溶液中静置24小时。使用海绵端棉签从润湿溶液中取出三个测试镜片中的每一个,并将其置于已用润湿溶液润湿的吸收擦拭物上。使镜片的两个面接触擦拭物。使用镊子,将测试镜片置于称重盘中,并称重。按照上述方式制备并称重另外两组样品。将盘称重三次,并且平均值为湿重。

[0231] 通过将样品盘置于预热至60℃的真空烘箱中达30分钟,从而测量干重。施加真空,直至达到至少0.4英寸Hg。关闭真空阀和泵,干燥镜片四小时。打开放气阀,使烘箱达到大气压。移出盘并称重。按下述方式计算水含量:

[0232] 湿重=盘和镜片的组合湿重-称重盘的重量

[0233] 干重=盘和镜片的组合干重-称重盘的重量

$$\% \text{水含量} = \frac{(\text{湿重} - \text{干重})}{\text{干重}} \times 100$$

[0234]

湿重

[0235] 计算样品的水含量的平均值和标准偏差并记录。

[0236] 可利用ISO 18369-4:2006中大体描述的、但具有以下变化的极谱法来测定透氧度(Dk)。在含2.1%氧的环境下进行测量。通过为测试室配备以合适比率设置的氮气和空气输入(例如,1800ml/min的氮气和200ml/min的空气)来创造此环境。利用经调节的pO₂来计算t/Dk。使用硼酸盐缓冲盐水。通过使用加湿的纯氮气环境而不施加MMA镜片来测量暗电流。在测量之前未吸干镜片。在测量区域中堆叠四个具有均一厚度的镜片,而不是使用具有不同厚度的镜片。测量具有明显不同的厚度值的4个样品的L/Dk,并将L/Dk相对于厚度作图。回归斜率的倒数为样品的初步Dk。如果样品的初步Dk小于90barrer,则将(1+(5.88(CT(以cm计))))的边缘校正应用到初步L/Dk值。如果样品的初步Dk大于90barrer,则将(1+(3.56(CT(以cm计))))的边缘校正应用到初步L/Dk值。将4个样品的经边缘校正的L/Dk相对于厚度作图。回归斜率的倒数为样品的Dk。使用弧形传感器来代替平面传感器。所得的Dk值以barrer为单位进行记录。

[0237] 可利用下列溶液和方法来测量质运载蛋白吸收率。得自牛乳,包含B乳球蛋白(脂质运载蛋白)的脂质运载蛋白溶液(Sigma,L3908)以2mg/mL的浓度溶解于磷酸盐缓冲盐水溶液中(Sigma,D8662),用1.37g/L的碳酸氢钠和0.1g/L的D-葡萄糖来补充。

[0238] 对于每个例子的三个镜片使用脂质运载蛋白溶液测试,并且使用PBS作为对照溶液测试三个。测试镜片在无菌纱布上吸干以移除润湿溶液并无菌地转移至无菌的每个凹槽包含2mL的脂质运载蛋白溶液的24个凹槽细胞培养板上(每个凹槽一个镜片)。每个镜片被完全浸入溶液中。对照镜片使用PBS作为浸泡溶液代替脂质运载蛋白来制备。包含镜片浸入在脂质运载蛋白溶液的板以及包含对照镜片浸入在PBS中的板被保鲜膜蒙上以防止蒸发和脱水,放置在具有以100rpm搅拌的轨道式震荡器上并在35℃下温育72小时。在72小时温育期后,镜片通过浸渍镜片至三个(3)单独的包含约200mL体积PBS的小瓶中被冲洗3至5次。镜

片在纸巾上吸干以移除过量的PBS溶液并转移至每个凹槽包含1mL的PBS溶液的无菌24个凹槽板中。

[0239] 脂质运载蛋白吸收率可使用镜片上的二喹啉甲酸法测定,所述方法使用QP-BCA试剂盒(Sigma,QP-BCA),遵循由制造商所述的步骤(标准物制备在试剂盒中有所描述),并且通过从在脂质运载蛋白溶液中浸湿的镜片所测定的光密度减去在PBS中浸湿的镜片(背景)所测定的光密度计算。光密度使用能够在562nm处读数光密度的SynergyII微读板机测量。

[0240] 可利用下列溶液和方法来测量粘蛋白吸收率。得自牛颌下腺,包含粘蛋白的粘蛋白溶液(Sigma,M3895-型1-S)以2mg/mL的浓度溶解于磷酸盐缓冲盐水溶液中(Sigma,D8662),用1.37g/L的碳酸氢钠和0.1g/L的D-葡萄糖来补充。

[0241] 对于每个例子的三个镜片使用粘蛋白溶液测试,并且使用PBS作为对照溶液测试三个。测试镜片在无菌纱布上吸干以移除润湿溶液并无菌地转移至无菌的每个凹槽包含2mL的粘蛋白溶液的24个凹槽细胞培养板上(每个凹槽一个镜片)。每个镜片被完全浸入溶液中。对照镜片使用PBS作为浸泡溶液代替脂质运载蛋白来制备。

[0242] 包含镜片浸入在粘蛋白的板以及包含对照镜片浸入在PBS中的板被保鲜膜蒙上以防止蒸发和脱水,放置在具有以100rpm搅拌的轨道式震荡器上并在35℃下温育72小时。在72小时温育期后,镜片通过浸渍镜片至三个(3)单独的包含约200mL体积PBS的小瓶中被冲洗3至5次。镜片在纸巾上吸干以移除过量的PBS溶液并转移至每个凹槽包含1mL的PBS溶液的无菌24个凹槽板中。

[0243] 粘蛋白吸收率可使用镜片上的二喹啉甲酸法测定,所述方法使用QP-BCA试剂盒(Sigma,QP-BCA),遵循由制造商所述的步骤(标准物制备在试剂盒中有所描述),并且通过从在粘蛋白溶液中浸湿的镜片所测定的光密度减去在PBS中浸湿的镜片(背景)所测量的光密度计算。利用能够在562nm下读取光密度的SynergyII微读板机来测量光密度。

[0244] 利用重组角膜上皮组织构建体在体外评价细胞活性。组织构建体为全厚度角膜上皮(得自Skinethics的角膜上皮组织),其在聚碳酸酯插入件上在空气-液体界面处体外重组和生长,以形成完全分层的上皮构建体。

[0245] 为了评价镜片,将镜片的钻孔活组织检查样品(0.5cm²)局部施用到组织上,然后在37℃和5%CO₂条件下进行24小时温育。除去镜片活组织检查样品,并且利用PBS洗涤组织。然后利用MTT比色测定法(Mosman,T.Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival:application to proliferation and cytotoxicity assays.J.Immunol.Methods,第65卷;第55-63页,(1983年))测量细胞活性:在MTT的存在下,在37℃和5%CO₂条件下对组织进行3小时的温育,然后在异丙醇中提取组织。然后利用微读板机在550nm下测量异丙醇提取物的吸光度。结果用PBS对照的百分比表示(将经PBS处理过的组织与经镜片处理过的组织进行对比)。

[0246] 为了对溶液进行评价,将30μg溶液局部施用到组织上。按照针对镜片所述的方式来测试其余的细胞活性。每个评价均一式三份来进行。

[0247] 按下述方式测量类脂吸收率:

[0248] 针对所研究的每种镜片类型来创建标准曲线。将带标记的胆固醇(用NBD([7-硝基苯并ζ-2-氧杂-1,3-二唑-4-基]标记的胆固醇,CH-NBD;Avanti,Alabaster,AL))在35℃溶于1mg/mL的类脂的甲醇原液溶液中。从此原液中获取等分试样,以在PH 7.4的磷酸盐缓冲

盐水PBS) 中在0至100 μ g/mL的浓度范围内制作标准曲线。

[0249] 将每种浓度的一毫升标准样品放入24孔细胞培养板的孔中。将每种类型的10个镜片放入另一个24孔板中,并且与标准曲线样品一起在浓度为20 μ g/mL的1mL CH-NBD中进行浸泡。将另一组镜片(5个镜片)浸泡在不存在类脂的PBS中,以校正镜片本身产生的任何自体荧光。所有浓度均在PH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中形成。将标准曲线板、测试板(包括浸泡在CH-NBD中的镜片)和对照板(包括浸泡在PBS中的镜片)均包裹在铝箔中以保持黑暗,并且在35 $^{\circ}$ C下在搅拌下温育24小时。24小时之后,从温育箱中取出标准曲线板、测试板和对照板。立即在微板荧光读板机(Synergy HT)上读取标准曲线板。

[0250] 通过将每个单独镜片在含有大约100mL PBS的3只连续小瓶中浸渍3至5次来冲洗测试板和对照板上的镜片,以确保将测定仅结合的类脂,而没有携带的类脂。然后将镜片放入新的24孔板中,其中每个孔中包含1mL PBS,并且在荧光读板机上进行读取。读取测试样品之后,移除PBS,并且如前所述将相同浓度的1mL CH-NBD新溶液放到镜片上,并且放回35 $^{\circ}$ C的温育箱中,同时摇动,直至下一个周期。将该程序重复15天,直至镜片上的类脂完全饱和。仅记录在饱和状态下获得的类脂量。

[0251] 可按下述方式测量溶菌酶吸收率:用于溶菌酶吸收率测试的溶菌酶溶液包含得自鸡肉蛋白的溶菌酶(Sigma, L7651),以2mg/mL的浓度在磷酸盐缓冲盐水溶液中溶解,通过1.37g/L的碳酸氢钠和0.1g/L的D-葡萄糖来补充。

[0252] 得自牛乳的包含B乳球蛋白(脂质运载蛋白)的脂质运载蛋白溶液(Sigma, L3908)以2mg/mL的浓度溶解于磷酸盐缓冲盐水溶液中,用1.37g/L的碳酸氢钠和0.1g/L的D-葡萄糖来补充。

[0253] 对于每个例子,使用每种蛋白溶液测试3个镜片,并使用PBS作为对照溶液测试3个镜片。测试镜片在无菌纱布上吸干以移除润湿溶液并无菌地转移至无菌的每个凹槽包含2mL的溶菌酶溶液的24个凹槽细胞培养板上(每个凹槽一个镜片)。每个镜片被完全浸入溶液中。将2mL的溶菌酶溶液放置在凹槽中而不接触镜片作为对照。

[0254] 包含镜片的板和仅包含蛋白质溶液并且镜片在PBS中的对照板被保鲜膜蒙上以防止蒸发和脱水,放置在具有以100rpm搅拌的轨道式震荡器上并在35 $^{\circ}$ C下温育72小时。在72小时温育期后,镜片通过浸渍镜片至三个(3)单独的包含约200mL体积PBS的小瓶中被冲洗3至5次。镜片在纸巾上吸干以移除过量的PBS溶液,并转移至无菌锥形管中(每根管1个镜片),包含一定体积的PBS的每根管基于期望的基于每个镜片组合物估计的溶菌酶吸收率测定。在每个管中欲被测量的溶菌酶浓度需要在如制造商所述的白蛋白标准物范围内(0.05微克至30微克)。已知吸收溶菌酶程度低于100 μ g每个镜片的样品被稀释5倍。已知溶菌酶吸收程度高于500 μ g每个镜片的样品(诸如依他菲康A镜片)被稀释20倍。

[0255] PBS的1mL等分试样被用于所有样品之外的依他菲康。20mL被用于依他菲康A镜片。对每个对照镜片进行同样的处理,不同的是凹槽板包含PBS而非溶菌酶或脂质运载蛋白溶液。

[0256] 溶菌酶或脂质运载蛋白吸收率使用镜片上的二喹啉甲酸法测定,所述方法使用QP-BCA试剂盒(Sigma, QP-BCA),遵循由制造商所述的步骤(标准物制备在试剂盒中有所描述),并且通过从在溶菌酶溶液中浸湿的镜片所测定的光密度减去在PBS中浸湿的镜片(背景)所测量的光密度进行计算。

- [0257] 可利用能够在562nm下读取光密度的SynergyII微读板机来测量光密度。
- [0258] 下述缩写将用于整个制备例和实例中并且具有下述含义。
- [0259] ACA1 3-丙烯酰胺基丙酸；
- [0260] ACA2 5-丙烯酰胺基戊酸；
- [0261] AIBN 2,2'-偶氮二异丁腈 (Sigma-Aldrich)
- [0262] 4-BBB 4-(溴甲基) 苯甲酰基溴化物 (Sigma-Aldrich)；
- [0263] DMA N,N-二甲基丙烯酰胺 (Jarchem)
- [0264] Irgacure-819 二(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦 (Ciba Specialty Chemicals)；
- [0265] KX 0-乙基黄原酸钾；
- [0266] mPDMS 一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的聚二甲基硅氧烷
- [0267] (800-1000MW)；
- [0268] NaHTTC 己基三硫代碳酸钠；
- [0269] HBTTC 在制备例4中制备的S-己基-S'-苄基-三硫代碳酸盐
- [0270] MBA N,N'-亚甲基二丙烯酰胺 (Sigma Aldrich)
- [0271] MBMA N,N'-亚甲基二甲基丙烯酰胺 (TCI)
- [0272] NVP N-经由真空蒸馏进一步纯化的乙烯基吡咯烷酮 (Acros Chemical)
- [0273] HO-mPDMS 单-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧基丙基)-丙醚封端的聚二甲基硅氧烷
- [0274] (400-1000MW)；
- [0275] SIGMA 2-甲基-2-羟基-3-[3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]二硅氧
- [0276] 烷基]丙氧基]丙酯；
- [0277] TRIS-VC 三(三甲基硅氧基)甲硅烷基丙基乙烯基氨基甲酸酯；
- [0278] V₂D₂₅ 描述于US5,260,000第4栏第33-42行的含有机硅的乙烯基碳酸盐
- [0279] D30 3,7-二甲基-3-辛醇
- [0280] HPMA N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺 (Polysciences, Inc)
- [0281] (VA-044) 2,2'-偶氮二[2-(2-咪唑烷N-2-基)丙烷]二盐酸盐, Wako Specialty
- [0282] Chemicals
- [0283] DPBS Dulbecco的磷酸盐缓冲盐水1× (Cellgro)
- [0284] 硼酸盐缓冲液为包含下述组分的眼科溶液
- [0285]

组分	重量%
去离子水	98.48
氯化钠	0.44
硼酸	0.89
十水硼酸钠	0.17
乙二胺四乙酸盐 (EDTA)	0.01

- [0286] 制备例1. 通过RAFT聚合的聚(N-(2-羟丙基甲基丙烯酰胺) (PHPMA) 纳米凝胶的合成

[0287] 将HPMA溶于热乙腈中、过滤、并且进行沉淀。从Poly Sciences获得CTA,4-氰基-4-(乙基三硫代碳酸盐)戊酸(ETP)并且按原样进行使用。将MBMA、VA-044、和Dulbecco的磷酸缓冲盐溶液按原样以表1所列的量进行使用。

[0288] 表1

[0289]

材料	量
HPMA	100g
MBMA	850mg
ETP	615mg
VA-044	2.25g
DPBS	200g

[0290] 通过将HPMA、CTA、MBMA、和缓冲液添加到500mL圆底三颈烧瓶中来制备聚合溶液。将烧瓶连接到机械搅拌器并且相对于大气环境进行封闭,并且将氮气鼓入到单体混合物中。将加热套膜放置在烧瓶下并且加热到50℃。将VA-044在20mL的小瓶中称重并且溶于8g的DPBS中以形成引发剂溶液。将其在N₂气氛下利用N₂吹扫O₂并持续30分钟。在一小时的搅拌和加热之后,单体混合物为完全溶解和脱气的。然后通过注射器将引发剂溶液添加到单体混合物。

[0291] 将聚合溶液在N₂气氛下在50℃下固化180分钟,同时进行连续搅拌。监测温度以确保其不上升到超过54℃。必要时移除加热套膜以减少热量。

[0292] 固化之后,将所得的固体聚合材料滴加到剧烈搅拌的丙酮以使产物沉淀。使用填充有1600mL丙酮的2L烧瓶。将沉淀的聚合物在真空中干燥几小时。将其通过正切流动过滤来进行进一步纯化。通过SEC-MALLS来分析聚合物的MW和MWD。

[0293] 制备例2. 通过RAFT聚合的聚(N,N-二甲基丙烯酰胺)(PDMA)纳米凝胶的合成

[0294] 材料:通过真空蒸馏来进一步地纯化DMA。根据制备例4来制备CTA,S-苄基-S'-己基-三硫代碳酸盐(HBTTC)。将MBA和AIBN按原样以表2所示的量进行使用。

[0295] 表2

[0296]

材料	量
DMA	125.0g
HBTTC	3.59g
AIBN	104mg
MBA	2.46g
1-丙醇	125.0g

[0297] 将125g的DMA和1-丙醇在500mL三颈烧瓶中称重。接下来,添加HBTTC和MBA,并且将此溶液利用N₂吹扫一个小时以移除O₂,同时利用机械搅拌器进行搅拌。将AIBN(CTA/引发剂比率=20)称重到小瓶中并且溶解在5g的1-丙醇中。然后将其在N₂气氛中利用N₂吹扫一个小时以从溶液中移除O₂。

[0298] 将溶液加热到60℃,并且将引发剂溶液注入到单体溶液内。在整个聚合过程中监测反应混合物的温度。其从不被允许上升到超过70℃。必要时使用水浴来冷却烧瓶。总反应

时间为210分钟。通过将反应混合物暴露于空气并且将空气鼓入反应混合物来使反应混合物淬灭。

[0299] 固化之后,将聚合物滴加到剧烈搅拌的二乙醚以使产物沉淀。使用含有1600mL醚的2L烧瓶,将沉淀的聚合物在真空中干燥几小时。将其通过在己烷中进行索克斯累特提取来进一步纯化。通过SEC-MALLS来分析聚合物的MW和MWD。

[0300] 制备例3.直链PHPMA均聚物的合成

[0301] The将HPMA和V-501按原样进行使用。

[0302] 将650g的HPMA和4875g的去离子水添加到配备有喷扫管、顶置式搅拌器、和温度探针的12L烧瓶中。将所得的溶液利用N₂进行喷扫并且在250rpm下搅拌两个小时,同时使溶液温度达到65℃。

[0303] 一旦反应达到65℃,就添加0.85g的V-501并且使溶液温度上升到70℃并在此温度下保持24小时。移除加热,并且使反应冷却到40℃。

[0304] 将所得的聚合物溶液分成600mL的部分,并且使每个部分从2L的丙酮中进行沉淀。将分离的固体聚合物进行过滤,并且在罩中干燥过夜,然后进行碎裂并干燥24-48小时。由于聚合物仍湿润,将其放置在具有2L丙酮的瓦林混碎机中(分成5部分)并且共混2分钟以除去额外的水。将固体研磨聚合物再次进行分离并且在50-55℃下干燥24-48小时。然后将聚合物在瓦林混碎机中溶解在4500g的甲醇中并且在从丙酮中进行沉淀(以部分的方式)。高剪切沉淀导致细粉,所述细粉易于通过过滤进行分离并且在48小时期间干燥到恒重。最终的聚合物产率为84.9%。通过SEC-MALLS来分析聚合物的MW和MWD。

[0305] 制备例4.S-己基-S' 苄基-三硫代碳酸盐(HBTTC)的合成

[0306] 将煤油(Sigma Aldrich)中的钠在氮气下以碎片形式缓慢地添加到20mL的甲醇以形成甲醇钠。将所得溶液以若干等分试样的形式添加到含有1-己硫醇(Sigma Aldrich)的烧瓶中。通过注射器滴加二硫化碳(Sigma Aldrich)。溶液立即变成黄色。使溶液反应15分钟。然后通过注射器滴加苄基溴化物(Sigma Aldrich)。立即形成沉淀物。使反应继续进行两个小时。最终在烧瓶的底部形成黄色油。将甲醇旋转蒸发掉并且利用去离子水和己烷来使产物与钠盐分离。水层为大约50mL并且利用50mL己烷来萃取三次。将己烷进行混合、在Na₂SO₄干燥、并且通过旋转蒸发变为干燥。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.875-1.125 (t, 3H), 1.25-1.63 (m, 6H), 1.63-1.95 (m, 2H), 3.25-3.63 (t, 2H), 4.63-4.8 (s, 2H), 7.25-7.5 (m, 5H)。

[0307] 实例1-2以及比较例1和2。

[0308] 将塞诺菲康A镜片从其包装中取出并且转移到玻璃小瓶中,所述玻璃小瓶容纳有3mL的BBPS(比较例1);3mL的包含5000ppm形成于制备例1-2(分别为实例1和实例2)中的WSC聚合物的BBPS;或者3mL的BBPS和制备例3(比较例2)的直链聚合物。将镜片包封、卷曲密封、并且随后在124℃下灭菌30分钟。获得经每种聚合物处理过的镜片、和未处理过的塞诺菲康A镜片(比较例1)的下述生物计量学数据。结果示于下表4中。

[0309] 表4

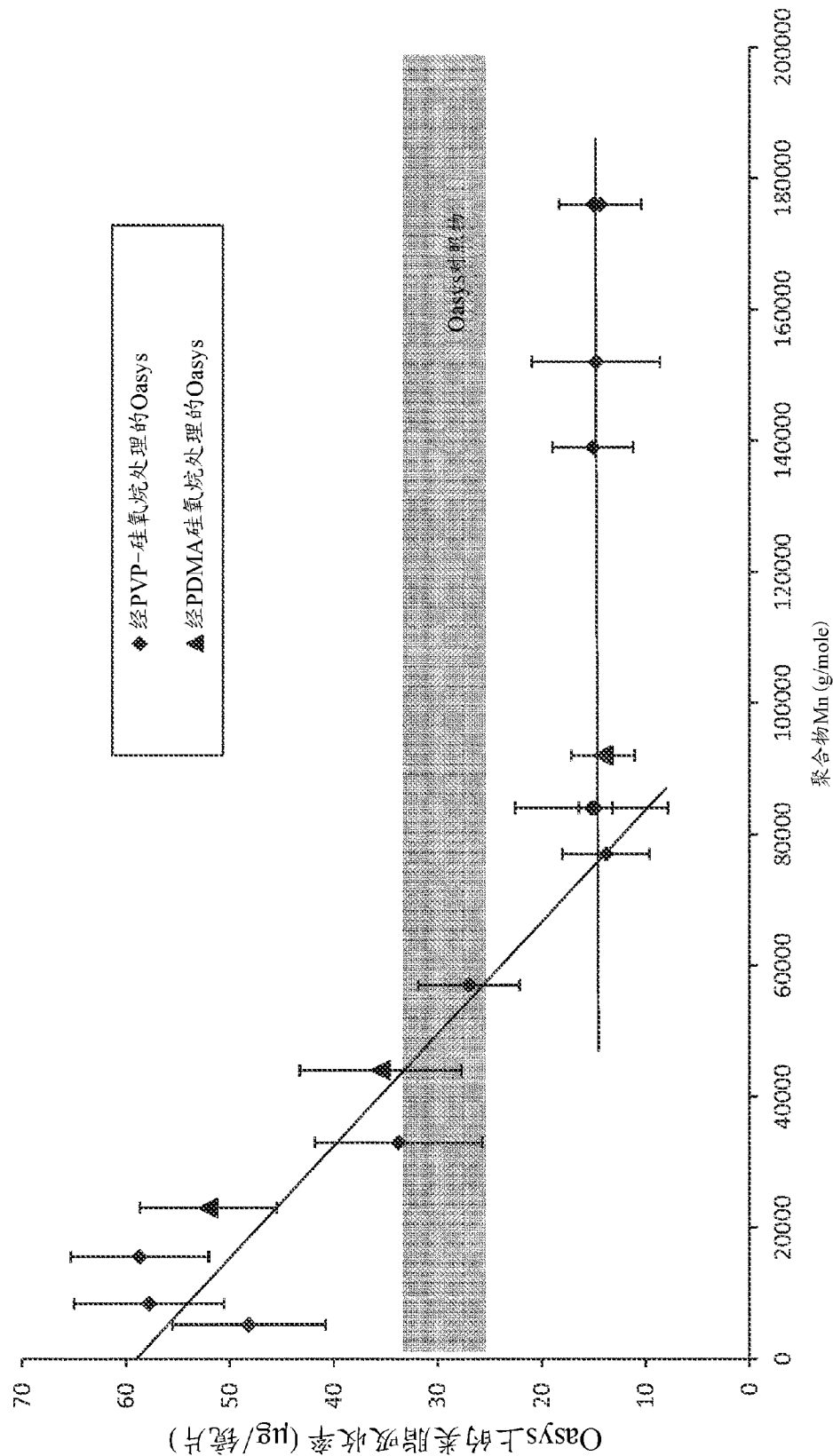
[0310]

性质	比较例 1	实例 1	实例 2	CE 2
聚合物	N/A	WSC PHPMA	WSC PDMA	直链 HPMA
类脂吸收率(mg/镜片)	31.89	6	6	17.2
座滴法	48.3°	44.03°	40.35°	51.6°
CoF	1.0	1.67	0.84	2.05
粘蛋白 (mg/镜片)	5.23	2.25	2.94	3.23
脂质运载蛋白 (mg/镜片)	3.32	2.06	1.99	2.4

[0311] 相比于比较例1的未处理过的对照镜片和比较例2的经直链PDMA聚合物处理过的镜片,本发明的WSC聚合物提供显著减少的类脂吸收率。相比于对照镜片和直链PDMA聚合物,本发明的镜片的粘蛋白和脂质运载蛋白吸收率也有所减少。

[0312] 在整个本说明书中关于“一个实施例”、“某些实施例”、“一个或多个实施例”或“实施例”意指与实施例相关描述的具体特征、结构、材料或特性包括于本发明的至少一个实施例中。因此,诸如“在一个或多个实施例中”、“在某些实施例中”、“在一个实施例中”或“在实施例中”的短语在整个说明书中各个位置的出现不必指本发明的同一实施例。此外,在一个或多个实施例中,具体特征、结构、材料或特性可以任何合适的方式组合。

[0313] 尽管本文已结合具体实施例进行了描述,但应当理解,这些实施例仅为本发明的原理和应用的示例性描述。对于本领域的技术人员将显而易见的是,可在不脱离本发明的实质和范围的情况下对本发明的方法和装置进行多种修改和变型。因而,本发明旨在包括落入随附的权利要求书及其等同物的范围内的修改和变型。



现有技术

图 1