



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103038699 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 18

(21) 申请号 201180037428. 8

(22) 申请日 2011. 07. 29

(30) 优先权数据

61/369, 102 2010. 07. 30 US

61/448, 478 2011. 03. 02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 01. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/045810 2011. 07. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/016098 EN 2012. 02. 02

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 邱永兴 N·T·塞缪尔

J·D·普鲁伊特 C·科拉鲁

A·N·梅迪纳 L·C·温特顿 D·吴

X·钱 J·尼尔森

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 徐国栋 林柏楠

(51) Int. Cl.

G02C 7/04(2006. 01)

B05D 5/06(2006. 01)

B29D 11/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2008/0226922 A1, 2008. 09. 18, 说明书第 0001 段至第 0012 段及第 0029 段至第 0050 段.

US 2008/0226922 A1, 2008. 09. 18, 说明书第 0001 段至第 0012 段及第 0029 段至第 0050 段.

CN 1376270 A, 2002. 10. 23, 说明书第 9 页第 20 行至第 13 页第 19 行及权利要求 1 与 3.

CN 101534793 A, 2009. 09. 16, 说明书第 26 页第 27 行至第 27 页第 20 行.

CN 101119754 A, 2008. 02. 06, 权利要求 1、2、18、20、22.

CN 1477143 A, 2004. 02. 25, 全文.

CN 101610784 A, 2009. 12. 23, 全文.

CN 1189774 A, 1998. 08. 05, 全文.

CN 1088513 A, 1994. 06. 29, 全文.

CN 1287620 A, 2001. 03. 14, 全文.

US 6207796 B1, 2001. 03. 27, 全文.

审查员 陈晓川

权利要求书7页 说明书38页

(54) 发明名称

具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶透镜

(57) 摘要

本发明涉及一种制备其上具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜的划算方法。本发明方法涉及将硅氧烷水凝胶接触透镜在水溶液中具有正电性氮杂环丁烷基团的水溶性、高度支化可热交联亲水性聚合物材料的存在下加热至 40-140℃ 的温度并在 40-140℃ 的温度下足够的时间以使可热交联亲水性聚合物材料通过各自在一个氮杂环丁烷基团与硅氧烷水凝胶接触透镜表面上和 / 或附近的一个反应性官能团之间形成的共价键共价附着于硅氧烷水凝胶接触透镜表面上, 由此在硅氧烷水凝胶接触透镜上形成交联亲水涂层。这种方法可有利地在压热处理期间直接在密封透镜包装中执行。

1. 一种生产其上具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜的方法,其包括如下步骤:

(a) 得到其表面上和 / 或附近具有氨基和 / 或羧基的硅氧烷水凝胶接触透镜和水溶性且可热交联亲水性聚合物材料,其中硅氧烷水凝胶接触透镜包含在接触透镜表面上和 / 或附近的氨基或羧基或二者,其中亲水性聚合物材料包含:(i) 20-95 重量%的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链,(ii) 5-80 重量%的衍生自至少一种亲水性增强剂的亲水性结构部分或第二聚合物链,所述亲水性增强剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团,和 (iii) 正电性氮杂环丁烷~~基~~基团,其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基或端基,其中亲水性结构部分或第二聚合物链通过各自在表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的一个氮杂环丁烷~~基~~基团与亲水性增强剂的一个氨基、羧基或硫醇基之间形成的一个或多个共价键共价附着于第一聚合物链上;和

(b) 将硅氧烷水凝胶接触透镜在水溶液中的亲水性聚合物材料的存在下加热至 40-140°C 的温度并在 40-140°C 的温度下保持足够的时间以使亲水性聚合物材料通过各自在亲水性聚合物材料的一个氮杂环丁烷~~基~~基团与接触透镜表面上和 / 或附近的一个反应性官能团之间形成的第二共价键共价附着于硅氧烷水凝胶接触透镜表面上,由此在硅氧烷水凝胶接触透镜上形成交联亲水涂层,其中其上具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜具有特征为具有 90 度或更小的平均水接触角的表面润湿性。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述亲水性增强剂为具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的亲水聚合物,其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物中具有氨基、羧基或硫醇基的单体单元的含量基于亲水聚合物的总重量为小于 40 重量%。

3. 根据权利要求 2 的方法,其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为:具有一个唯一氨基、羧基或硫醇基的聚乙二醇;具有两个末端氨基、羧基和 / 或硫醇基的聚乙二醇;具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的多臂聚乙二醇;具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的聚乙二醇树枝状聚合物。

4. 根据权利要求 2 的方法,其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为共聚物,所述共聚物为包含如下组分的组合物的聚合产物:(1) 0.1-30 重量%的至少一种反应性乙烯基单体和 (2) 至少一种非反应性亲水乙烯基单体和 / 或至少一种含磷酸胆碱乙烯基单体;或其组合;

其中反应性乙烯基单体选自(甲基)丙烯酸氨基-C₁-C₆烷基酯、(甲基)丙烯酸 C₁-C₆烷基氨基-C₁-C₆烷基酯、烯丙胺、乙烯胺、氨基-C₁-C₆烷基(甲基)丙烯酰胺、C₁-C₆烷基氨基-C₁-C₆烷基(甲基)丙烯酰胺、丙烯酸、C₁-C₁₂烷基丙烯酸、N,N-2-丙烯酰氨基羟基乙酸、β-甲基-丙烯酸、α-苯基丙烯酸、β-丙烯酰氧基丙酸、抗坏血酸、当归酸、肉桂酸、1-羧基-4-苯基-1,3-丁二烯、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、马来酸、富马酸、三羧基乙烯及其组合;

其中非反应性亲水乙烯基单体选自丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基甲基丙烯酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸 N,N-二甲基氨基乙酯、丙烯酸 N,N-二甲基氨基乙酯、N,N-二甲基氨基丙基甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基氨基丙基丙烯酰

胺、甲基丙烯酸甘油酯、3- 丙烯酰氨基 -1- 丙醇、N- 羟乙基丙烯酰胺、N-[三 (羟甲基) 甲基]- 丙烯酰胺、N- 甲基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 乙基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 甲基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 乙基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、5- 甲基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、5- 乙基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、(甲基) 丙烯酸 2- 羟基乙酯、(甲基) 丙烯酸羟基丙酯、重均分子量为至多 1500 道尔顿的 C_1-C_4 烷氧基聚乙二醇 (甲基) 丙烯酸酯、N- 乙烯基甲酰胺、N- 乙烯基乙酰胺、N- 乙烯基异丙酰胺、N- 乙烯基 -N- 甲基乙酰胺、烯丙醇、乙烯醇及其组合。

5. 根据权利要求 2 的方法, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为选自如下的非反应性亲水乙烯基单体的单氨基-、单羧基-、二氨基- 或二羧基封端的均聚物或共聚物: 丙烯酰胺、N, N- 二甲基丙烯酰胺、N- 乙烯基吡咯烷酮、N- 乙烯基 -N- 甲基乙酰胺、(甲基) 丙烯酸甘油酯、(甲基) 丙烯酸羟基乙酯、N- 羟基乙基 (甲基) 丙烯酰胺、(甲基) 丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、重均分子量为至多 400 道尔顿的 C_1-C_4 烷氧基聚乙二醇 (甲基) 丙烯酸酯、乙烯醇、N- 甲基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 甲基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、5- 甲基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、(甲基) 丙烯酸 N, N- 二甲基氨基乙酯、N, N- 二甲基氨基丙基 (甲基) 丙烯酰胺及其组合。

6. 根据权利要求 2 的方法, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为含氨基或羧基的多糖、透明质酸、硫酸软骨素及其组合。

7. 根据权利要求 2-6 中任一项的方法, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物的重均分子量 M_w 为 500-1, 000, 000。

8. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述亲水性增强剂为: 含氨基、羧基或硫醇基的单糖; 含氨基、羧基或硫醇基的二糖; 和含氨基、羧基或硫醇基的低聚糖。

9. 根据权利要求 1-6 和 8 中任一项的方法, 其中加热步骤通过在 118-125°C 的温度下在密封透镜包装中压热处理浸入包装溶液中的硅氧烷水凝胶接触透镜约 20-90 分钟以在硅氧烷水凝胶接触透镜上形成交联亲水涂层而进行, 其中包装溶液包含至少一种足够量的缓冲剂以保持 6.0-8.5 的 pH, 且具有 200-450 毫渗透分子 (mOsm) 的张力和在 25°C 下 1-20 厘泊的粘度。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中所述包装溶液包含 0.01-2 重量%的可热交联亲水性聚合物材料。

11. 根据权利要求 9 的方法, 其中所述方法进一步包括: 在加热步骤以前在室温下使硅氧烷水凝胶接触透镜与可热交联亲水性聚合物材料水溶液接触以在硅氧烷水凝胶接触透镜表面上形成可热交联亲水性聚合物材料顶层, 将具有可热交联亲水性聚合物材料顶层的硅氧烷水凝胶接触透镜浸入透镜包装中的包装溶液中; 并密封透镜包装。

12. 根据权利要求 9 的方法, 其中硅氧烷水凝胶接触透镜通过使包含 0.1-10 重量%反应性乙烯基单体的硅氧烷水凝胶透镜配制剂聚合而制备, 所述反应性乙烯基单体选自 (甲基) 丙烯酸氨基 - C_2-C_6 烷基酯、(甲基) 丙烯酸 C_1-C_6 烷基氨基 - C_2-C_6 烷基酯、烯丙胺、乙烯胺、氨基 - C_2-C_6 烷基 (甲基) 丙烯酰胺、 C_1-C_6 烷基氨基 - C_2-C_6 烷基 (甲基) 丙烯酰胺、丙烯酸、 C_1-C_{12} 烷基丙烯酸、N, N-2- 丙烯酰氨基羟基乙酸、 β 甲基 - 丙烯酸、 α - 苯基丙烯酸、 β - 丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、当归酸、肉桂酸、1- 羧基 -4- 苯基 -1, 3- 丁二烯、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、马来酸、富马酸、三羧基乙烯及其组合。

13. 根据权利要求9的方法,其中硅氧烷水凝胶接触透镜包含含有氨基和/或羧基的反应性底涂层。

14. 根据权利要求13的方法,其中所述反应性底涂层包含至少一层具有侧氨基和/或羧基的反应性聚合物且通过硅氧烷水凝胶接触透镜与反应性聚合物溶液接触而得到,其中反应性聚合物为:氨基-C₁-C₄烷基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸氨基-C₁-C₄烷基酯、C₁-C₄烷基氨基-C₁-C₄烷基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸C₁-C₄烷基氨基-C₁-C₄烷基酯、烯丙胺或乙烯胺的均聚物;聚乙烯亚胺;具有侧氨基的聚乙烯醇;线性或支化聚丙烯酸;C₁-C₁₂烷基丙烯酸均聚物;氨基-C₂-C₄烷基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸氨基-C₂-C₄烷基酯、C₁-C₄烷基氨基-C₂-C₄烷基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸C₁-C₄烷基氨基-C₂-C₄烷基酯、丙烯酸、C₁-C₁₂烷基丙烯酸、马来酸和/或富马酸,与选自丙烯酰胺、N,N-二甲基(甲基)丙烯酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸甘油酯、N,N-2-丙烯酰氨基羟基乙酸、3-丙烯酰氨基-1-丙醇、N-羟基乙基丙烯酰胺、N-[三(羟甲基)甲基]-丙烯酰胺、N-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-乙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-正丙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-正丙基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-异丙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-异丙基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-正丁基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-叔丁基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸2-羟基乙酯、(甲基)丙烯酸羟基丙酯、(甲基)丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、重均分子量为至多1500道尔顿的C₁-C₄烷氧基聚乙二醇(甲基)丙烯酸酯、N-乙烯基甲酰胺、N-乙烯基乙酰胺、N-乙烯基异丙酰胺、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、烯丙醇、乙烯醇及其组合的至少一种非反应性亲水乙烯基单体的共聚物;含羧基纤维素;透明质酸盐;硫酸软骨素;聚(谷氨酸);聚(天冬氨酸);或其组合。

15. 根据权利要求13的方法,其中用于形成底涂层的反应性聚合物为聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚(C₂-C₁₂烷基丙烯酸)、聚[丙烯酸-co-甲基丙烯酸]、聚[C₂-C₁₂烷基丙烯酸-co-(甲基)丙烯酸]、聚(N,N-2-丙烯酰氨基羟基乙酸)、聚[(甲基)丙烯酸-co-丙烯酰胺]、聚[(甲基)丙烯酸-co-乙烯基吡咯烷酮]、聚[C₂-C₁₂烷基丙烯酸-co-丙烯酰胺]、聚[C₂-C₁₂烷基丙烯酸-co-乙烯基吡咯烷酮]、水解聚[(甲基)丙烯酸-co-乙酸乙烯酯]、水解聚[C₂-C₁₂烷基丙烯酸-co-乙酸乙烯酯]、聚乙烯亚胺(PEI)、聚烯丙胺氢氯化物(PAH)均聚物或共聚物、聚乙烯胺均聚物或共聚物或其组合。

16. 根据权利要求14或15的方法,其中将反应性聚合物溶于水与一种或多种有机溶剂的混合物、有机溶剂或一种或多种有机溶剂的混合物中。

17. 根据权利要求13的方法,其中接触透镜上的反应性底涂层通过在等离子体的作用下使至少一种含氨基或含羧基乙烯基单体聚合而得到。

18. 根据权利要求1-17中任一项的方法得到的硅氧烷水凝胶接触透镜产品,其中硅氧烷水凝胶接触透镜具有至少一种选自如下的特性:至少40barrer的透氧性;1.5MPa或更小的弹性模量;和当完全水合时18-70重量%的水含量;及其组合。

19. 一种眼用透镜产品,其包含灭菌且密封的透镜包装,其中透镜包装包含:

后压热处理透镜包装溶液和浸入其中的易使用硅氧烷水凝胶接触透镜,其中易使用硅氧烷水凝胶接触透镜包含通过将在初始硅氧烷水凝胶接触透镜表面上和/或附近具有氨

基和 / 或羧基的初始硅氧烷水凝胶接触透镜在含有水溶性且可热交联亲水性聚合物材料的预压热处理包装溶液中压热处理而得到的交联亲水涂层,

其中可热交联亲水性聚合物材料包含 (i) 20-95 重量%的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链, (ii) 5-80 重量%的衍生自至少一种亲水性增强剂的亲水性结构部分或第二聚合物链, 所述亲水性增强剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团, 和 (iii) 氮杂环丁烷~~胺~~基团, 其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基或端基,

其中可热交联亲水性聚合物材料通过各自在初始硅氧烷水凝胶接触透镜表面上和 / 或附近的一个氨基或羧基与可热交联亲水性聚合物材料的一个氮杂环丁烷~~胺~~基团之间形成的第一共价键共价附着于初始硅氧烷水凝胶接触透镜上,

其中后压热处理包装溶液包含至少一种足够量的缓冲剂以保持 6.0-8.5 的 pH 且具有 200-450 毫渗透分子 (mOsm) 的张力和在 25°C 下 1-20 厘泊的粘度,

其中后压热处理包装溶液包含为压热处理以后可热交联亲水性聚合物材料的水解产物的聚合物润湿材料,

其中易使用硅氧烷水凝胶接触透镜具有特征为 90 度或更小的平均水接触角的表面亲水性 / 润湿性。

20. 根据权利要求 19 的眼用透镜产品, 其中所述亲水性增强剂为具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的亲水聚合物, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物中具有氨基、羧基或硫醇基的单体单元的含量基于亲水聚合物的总重量为小于 40 重量%。

21. 根据权利要求 20 的眼用透镜产品, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为: 具有一个唯一氨基、羧基或硫醇基的聚乙二醇; 具有两个末端氨基、羧基和 / 或硫醇基的聚乙二醇; 具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的多臂聚乙二醇; 具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的聚乙二醇树枝状聚合物。

22. 根据权利要求 20 的眼用透镜产品, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为共聚物, 所述共聚物为包含如下组分的组合物的聚合产物: (1) 60 重量%或更少的至少一种反应性乙烯基单体和 (2) 至少一种非反应性亲水乙烯基单体和 / 或至少一种含磷酸胆碱乙烯基单体; 或其组合; 其中反应性乙烯基单体选自 (甲基) 丙烯酸氨基 -C₁-C₆ 烷基酯、(甲基) 丙烯酸 C₁-C₆ 烷基氨基 -C₁-C₆ 烷基酯、烯丙胺、乙烯胺、氨基 -C₁-C₆ 烷基 (甲基) 丙烯酰胺、C₁-C₆ 烷基氨基 -C₁-C₆ 烷基 (甲基) 丙烯酰胺、丙烯酸、C₁-C₁₂ 烷基丙烯酸、N, N-2- 丙烯酰氨基羟基乙酸、β- 甲基 - 丙烯酸、α- 苯基丙烯酸、β- 丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、当归酸、肉桂酸、1- 羧基 -4- 苯基 -1, 3- 丁二烯、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、马来酸、富马酸、三羧基乙烯及其组合; 其中非反应性亲水乙烯基单体选自丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N, N- 二甲基丙烯酰胺、N, N- 二甲基甲基丙烯酰胺、N- 乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸 N, N- 二甲基氨基乙酯、丙烯酸 N, N- 二甲基氨基乙酯、N, N- 二甲基氨基丙基甲基丙烯酰胺、N, N- 二甲基氨基丙基丙烯酰胺、甲基丙烯酸甘油酯、3- 丙烯酰氨基 -1- 丙醇、N- 羟基乙基丙烯酰胺、N- [三 (羟甲基) 甲基]- 丙烯酰胺、N- 甲基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 乙基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 甲基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 乙基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、5- 甲基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、5- 乙基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、(甲基) 丙烯酸 2- 羟基乙

酯、(甲基)丙烯酸羟基丙酯、重均分子量为至多 1500 道尔顿的 C_1-C_4 烷氧基聚乙二醇(甲基)丙烯酸酯、N- 乙烯基甲酰胺、N- 乙烯基乙酰胺、N- 乙烯基异丙酰胺、N- 乙烯基-N- 甲基乙酰胺、烯丙醇、乙烯醇及其组合。

23. 根据权利要求 20 的眼用透镜产品,其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为选自如下的非反应性亲水乙烯基单体的单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的均聚物或共聚物:丙烯酰胺、N,N- 二甲基丙烯酰胺、N- 乙烯基吡咯烷酮、N- 乙烯基-N- 甲基乙酰胺、(甲基)丙烯酸甘油酯、(甲基)丙烯酸羟基乙酯、N- 羟基乙基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、重均分子量为至多的 400 道尔顿的 C_1-C_4 烷氧基聚乙二醇(甲基)丙烯酸酯、乙烯醇、N- 甲基-3- 亚甲基-2- 吡咯烷酮、1- 甲基-5- 亚甲基-2- 吡咯烷酮、5- 甲基-3- 亚甲基-2- 吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸 N,N- 二甲基氨基乙酯、N,N- 二甲基氨基丙基(甲基)丙烯酰胺及其组合。

24. 根据权利要求 20 的眼用透镜产品,其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为含氨基或羧基的多糖、透明质酸、硫酸软骨素及其组合。

25. 根据权利要求 20 的眼用透镜产品,其中所述亲水性增强剂为:含氨基、羧基或硫醇基的单糖;含氨基、羧基或硫醇基的二糖;和含氨基、羧基或硫醇基的低聚糖;及其组合。

26. 根据权利要求 20-24 中任一项的眼用透镜产品,其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物的重均分子量 M_w 为 500-1,000,000。

27. 根据权利要求 19-25 中任一项的眼用透镜产品,其中预压热处理包装溶液包含 0.01-2 重量%的可热交联亲水性聚合物材料。

28. 根据权利要求 27 的眼用透镜产品,其中初始硅氧烷水凝胶接触透镜通过使包含 0.1-10 重量%反应性乙烯基单体的硅氧烷水凝胶透镜配制剂聚合而制备,所述反应性乙烯基单体选自:(甲基)丙烯酸氨基- C_1-C_6 烷基酯、(甲基)丙烯酸 C_1-C_6 烷基氨基- C_1-C_6 烷基酯、烯丙胺、乙烯胺、氨基- C_1-C_6 烷基(甲基)丙烯酰胺、 C_1-C_6 烷基氨基- C_1-C_6 烷基(甲基)丙烯酰胺、丙烯酸、 C_1-C_{12} 烷基丙烯酸、N,N-2- 丙烯酰氨基羟基乙酸、 β - 甲基- 丙烯酸、 α - 苯基丙烯酸、 β - 丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、当归酸、肉桂酸、1- 羧基-4- 苯基-1,3- 丁二烯、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、马来酸、富马酸、三羧基乙烯及其组合。

29. 根据权利要求 27 的眼用透镜产品,其中初始硅氧烷水凝胶接触透镜包含含有氨基和/或羧基的反应性底涂层。

30. 根据权利要求 29 的眼用透镜产品,其中所述反应性底涂层包含至少一层具有侧氨基和/或羧基的反应性聚合物,其中反应性底涂层通过硅氧烷水凝胶接触透镜与反应性聚合物溶液接触而得到,其中反应性聚合物为:氨基- C_1-C_4 烷基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸氨基- C_1-C_4 烷基酯、 C_1-C_4 烷基氨基- C_1-C_4 烷基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸 C_1-C_4 烷基氨基- C_1-C_4 烷基酯、烯丙胺或乙烯胺的均聚物;聚乙烯亚胺;具有侧氨基的聚乙烯醇;线性或支化聚丙烯酸; C_1-C_{12} 烷基丙烯酸的均聚物;氨基- C_1-C_4 烷基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸氨基- C_1-C_4 烷基酯、 C_1-C_4 烷基氨基- C_1-C_4 烷基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸 C_1-C_4 烷基氨基- C_1-C_4 烷基酯、丙烯酸、 C_1-C_{12} 烷基丙烯酸、马来酸和/或富马酸,与选自丙烯酰胺、N,N- 二甲基(甲基)丙烯酰胺、N- 乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸甘油酯、N,N-2- 丙烯酰氨基羟基乙酸、3- 丙烯酰氨基-1- 丙醇、N- 羟基乙基丙烯酰胺、N-[三(羟甲基)甲基]- 丙烯酰胺、N- 甲基-3- 亚甲基-2- 吡咯烷酮、1- 乙基-3- 亚甲基-2- 吡咯

烷酮、1- 甲基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 乙基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、5- 甲基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、5- 乙基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 正丙基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 正丙基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 异丙基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 异丙基 -5- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 正丁基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、1- 叔丁基 -3- 亚甲基 -2- 吡咯烷酮、(甲基) 丙烯酸 2- 羟基乙酯、(甲基) 丙烯酸羟基丙酯、含磷酸胆碱乙烯基单体、重均分子量为至多 1500 道尔顿的 C_1-C_4 烷氧基聚乙二醇 (甲基) 丙烯酸酯、N- 乙烯基甲酰胺、N- 乙烯基乙酰胺、N- 乙烯基异丙酰胺、N- 乙烯基 -N- 甲基乙酰胺、烯丙醇、乙烯醇及其组合的至少一种亲水性乙烯基单体的共聚物 ; 含羧基纤维素 ; 透明质酸盐 ; 硫酸软骨素 ; 聚 (谷氨酸) ; 聚 (天冬氨酸) ; 或其组合。

31. 根据权利要求 30 的眼用透镜产品, 其中将反应性聚合物溶于水与一种或多种有机溶剂的混合物、有机溶剂或一种或多种有机溶剂的混合物中。

32. 根据权利要求 31 的眼用透镜产品, 其中接触透镜上的反应性底涂层通过在等离子体的作用下使至少一种含氨基或含羧基乙烯基单体聚合而得到。

33. 根据权利要求 27 的眼用透镜产品, 其中易使用硅氧烷水凝胶接触透镜具有至少一种选自如下的特性 : 至少 40barrer 的透氧性 ; 1.5MPa 或更小的弹性模量 ; 和当完全水合时 18-70 重量 % 的水含量 ; 及其组合。

34. 一种水溶性且可热交联亲水性聚合物材料, 其包含 :

(a) 20-95 重量 % 的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链 ;

(b) 5-80 重量 % 的衍生自至少一种亲水性增强聚合物试剂的第二聚合物链, 所述亲水性增强聚合物试剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团, 其中第二聚合物链通过各自在表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的一个氮杂环丁烷  基团与亲水性增强聚合物试剂的一个氨基、羧基或硫醇基之间形成的一个或多个共价键共价附着于第一聚合物链上 ; 和

(c) 氮杂环丁烷  基团, 其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基。

35. 根据权利要求 34 的亲水性聚合物材料, 其中所述亲水性增强聚合物试剂为具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的亲水聚合物, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物中氨基、羧基和 / 或硫醇基的含量基于亲水聚合物的总重量为小于 40 重量 %。

36. 根据权利要求 34 或 35 的亲水性聚合物材料, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为 : 具有一个唯一氨基、羧基或硫醇基的聚乙二醇 ; 具有两个末端氨基、羧基和 / 或硫醇基的聚乙二醇 ; 具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的多臂聚乙二醇 ; 具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的聚乙二醇树枝状聚合物。

37. 根据权利要求 34 或 35 的亲水性聚合物材料, 其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物共聚物, 所述共聚物为包含如下组分的组合物的聚合产物 : (1) 60 重量 % 或更少的至少一种反应性乙烯基单体和 (2) 至少一种非反应性亲水乙烯基单体和 / 或至少一种含磷酸胆碱乙烯基单体 ; 或其组合 ; 其中反应性乙烯基单体选自 (甲基) 丙烯酸氨基 - C_1-C_6 烷基酯、(甲基) 丙烯酸 C_1-C_6 烷基氨基 - C_1-C_6 烷基酯、烯丙胺、乙烯胺、氨基 - C_1-C_6 烷基 (甲基) 丙烯酸酰胺、 C_1-C_6 烷基氨基 - C_1-C_6 烷基 (甲基) 丙烯酸酰胺、丙烯酸、 C_1-C_{12} 烷基丙烯酸、N, N-2- 丙

烯酰氨基羟基乙酸、 β -甲基-丙烯酸、 α -苯基丙烯酸、 β -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、当归酸、肉桂酸、1-羧基-4-苯基-1,3-丁二烯、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、马来酸、富马酸、三羧基乙烯及其组合；其中非反应性亲水乙烯基单体选自丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基甲基丙烯酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸 N,N-二甲基氨基乙酯、丙烯酸 N,N-二甲基氨基乙酯、N,N-二甲基氨基丙基甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺、甲基丙烯酸甘油酯、3-丙烯酰氨基-1-丙醇、N-羟基乙基丙烯酰胺、N-[三(羟甲基)甲基]-丙烯酰胺、N-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-乙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸 2-羟基乙酯、(甲基)丙烯酸羟基丙酯、重均分子量为至多 1500 道尔顿的 C_1 - C_4 烷氧基聚乙二醇 (甲基)丙烯酸酯、N-乙烯基甲酰胺、N-乙烯基乙酰胺、N-乙烯基异丙酰胺、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、烯丙醇、乙烯醇及其组合。

38. 根据权利要求 34 或 35 的亲水性聚合物材料,其中作为亲水性增强剂的亲水聚合物为选自如下的非反应性亲水乙烯基单体的单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的均聚物或共聚物:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、(甲基)丙烯酸甘油酯、(甲基)丙烯酸羟基乙酯、N-羟基乙基(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、重均分子量为至多 400 道尔顿的 C_1 - C_4 烷氧基聚乙二醇 (甲基)丙烯酸酯、乙烯醇、N-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸 N,N-二甲基氨基乙酯、N,N-二甲基氨基丙基(甲基)丙烯酰胺及其组合。

具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶透镜

[0001] 本发明一般性地涉及将交联亲水涂层应用于硅氧烷水凝胶接触透镜上以改进它的亲水性和润滑性的具有成本效率和时间效率的方法。另外,本发明提供眼用透镜产品。

[0002] 背景

[0003] 软硅氧烷水凝胶接触透镜由于其高透氧性和舒适性而变得日益流行。但是,硅氧烷水凝胶材料通常具有疏水性(不可润湿)且容易吸附来自眼睛环境的类脂或蛋白质并可附着于眼睛上的表面或其表面的至少一些面积。因此,硅氧烷水凝胶接触透镜通常需要表面改性。

[0004] 改进相对疏水性接触透镜材料的亲水性的已知路线是通过使用等离子体处理,例如商业透镜如 Focus NIGHT&DAY™ 和 O2OPTIX™(CIBAVISION) 和 PUREVISION™(Bausch&Lomb) 在其生产方法中使用该路线。等离子体涂层的优点,例如可在 Focus NIGHT&DAY™ 中发现的那些是它的耐久性、相对高亲水性/润湿性,和对类脂和蛋白质沉积和吸附的低敏感性。但是,硅氧烷水凝胶接触透镜的等离子体处理可能不具有成本效率,因为通常在等离子体处理以前必须将接触透镜干燥且因为与等离子体处理设备相关的相对高资本投资。

[0005] 改进硅氧烷水凝胶接触透镜的表面亲水性的另一途径是将润湿剂(亲水聚合物)并入拥有制备硅氧烷水凝胶接触透镜的透镜配制剂中,如美国专利 Nos. 6,367,929、6,822,016、7,052,131 和 7,249,848 所述。该方法可能不需要在硅氧烷水凝胶接触透镜的铸造成型以后改进透镜的表面亲水性的另外后面方法。然而,润湿剂可能与透镜配制剂中的硅氧烷组分不相容且不相容性可能赋予所得透镜浑浊性。另外,这种表面处理可能对类脂沉积和吸附敏感。另外,这种表面处理可能不提供就长期佩戴而言的耐久性表面。

[0006] 改进相对疏水性接触透镜材料的亲水性的另一路线是逐层(LbL)聚离子材料沉积技术(例如参见美国专利 Nos. US6,451,871、US6,717,929、US6,793,973、US6,884,457、US6,896,926、US6,926,965、US6,940,580 和 US7,297,725, 和美国专利申请公开 Nos. US2007/0229758A1、US2008/0174035A1 和 US2008/0152800A1)。尽管 LbL 沉积技术可提供用于赋予硅氧烷水凝胶透镜可润湿的划算方法,LbL 涂层可能不如等离子体涂层耐久并可能具有相对高的表面电荷密度;这可妨碍接触透镜清洁和消毒溶液。为改进耐久性,共有未决美国专利申请公开 Nos. 2008/0226922A1 和 2009/0186229A1(通过引用将其全部内容并入本文中)中提出了接触透镜上 LbL 涂层的交联。然而,交联 LbL 涂层可具有劣于初始 LbL 涂层(在交联以前)的亲水性和/或润湿性且仍具有相对高表面电荷密度。

[0007] 改进相对疏水性接触透镜材料的亲水性的又一路线是根据各种机理将亲水聚合物附着于接触透镜上(例如参见美国专利 No. 6,099,122、6,436,481、6,440,571、6,447,920、6,465,056、6,521,352、6,586,038、6,623,747、6,730,366、6,734,321、6,835,410、6,878,399、6,923,978、6,440,571 和 6,500,481, 美国专利申请公开 Nos. 2009/0145086A1、2009/0145091A1、2008/0142038A1 和 2007/0122540A1, 通过引用将其所有的全部公开内容并入本文中)。尽管这些技术可用于赋予硅氧烷水凝胶透镜可润湿性,但它们可能就批量生产环境中执行而言不具有成本效率和/或时间效率,因为它们通

常需要相对长的时间和 / 或涉及费力的多步骤以得到亲水性涂层。

[0008] 因此,仍需要以具有成本效率和时间效率的方式生产具有可润湿且耐久性涂层(表面)的硅氧烷水凝胶接触透镜的方法。

[0009] 发明概述

[0010] 在一个方面中,本发明提供一种生产各自其上具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜的方法,本发明方法包括如下步骤:(a) 得到硅氧烷水凝胶接触透镜和水溶性且可热交联亲水性聚合物材料,其中接触透镜包含在接触透镜表面上和 / 或附近的氨基和 / 或羧基,其中亲水性聚合物材料包含:(i) 约 20 至约 95 重量 % 的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链,(ii) 约 5 至约 80 重量 % 的衍生自至少一种亲水性增强剂的亲水性结构部分或第二聚合物链,所述亲水性增强剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团,其中亲水性结构部分或第二聚合物链通过各自在表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的一个氮杂环丁烷~~基~~基团与亲水性增强剂的一个氨基、羧基或硫醇基之间形成的一个或多个共价键共价附着于第一聚合物链上,和(iii) 氮杂环丁烷~~基~~基团,其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基或端基;和(b) 将接触透镜在水溶液中在亲水性聚合物材料的存在下加热至约 40 至约 140℃ 的温度并在约 40 至约 140℃ 的温度下保持足够的时间以使亲水性聚合物材料通过各自在亲水性聚合物材料的一个氮杂环丁烷~~基~~基团与接触透镜表面上和 / 或附近的一个氨基和 / 或羧基之间形成的第二共价键共价附着于接触透镜表面上,由此在接触透镜上形成交联亲水涂层。

[0011] 在另一方面中,本发明提供根据本发明方法得到的硅氧烷水凝胶接触透镜,其中硅氧烷水凝胶接触透镜具有至少约 40barrer 的透氧性,特征是约 100 度或更小的水接触角的表面润湿性,和特征是经得住手指摩擦试验的良好涂层耐久性。

[0012] 在另一方面中,本发明提供一种包含灭菌并密封的透镜包装的眼用产品,其中透镜包装包含:后压热处理的透镜包装溶液和浸入其中的易使用硅氧烷水凝胶接触透镜,其中易使用硅氧烷水凝胶接触透镜包含通过将在初始硅氧烷水凝胶接触透镜的表面上和 / 或附近具有氨基和 / 或羧基的初始硅氧烷水凝胶接触透镜在含有水溶性且可热交联亲水性聚合物材料的预压热处理包装溶液中压热处理而得到的交联亲水涂层,其中亲水性聚合物材料包含(i) 约 20 至约 95 重量 % 的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链,(ii) 约 5 至约 80 重量 % 的衍生自至少一种亲水性增强剂的亲水性结构部分或第二聚合物链,所述亲水性增强剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团,其中亲水性结构部分或第二聚合物链通过各自在表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的一个氮杂环丁烷~~基~~基团与亲水性增强剂的一个氨基、羧基或硫醇基之间形成的一个或多个共价键共价附着于第一聚合物链上,和(iii) 氮杂环丁烷~~基~~基团,其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基或端基,其中亲水性聚合物材料通过各自在硅氧烷水凝胶接触透镜的表面上和 / 或附近的氨基或羧基与亲水性聚合物材料的一个氮杂环丁烷~~基~~基团之间形成的第二共价键共价附着于硅氧烷水凝胶接触透镜上,其中后压热处理包装溶液包含足以保持约 6.0 至约 8.5 的 pH 的量的至少一种缓冲剂,和亲水性聚合物材料的水解产物,且具有约 200 至约 450 毫渗透分子(mOsm) 的张力和约 1 至约 20 厘泊的粘度。

[0013] 在又一方面中,本发明提供一种水溶性且可热交联亲水性聚合物材料,其包含:(a) 约 20 至约 95 重量%的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链;(b) 约 5 至约 80 重量%的衍生自至少一种亲水性增强聚合物试剂的第二聚合物链,所述试剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团,其中第二聚合物链通过各自在表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的一个氮杂环丁烷~~基~~基团与亲水性增强聚合物试剂的一个氨基、羧基或硫醇基之间形成的一个或多个共价键共价附着于第一聚合物链上;和(c) 氮杂环丁烷~~基~~基团,其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基或端基。

[0014] 本发明的这些和其它方面由目前优选实施方案的以下描述获悉。详细描述仅为对本发明的说明,且不限所附权利要求书及其等效物限定的本发明范围。如本领域技术人员获悉,本发明的许多变化和改进可不偏离本公开内容的新概念的精神和范围而进行。

[0015] 本发明实施方案详述

[0016] 现在详细地提及本发明的实施方案。本领域技术人员了解可不偏离本发明的范围或精神而做出本发明的各种改进、变化和组合。例如,作为一个实施方案的一部分阐述或描述的特征可用在另一实施方案以得到又一实施方案。因此,本发明意欲涵盖归于所附权利要求书和它们的等效物范围内的这类改进、变化和组合。本发明的其它目的、特征和方面公开于或从以下详细说明中获悉。本领域技术人员应当理解本讨论仅为典型实施方案的描述,且不意欲限制更宽的本发明范围。

[0017] 除非另外指定,本文所用所有技术和科学术语具有与本发明所属的领域中技术人员通常理解相同的含义。通常,本文所用命名和实验室程序是熟知的且常用于本领域中。常规方法用于这些程序,例如本领域和各一般参考文献中提供的那些。如果术语以单数提供,则发明人还预期该术语的复数。本文所用命名和下文所述实验室程序为本领域中熟知且常用的那些。

[0018] “硅氧烷水凝胶接触透镜”指包含硅氧烷水凝胶材料的接触透镜。“硅氧烷水凝胶”指含硅氧烷聚合物材料,其在完全水合时可吸收至少 10 重量%水,并通过包含至少一种含硅氧烷乙烯基单体或至少一种含硅氧烷乙烯基大分子单体或至少一种具有烯属不饱和基团的含硅氧烷预聚物的可聚合物组合物共聚而得到。

[0019] 如文所用,“乙烯基单体”指具有一个唯一烯属不饱和基团并可光化或热聚合的化合物。

[0020] 术语“烯键式不饱和基团”或“烯属不饱和基团”以宽泛的意义用于本文中并意欲包括任何含有至少一个 $>C=C<$ 基团的基团。典型烯属不饱和基团包括但不限于(甲基)丙烯酰基(即

$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—}\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CH}_2$ 和/或 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—CH=CH}_2$)、烯丙基、乙烯基($\text{—}\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}_2$)、苯乙烯基或其它含 $C=C$ 基团。

[0021] 术语“(甲基)丙烯酰胺”指甲基丙烯酰胺和/或丙烯酰胺。

[0022] 术语“(甲基)丙烯酸酯”指甲基丙烯酸酯和/或丙烯酸酯。

[0023] 如本文所用,“亲水性乙烯基单体”指作为均聚物通常得到水溶性或当完全水合时可吸收至少 10 重量%水的聚合物的乙烯基单体。

[0024] 如文所用,“疏水性乙烯基单体”指作为均聚物通常得到不溶于水并可吸收小于 10

重量 % 水的聚合物的乙烯基单体。

[0025] “大分子单体”或“预聚物”指含有两个或更多个烯属不饱和基团的中和高分子量化合物或聚合物。中和高分子量通常意指大于 700 道尔顿的平均分子量。

[0026] “交联剂”指具有至少两个烯属不饱和基团的化合物。“交联剂”指分子量为约 700 道尔顿或更小的交联剂。

[0027] “聚合物”意指通过使一种或多种单体或大分子单体或预聚物聚合 / 交联形成的材料。

[0028] 除非另外具体指出或除非另外指出试验条件,如本文所用,聚合物材料(包括单体或大分子单体材料)的“分子量”指重均分子量。

[0029] 除非另外具体指出,术语“氨基”指式 $-NHR'$ 的伯或仲氨基,其中 R' 为氢或 C_1-C_{20} 未取代或取代的线性或支化烷基。

[0030] “表氯醇官能化聚胺”或“表氯醇官能化聚酰胺型胺”指通过使聚胺或聚酰胺型胺与表氯醇反应以将聚胺或聚酰胺型胺的所有或实质百分数的胺基团转化成氮杂环丁烷**鎓**基团而得到的聚合物。

[0031] “氮杂环丁烷**鎓**基团”指 $OH-\text{C}_4H_7N^+$ 的正电性基团。

[0032] 涉及聚合物材料或官能团的术语“可热交联”意指聚合物材料或官能团可在较高温度(例如约 40 至约 140°C)下经受与另一材料或官能团的交联(或偶联)反应,而对于约 1 小时时间,聚合物材料或官能团在室温(即约 22 至约 28°C,优选约 24 至约 26°C,特别是在约 25°C 下)不能经受与另一材料或官能团的相同交联反应(或偶联反应)至可检测到的程度。

[0033] 术语“磷酸胆碱”指 $-O-P(=O)(O^-)-O-(CH_2)_n-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 的两性离子基团,其中 n 为 1-5 的整数,

且 R_1 、 R_2 和 R_3 相互独立地为 C_1-C_8 烷基或 C_1-C_8 羟基烷基。

[0034] 术语“反应性乙烯基单体”指具有羧基或氨基(即伯或仲氨基)的乙烯基单体。

[0035] 术语“非反应性亲水乙烯基单体”指不含任何羧基或氨基(即伯或仲氨基)的亲水性乙烯基单体。非反应性乙烯基单体可包含叔或季氨基。

[0036] 提及聚合物的术语“水溶性”意指聚合物可溶于水中至足以形成在室温(以上定义)下浓度为多达约 30 重量 % 的聚合物水溶液的程度。

[0037] “水接触角”指平均水接触角(即通过固着液滴法测定的接触角),其通过至少 3 个独立的接触透镜平均测量接触角而得到。

[0038] 提及硅氧烷水凝胶接触透镜上的涂层的术语“完整性”意欲描述在实施例 1 所述苏丹黑染色试验中接触透镜可被苏丹黑染色的程度。硅氧烷水凝胶接触透镜上的涂层的良好完整性意指接触透镜实际上没有苏丹黑染色。

[0039] 提及硅氧烷水凝胶接触透镜上的涂层的术语“耐久性”意欲描述硅氧烷水凝胶接触透镜上的涂层经得住手指摩擦试验。

[0040] 如本文所用,提及接触透镜上的涂层的“经得住手指摩擦试验”或“经得住耐久性试验”意指在根据实施例 1 所述程序手指摩擦透镜以后,手指摩擦的透镜上的水接触角仍为

约 100 度或更小,优选约 90 度或更小,更优选约 80 度或更小,最优选约 70 度或更小。

[0041] 材料的本征“透氧性” Dk 为氧气通过材料的速率。根据本发明,提及水凝胶(硅氧烷或非硅氧烷)或接触透镜的术语“透氧性(Dk)”意指透氧性(Dk),将其根据下文实施例中所示程序就由边界层效应导致的氧气通量的表面耐性校正。透氧性惯常地以 Barrer 单位表示,其中“barrer”定义为 $[(\text{cm}^3 \text{ 氧}) (\text{mm}) / (\text{cm}^2) (\text{sec}) (\text{mm Hg})] \times 10^{-10}$ 。

[0042] 透镜或材料的“氧透过率” Dk/t 为氧气在测量的面积上通过平均厚度为 t (以 mm 为单位)的具体透镜或材料的速率。氧透过率惯例地以 Barrer/mm 单位表示,其中“barrer/mm”定义为 $[(\text{cm}^3 \text{ 氧}) / (\text{cm}^2) (\text{sec}) (\text{mm Hg})] \times 10^{-9}$ 。

[0043] 透镜的“离子渗透性”与离子流扩散系数关联。离子流扩散系数 D (以 $[\text{mm}^2/\text{min}]$ 为单位)通过应用如下菲克法则测定:

[0044] $D = -n' / (A \times dc/dx)$

[0045] 其中 n' = 离子传输速率 $[\text{mol}/\text{min}]$; A = 暴露的透镜面积 $[\text{mm}^2]$; dc = 浓度差 $[\text{mol}/\text{L}]$; dx = 透镜厚度 $[\text{mm}]$ 。

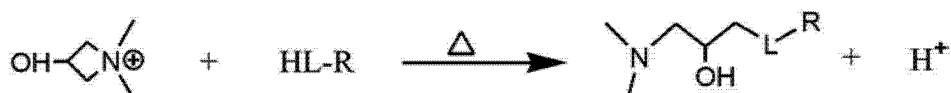
[0046] 如本文所用,“眼用相容”指可与眼睛环境密切接触延长的时间期间而不显著损害眼睛环境且不具有显著使用者不适的材料或材料的表面。

[0047] 关于用于消毒和储存接触透镜的包装溶液的术语“眼用安全”意指储存在该溶液中的接触透镜对直接放入眼睛上而言是安全的而不在压热处理以后冲洗且该溶液是安全的并对借助接触透镜与眼睛每日接触而言是足够舒适的。压热处理以后的眼用安全包装溶液具有与眼睛相容的张力和 pH 且根据国际 ISO 标准和美国 FDA 法规基本不含眼睛刺激或眼睛细胞毒性材料。

[0048] 本发明一般性地涉及通过使用具有氮杂环丁烷基团的水溶性且可热交联亲水性聚合物材料制备具有耐久性亲水涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜的具有成本效率和时间效率的方法。

[0049] 本发明部分地基于令人惊讶的发现:水溶性含氮杂环丁烷基团且可热交联亲水性聚合物材料,其为聚胺-表氯醇或聚酰胺型胺-表氯醇与至少一种亲水性增强剂的部分反应产物,所述亲水性增强剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团,可用于在表面上或附近具有羧酸和/或氨基的硅氧烷水凝胶接触透镜上形成具有良好表面亲水性和/或润湿性、良好亲水性和良好完整性的交联涂层。在相对升高的温度(以上定义)下,正电性氮杂环丁烷基团与官能团如氨基、硫醇基和羧酸根离子 $-\text{COO}^-$ (即羧基的去质子化形式)反应形成中性含羟基共价键,如方案 I 所述:

[0050]



[0051] 方案 I

[0052] 其中 R 为化合物的。其余部分, L 为 $-\text{NR}'-$, 其中 R' 为氢、 C_1-C_{20} 未被取代或被取代的线性或支化烷基或聚合物链 $-\text{S}-$, 或 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 。由于氮杂环丁烷基团的热可控反应性,聚胺-表氯醇或聚酰胺型胺-表氯醇 (PAE) 广泛用作湿补强剂。然而,PAE 未成功地用于在接触透镜上形成交联涂层,可能是由于交联 PAE 涂层可能不能赋予接触透镜理

想的亲水性、润湿性和润滑性。这里,令人惊讶地发现 PAE 可被具有一个或多个各自在“热预处理”或“预处理”方法中能与一个氮杂环丁烷~~基~~基团反应的官能团的亲水性增强剂(尤其是亲水聚合物)化学改性以得到水溶性含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料。这种聚合物材料因为氮杂环丁烷~~基~~基团的存在仍是可热交联(反应)的,可用于在表面上和/或附近具有反应性官能团(例如氨基、羧基、硫醇基或其组合)的硅氧烷水凝胶接触透镜上形成交联涂层。并且,惊讶地发现接触透镜上所得衍生自水溶性含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料的交联涂层具有相对于通过单独使用未改性(原始或初始)PAE 或通过使用 PAE 与亲水性增强剂(未经受热预处理以用于制备水溶性含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料)的混合物得到的对照涂层改进的表面亲水性、润湿性和/或润滑性。

[0053] 认为亲水性增强剂在提高所得交联涂层的性能中起至少两个作用:将亲水聚合物链加成于聚胺或聚酰胺型胺聚合物链上以形成具有悬聚合物链和/或链段的高度支化亲水性聚合物材料;和通过显著降低可交联聚合物材料(涂料)的氮杂环丁烷~~基~~基团数目而降低交联涂层的交联密度。认为具有疏松结构和悬聚合物链和/或链段的涂层赋予良好表面亲水性、润湿性和/或润滑性。

[0054] 本发明还部分地基于发现:本发明交联涂层可有利地在水溶性含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料的存在下直接在透镜包装中在硅氧烷水凝胶接触透镜上形成,所述透镜包装包含有浸入透镜包装溶液中的接触透镜。含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料的存在可通过将含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料加入透镜包装溶液中或在封装以前在室温下将一层含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料物理沉积于接触透镜表面上而实现。

[0055] 通常,必须将水合并封装在包装溶液中的接触透镜灭菌。生产和封装期间水合透镜的灭菌通常通过压热处理实现。压热处理方法涉及将接触透镜的包装在压力下加热至约 118 至约 125℃ 的温度约 20-40 分钟。发现在压热处理期间,水溶性含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料可以有效地与硅氧烷水凝胶接触透镜表面上和/或附近的官能团(例如氨基、硫醇基和/或羧酸基团)交联以形成可润湿且眼用相容的交联涂层。认为在压热处理期间,未参与交联反应的那些氮杂环丁烷~~基~~基团可水解成 2,3-二羟基丙基($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$)且如果合适的话,存在于透镜包装溶液中的含氮杂环丁烷~~基~~聚合物材料可转化成能改进透镜的插入舒适性的非反应性聚合物润湿材料。

[0056] 通过使用本发明方法,涂覆方法可在硅氧烷水凝胶接触透镜的生产中与灭菌步骤(压热处理)组合。所得接触透镜不仅可具有高表面亲水性/润湿性,不具有或具有最小的表面变化、良好完整性和良好耐久性,而且由于包装溶液的眼用相容性,病人可直接由透镜包装中使用而不经洗涤和/或冲洗。

[0057] 在一个方面中,本发明提供一种生产其上各自具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜的方法,本发明方法包括如下步骤:(a) 得到硅氧烷水凝胶接触透镜和水溶性且可热交联亲水性聚合物材料,其中接触透镜包含在接触透镜表面上和/或附近的氨基和/或羧基,其中亲水性聚合物材料包含:(i) 约 20 至约 95 重量%的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链,(ii) 约 5 至约 80 重量%的衍生自至少一种亲水性增强剂的亲水性结构部分或第二聚合物链,所述亲水性增强剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基

及其组合的反应性官能团,其中亲水性结构部分或第二聚合物链通过各自在表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的一个氮杂环丁烷~~胺~~基团与亲水性增强剂的一个氨基、羧基或硫醇基之间形成的一个或多个共价键共价附着于第一聚合物链上,和 (iii) 氮杂环丁烷~~胺~~基团,其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基或端基,和 (b) 将接触透镜在水溶液中在亲水性聚合物材料的存在下加热至约 40 至约 140℃ 的温度并在约 40 至约 140℃ 的温度下保持足够的时间以使亲水性聚合物材料通过各自在亲水性聚合物材料的一个氮杂环丁烷~~胺~~基团与接触透镜表面上和 / 或附近的一个氨基和 / 或羧基之间形成的第二共价键共价附着于接触透镜表面上,由此在接触透镜上形成交联亲水涂层。

[0058] 本领域技术人员非常熟知如何制备接触透镜。例如,接触透镜可以在例如如美国专利 No. 3, 408, 429 所述常规“旋转铸造模塑”,或通过如美国专利 Nos. 4, 347, 198 ; 5, 508, 317 ; 5, 583, 463 ; 5, 789, 464 ; 和 5, 849, 810 所述静态形式的全铸造模塑方法中生产。在铸造模塑中,通常将透镜配制剂分散于模具中并在模具中固化(即聚合和 / 或交联)以制备接触透镜。对于硅氧烷水凝胶接触透镜的生产,用于接触透镜的铸造模塑的透镜配制剂通常包含如本领域技术人员熟知至少一种选自如下的组分:含硅氧烷乙烯基单体、含硅氧烷乙烯基大分子单体、含硅氧烷预聚物、亲水性乙烯基单体、亲水性乙烯基大分子单体、疏水性乙烯基单体及其组合。硅氧烷水凝胶接触透镜配制剂还可包含本领域技术人员已知的其它必须组分,例如交联剂、UV 吸收剂、能见度着色剂(例如染料、颜料或其混合物)、抗微生物剂(例如优选银纳米颗粒)、生物活性试剂、可浸出润滑剂、可浸出眼泪稳定剂及其混合物,如本领域技术人员已知。然后可使模塑硅氧烷水凝胶接触透镜经受用萃取溶剂萃取以从模塑透镜上除去未聚合的组分和经受水合方法,如本领域技术人员已知。大量硅氧烷水凝胶透镜配制剂描述于在本申请的提交日期前公开的大量专利和专利申请中。

[0059] 根据本发明,硅氧烷水凝胶接触透镜可固有地包含或被改性以包含在其表面上和 / 或附近的氨基和 / 或羧基。

[0060] 如果硅氧烷水凝胶接触透镜固有地包含在其表面上和 / 或附近的氨基和 / 或羧基,则它通过使包含反应性乙烯基单体的硅氧烷水凝胶透镜配制剂聚合而得到。

[0061] 优选的反应性乙烯基单体的实例包括但不限于(甲基)丙烯酸氨基 $-C_2-C_6$ 烷基酯、(甲基)丙烯酸 C_1-C_6 烷基氨基 $-C_2-C_6$ 烷基酯、烯丙胺、乙烯胺、氨基 $-C_2-C_6$ 烷基(甲基)丙烯酰胺、 C_1-C_6 烷基氨基 $-C_2-C_6$ 烷基(甲基)丙烯酰胺、丙烯酸、 C_1-C_{12} 烷基丙烯酸(例如甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、丙基丙烯酸、丁基丙烯酸等)、N,N-2-丙烯酰氨基羟基乙酸、 β 甲基-丙烯酸(巴豆酸)、 α -苯基丙烯酸、 β -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、当归酸、肉桂酸、1-羧基-4-苯基-1,3-丁二烯、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、马来酸、富马酸、三羧基乙烯及其组合。优选,硅氧烷水凝胶接触透镜由包含至少一种选自如下的反应性乙烯基单体的透镜配制剂制备:(甲基)丙烯酸氨基 $-C_2-C_6$ 烷基酯、(甲基)丙烯酸 C_1-C_6 烷基氨基 $-C_2-C_6$ 烷基酯、烯丙胺、乙烯胺、氨基 $-C_2-C_6$ 烷基(甲基)丙烯酰胺、 C_1-C_6 烷基氨基 $-C_2-C_6$ 烷基(甲基)丙烯酰胺、丙烯酸、 C_1-C_{12} 烷基丙烯酸、N,N-2-丙烯酰氨基羟基乙酸及其组合。透镜配制剂优选包含约 0.1 至约 10%,更优选约 0.25 至约 7%,甚至更优选约 0.5 至约 5%,最优选约 0.75 至约 3 重量%的反应性乙烯基单体。

[0062] 还可使硅氧烷水凝胶接触透镜经受表面处理以在接触透镜表面上形成具有氨基和 / 或羧基的反应性底涂层。表面处理的实例包括但不限于通过能(例如等离子体、

静电荷、辐射或其它能源) 表面处理、化学处理、化学蒸气沉积、亲水性乙烯基单体或大分子单体接枝于制品表面上、根据美国专利序列号 6, 451, 871、6, 719, 929、6, 793, 973、6, 811, 805 和 6, 896, 926 和美国专利申请公开 Nos. 2007/0229758A1、2008/0152800A1 和 2008/0226922A1 (通过引用将其全部内容并入本文中) 所述方法得到的逐层涂层 (“LbL 涂层”)。如本文所用 “LbL 涂层” 指未共建附着于接触透镜的聚合物基体上并通过带电或可充电 (通过质子化或去质子化) 和 / 或不带电材料逐层 (“LbL”) 沉积于透镜上而得到的涂层。LbL 涂层可由一层或多层组成。

[0063] 优选, 表面处理为 LbL 涂覆方法。在该优选实施方案 (即反应性 LbL 底涂层实施方案) 中, 所得硅氧烷水凝胶接触透镜包含含有至少一层反应性聚合物 (即具有侧氨基和 / 或羧基的聚合物) 的反应性 LbL 底涂层, 其中反应性 LbL 底涂层通过使接触透镜与反应性聚合物溶液接触而得到。接触透镜与反应性聚合物的涂渍溶液的接触可通过将它浸入涂渍溶液中或通过将它用涂渍溶液喷雾而进行。一种接触方法涉及仅将接触透镜浸入涂渍溶液浴中一段时间或作为选择将接触透镜顺序地浸入一系列涂渍溶液浴中对各浴而言固定的较短时间。另一接触方法涉及仅喷雾涂渍溶液。然而, 大量可选方案涉及可由本领域技术人员设计的喷雾和浸渍步骤的各种组合。接触透镜与反应性聚合物的涂渍溶液的接触时间可持续至多约 10 分钟, 优选约 5 至约 360 秒, 更优选约 5 至约 250 秒, 甚至更优选约 5 至约 200 秒。

[0064] 根据该反应性 LbL 底涂层实施方案, 反应性聚合物可以为具有侧氨基和 / 或羧基的线性或支化聚合物。任何具有侧氨基和 / 或羧基的聚合物可作为反应性聚合物用于在硅氧烷水凝胶接触透镜上形成底涂层。这类反应性聚合物的实例包括但不限于: 反应性乙烯基单体的均聚物; 两种或更多种反应性乙烯基单体的共聚物; 反应性乙烯基单体与一种或多种非反应性亲水乙烯基单体 (即不含任何羧基或 (伯或仲) 氨基的亲水性乙烯基单体) 的共聚物; 聚乙烯亚胺 (PEI); 具有侧氨基的聚乙烯醇; 含羧基纤维素 (例如羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、羧丙基纤维素); 透明质酸盐; 硫酸软骨素; 聚 (谷氨酸); 聚 (天冬氨酸); 及其组合。

[0065] 优选的反应性乙烯基单体的实例为上述那些, 其中含羧酸乙烯基单体是最优选的反应性乙烯基单体以制备用于形成反应性 LbL 底涂层的反应性聚合物。

[0066] 不含羧基或氨基的非反应性亲水乙烯基单体的优选实例包括但不限于丙烯酰胺 (AAm)、甲基丙烯酰胺、N, N-二甲基丙烯酰胺 (DMA)、N, N-二甲基甲基丙烯酰胺 (DMMA)、N-乙烯基吡咯烷酮 (NVP)、甲基丙烯酸 N, N-二甲基氨基乙酯 (DMAEM)、丙烯酸 N, N-二甲基氨基乙酯 (DMAEA)、N, N-二甲基氨基丙基甲基丙烯酰胺 (DMPMAm)、N, N-二甲基氨基丙基丙烯酸酰胺 (DMPAAm)、甲基丙烯酸甘油酯、3-丙烯酰氨基-1-丙醇、N-羟基乙基丙烯酰胺、N-[三 (羟甲基) 甲基]-丙烯酰胺、N-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-乙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、(甲基) 丙烯酸 2-羟基乙酯、(甲基) 丙烯酸羟基丙酯、重均分子量为至多 1500 道尔顿的 C₁-C₄ 烷氧基聚乙二醇 (甲基) 丙烯酸酯、N-乙烯基甲酰胺、N-乙烯基乙酰胺、N-乙烯基异丙酰胺、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、烯丙醇、乙烯醇 (共聚物中乙酸乙烯酯的水解形式)、含磷酸胆碱乙烯基单体 (包括 (甲基) 丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱和美国专利 No. 5, 461, 433 所述那些, 通过引用将其全部内容

并入本文中)及其组合。

[0067] 优选用于形成反应性 LbL 底涂层的反应性聚合物为聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚(C₂-C₁₂ 烷基丙烯酸)、聚[丙烯酸-co-甲基丙烯酸]、聚(N,N-2-丙烯酰氨基羟基乙酸)、聚[(甲基)丙烯酸-co-丙烯酰胺]、聚[(甲基)丙烯酸-co-乙烯基吡咯烷酮]、聚[C₂-C₁₂ 烷基丙烯酸-co-丙烯酰胺]、聚[C₂-C₁₂ 烷基丙烯酸-co-乙烯基吡咯烷酮]、水解聚[(甲基)丙烯酸-co-乙酸乙烯酯]、水解聚[C₂-C₁₂ 烷基丙烯酸-co-乙酸乙烯酯]、聚乙烯亚胺(PEI)、聚烯丙胺氢氯化物(PAH)均聚物或共聚物、聚乙烯胺均聚物或共聚物或其组合。

[0068] 用于形成反应性 LbL 底涂层的反应性聚合物的重均分子量 Mw 为至少约 10,000 道尔顿,优选至少约 50,000 道尔顿,更优选约 100,000 至约 5,000,000 道尔顿。

[0069] 用于在接触透镜上形成反应性 LbL 底涂层的反应性聚合物溶液可通过将一种或多种反应性聚合物溶于水、水与一种或多种水溶混性有机溶剂的混合物、有机溶剂或一种或多种有机溶剂的混合物中而制备。优选,将反应性聚合物溶于水与一种或多种有机溶剂的混合物、有机溶剂或一种或多种有机溶剂的混合物中。认为含有至少一种有机溶剂的溶剂体系可使硅氧烷水凝胶接触透镜溶胀使得一部分反应性聚合物可透入硅氧烷水凝胶接触透镜中并提高反应性底涂层的耐久性。

[0070] 任何有机溶剂可用于制备反应性聚合物溶液。优选的有机溶剂的实例包括但不限于四氢呋喃、三丙二醇甲醚、二丙二醇甲醚、乙二醇正丁基醚、酮(例如丙酮、甲乙酮等)、二甘醇正丁基醚、二甘醇甲醚、乙二醇苯醚、丙二醇甲醚、丙二醇甲醚乙酸酯、二丙二醇甲醚乙酸酯、丙二醇正丙醚、二丙二醇正丙醚、三丙二醇正丁基醚、丙二醇正丁基醚、二丙二醇正丁基醚、三丙二醇正丁基醚、丙二醇苯醚、二丙二醇二甲醚、聚乙二醇、聚丙二醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯、乳酸甲酯、乳酸乙酯、乳酸异丙酯、二氯甲烷、甲醇、乙醇、1-或2-丙醇、1-或2-丁醇、叔丁醇、叔戊醇、薄荷醇、环己醇、环戊醇和外降冰片、2-戊醇、3-戊醇、2-己醇、3-己醇、3-甲基-2-丁醇、2-庚醇、2-辛醇、2-壬醇、2-癸醇、3-辛醇、降冰片、2-甲基-2-戊醇、2,3-二甲基-2-丁醇、3-甲基-3-戊醇、1-甲基环己醇、2-甲基-2-己醇、3,7-二甲基-3-辛醇、1-氯-2-甲基-2-丙醇、2-甲基-2-庚醇、2-甲基-2-辛醇、2-2-甲基-2-壬醇、2-甲基-2-癸醇、3-甲基-3-己醇、3-甲基-3-庚醇、4-甲基-4-庚醇、3-甲基-3-辛醇、4-甲基-4-辛醇、3-甲基-3-壬醇、4-甲基-4-壬醇、3-甲基-3-辛醇、3-乙基-3-己醇、3-甲基-3-庚醇、4-乙基-4-庚醇、4-丙基-4-庚醇、4-异丙基-4-庚醇、2,4-二甲基-2-戊醇、1-甲基环戊醇、1-乙基环戊醇、1-乙基环戊醇、3-羟基-3-甲基-1-丁烯、4-羟基-4-甲基-1-环戊醇、2-苯基-2-丙醇、2-甲氧基-2-甲基-2-丙醇、2,3,4-三甲基-3-戊醇、3,7-二甲基-3-辛醇、2-苯基-2-丁醇、2-甲基-1-苯基-2-丙醇和3-乙基-3-戊醇、1-乙氧基-2-丙醇、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基丙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基丙酰胺、N-甲基吡咯烷酮及其混合物。

[0071] 在另一优选实施方案中,硅氧烷水凝胶固有地包含在其表面上和/或附近的氨基和/或羧基并进一步经受表面处理以形成其中具有氨基和/或羧基的反应性 LbL 底涂层。

[0072] 在另一优选实施方案(反应性等离子体底涂层)中,使硅氧烷水凝胶接触透镜经受等离子体处理以在接触透镜上形成共价附着的反应性等离子体底涂层,即使一种或多种反应性乙烯基单体(前文所述那些中的任一种)在通过放电产生的等离子体的作用下聚合(所谓的等离子体诱导聚合)。术语“等离子体”表示电离气体,例如通过辉光放电产

生的,其可由电子、具有任何极性的离子、任何激发形式的基态或任何高级状态的气体原子和分子,以及质子组成。它通常被称为“低温等离子体”。关于等离子体聚合和它的用途,参考 R.Hartmann “Plasma polymerisation”:Grundlagen, Technika und Anwendung, Jahrb. **Oberflächentechnik** (1993) 49,第 283-296 页,Battelle-Inst. e. V. Frankfurt/Main Germany ;H.Yasuda “Glow Discharge Polymerization”, Journal of Polymer Science:Macromolecular Reviews, 第 16 卷 (1981), 第 199-293 页 ;H.Yasuda,“Plasma Polymerization”, Academic Press, Inc. (1985) ;Frank Jansen,“Plasma Deposition Processes” 在“Plasma Deposited Thin Films” 中,T.Mort 和 F.Jansen 编辑,CRC Press Boca Raton(19) ;O.Auciello 等人(编辑)“Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials”,Kluwer Academic Publishers以 NATO ASI 系列出版 ;系列 E: Applied Sciences,第 176 卷 (1990),第 377-399 页 ;和 N.Dilsiz 和 G.Akocali “Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds”,Polymer,第 37 卷 (1996) 第 333-341 页。优选,等离子体诱导聚合为如 W098028026(通过引用将其全部内容并入本文中)所述的“余辉”等离子体诱导聚合。就“余辉”等离子体诱导聚合而言,将接触透镜的表面首先用不可聚合的等离子体(例如 H₂、He 或 Ar)处理,然后在随后的步骤中将因此活化的表面暴露于具有氨基或羧基的乙烯基单体(任何上述反应性乙烯基单体)下,同时切断等离子体电源。该活化导致表面上基团的等离子体诱导形成,其在随后的步骤中引发其上的乙烯基单体聚合。

[0073] 根据本发明,含有氮杂环丁烷**鎗**基团的水溶性且可热交联亲水性聚合物材料包含(即具有包含如下的组成):约 20 至约 95%,优选约 35 至约 90%,更优选约 50 至约 85 重量%的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链,和约 5 至约 80%,优选约 10 至约 65%,甚至更优选约 15 至约 50 重量%的衍生自至少一种亲水性增强剂的亲水性结构部分或第二聚合物链,所述亲水性增强剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团。亲水性聚合物材料的组成由用于根据以上方案 I 所示交联反应制备可热交联亲水性聚合物材料的反应物混合物的组成(基于反应物的总重量)决定。例如,如果反应物混合物包含基于反应物的总重量约 75 重量%的表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺和约 25 重量%的至少一种亲水性增强剂,则所得亲水性聚合物材料包含约 75 重量%的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链和约 25 重量%的衍生自所述至少一种亲水性增强剂的亲水性结构部分或第二聚合物链。可热交联亲水性聚合物材料的氮杂环丁烷**鎗**基团为不参与交联反应以制备可热交联亲水性聚合物材料的那些氮杂环丁烷**鎗**基团(表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的)。

[0074] 表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺可通过使表氯醇与聚胺聚合物或含有伯或仲氨基的聚合物反应而得到。例如,为衍生自聚胺和二羧酸的缩聚物(例如己二酸-二亚乙基三胺共聚物)的聚(亚烷基亚胺)或聚(酰胺胺)可与表氯醇反应以形成表氯醇官能化聚合物。类似地,(甲基)丙烯酸氨基烷基酯、(甲基)丙烯酸单-烷基氨基烷基酯、氨基烷基(甲基)丙烯酰胺或单-烷基氨基烷基(甲基)丙烯酰胺也可与表氯醇反应以形成表氯醇官能化聚胺。聚胺或聚酰胺型胺聚合物的表氯醇官能化的反应条件教导于 EP1465931(通过引用将其全部内容并入本文中)中。优选的表氯醇官能化聚合物为聚氨基酰胺-表氯醇

(PAE) (或聚酰胺-聚胺-表氯醇或聚酰胺-表氯醇), 例如来自 Hercules 的 **Kymene**[®] 或 **Polycup**[®] 树脂 (表氯醇官能化己二酸-二亚乙基三胺共聚物) 或来自 Servo/Delden 的 **Polycup**[®] 或 **Servamine**[®] 树脂。

[0075] 任何合适的亲水性增强剂可用于本发明中, 条件是它们含有至少一个氨基、至少一个羧基和 / 或至少一个硫醇基。

[0076] 一类优选的亲水性增强剂包括但不限于: 含氨基、含羧基或含硫醇基单糖 (例如 3-氨基-1,2-丙二醇、1-硫代甘油、5-酮-D-葡萄糖酸、半乳糖胺、葡萄糖胺、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、氨基葡萄糖酸、甘露糖胺、葡萄糖二酸 1,4-内酯、糖酸、尤罗索尼克酸 (Ketodeoxynonulosonic acid)、N-甲基-D-葡萄糖胺、1-氨基-1-脱氧-β-D-半乳糖、1-氨基-1-脱氧山梨糖醇、1-甲基氨基-1-脱氧山梨糖醇、N-氨基乙基葡萄糖酰胺); 含氨基、含羧基或含硫醇基二糖 (例如软骨素二糖钠盐、二(β-D-吡喃木糖基 (xylopyranosyl)) 胺、二半乳糖醛酸、肝素二糖、透明质酸二糖、乳糖酸); 和含氨基、含羧基或含硫醇基低聚糖 (例如羧甲基-β-环糊精钠盐、三半乳糖醛酸); 及其组合。

[0077] 另一类优选的亲水性增强剂为具有一个或多个氨基、羧基和 / 或硫醇基的亲水聚合物。更优选, 作为亲水性增强剂的亲水聚合物中具有氨基 (-NHR', 其中 R' 如上所定义)、羧基 (-COOH) 和 / 或硫醇 (-SH) 基团的单体单元的含量基于亲水聚合物的总重量为小于约 40%, 优选小于约 30%, 更优选小于约 20%, 甚至更优选小于约 10 重量 %。

[0078] 作为亲水性增强剂的一类优选的亲水聚合物为含氨基或含羧基多糖, 例如羧甲基纤维素 (具有约 40% 或更少的羧基含量, 其基于重复单元 $[\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]^-$ 的组成估算, 其中 m 为 1-3)、羧乙基纤维素 (具有约 36% 或更少的羧基含量, 其基于重复单元 $[\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]^-$ 的组成估算, 其中 m 为 1-3)、羧丙基纤维素 (具有约 32% 或更少的羧基含量, 其基于重复单元 $[\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{C}_3\text{H}_6\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]^-$ 的组成估算, 其中 m 为 1-3)、透明质酸 (具有约 11% 的羧基含量, 其基于重复单元 $-(\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{NCO}_2\text{H})-$ 的组成估算)、硫酸软骨素 (具有约 9.8% 的羧基含量, 其基于重复单元 $-(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_{13}\text{NS CO}_2\text{H})-$ 的组成估算), 或其组合。

[0079] 作为亲水性增强剂的另一类优选的亲水聚合物包括但不限于: 具有一个唯一的氨基、羧基或硫醇基的聚(乙二醇) (PEG) (例如 PEG-NH₂、PEG-SH、PEG-COOH); H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; 具有一个或多个氨基、羧基或硫醇基的多臂 PEG; 具有一个或多个氨基、羧基或硫醇基的 PEG 树枝状聚合物; 非反应性亲水乙烯基单体的二氨基-或二羧基封端的均聚物或共聚物; 非反应性亲水乙烯基单体的单氨基-或单羧基封端的均聚物或共聚物; 为包含如下组分的组合物的聚合产物的共聚物: (1) 约 50 重量 % 或更少, 优选约 0.1 至约 30%, 更优选约 0.5 至约 20%, 甚至更优选约 1 至约 15 重量 % 的一种或多种反应性乙烯基单体和 (2) 至少一种非反应性亲水乙烯基单体和 / 或至少一种含磷酸胆碱乙烯基单体; 及其组合。反应性乙烯基单体和非反应性亲水乙烯基单体为前文所述那些。

[0080] 更优选, 作为亲水性增强剂的亲水聚合物为 PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; 具有一个或多个氨基、羧基或硫醇基的多臂 PEG; 具有一个或多个氨基、羧基或硫醇基的 PEG 树

枝状聚合物；选自如下的非反应性亲水乙烯基单体的单氨基-、单羧基-、二氨基-、二羧基封端的均聚物或共聚物：丙烯酰胺 (AAm)、N, N- 二甲基丙烯酰胺 (DMA)、N- 乙烯基吡咯烷酮 (NVP)、N- 乙烯基-N- 甲基乙酰胺、(甲基) 丙烯酸甘油酯、(甲基) 丙烯酸羟基乙酯、N- 羟基乙基 (甲基) 丙烯酰胺、重均分子量为至多 400 道尔顿的 C_1 - C_4 烷氧基聚乙二醇 (甲基) 丙烯酸酯、乙烯醇、N- 甲基-3- 亚甲基-2- 吡咯烷酮、1- 甲基-5- 亚甲基-2- 吡咯烷酮、5- 甲基-3- 亚甲基-2- 吡咯烷酮、(甲基) 丙烯酸 N, N- 二甲基氨基乙酯、N, N- 二甲基氨基丙基 (甲基) 丙烯酰胺、(甲基) 丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱及其组合；为包含如下组分的组合物的聚合产物的共聚物：(1) 约 0.1 至约 30%，优选约 0.5 至约 20%，更优选约 1 至约 15 重量 % 的 (甲基) 丙烯酸、 C_2 - C_{12} 烷基丙烯酸、乙烯胺、烯丙胺和 / 或 (甲基) 丙烯酸氨基- C_2 - C_4 烷基酯，和 (2) (甲基) 丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱和 / 或至少一种选自如下的非反应性亲水乙烯基单体：丙烯酰胺、N, N- 二甲基丙烯酰胺、N- 乙烯基吡咯烷酮、N- 乙烯基-N- 甲基乙酰胺、(甲基) 丙烯酸甘油酯、(甲基) 丙烯酸羟基乙酯、N- 羟基乙基 (甲基) 丙烯酰胺、重均分子量为至多 400 道尔顿的 C_1 - C_4 烷氧基聚乙二醇 (甲基) 丙烯酸酯、乙烯醇及其组合。

[0081] 最优选，作为亲水性增强剂的亲水性增强剂为 PEG-NH₂；PEG-SH；PEG-COOH；单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚乙烯基吡咯烷酮；单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚丙烯酰胺；单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚 (DMA)；单氨基-或单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚 (DMA-co-NVP)；单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚 (NVP-co-(甲基) 丙烯酸 N, N- 二甲基氨基乙酯))；单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚 (乙烯醇)；单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚 [(甲基) 丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱] 均聚物或共聚物；单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚 (NVP-co- 乙烯醇)；单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的聚 (DMA-co- 乙烯醇)；具有约 0.1 至约 30%，优选约 0.5 至约 20%，更优选约 1 至约 15 重量 % 的 (甲基) 丙烯酸的聚 [(甲基) 丙烯酸-co- 丙烯酰胺]；具有约 0.1 至约 30%，优选约 0.5 至约 20%，更优选约 1 至约 15 重量 % 的 (甲基) 丙烯酸的聚 [(甲基) 丙烯酸-co-NVP)；为包含如下组分的组合物的聚合产物的共聚物：(1) (甲基) 丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱和 (2) 约 0.1 至约 30%，优选约 0.5 至约 20%，更优选约 1 至约 15 重量 % 的含羧酸乙烯基单体和 / 或含氨基乙烯基单体；及其组合。

[0082] 具有官能团的 PEG 和具有官能团的多臂 PEG 可由多个商业供应商如 Polyscience 和 Shearwater Polymers, Inc. 等得到。

[0083] 一种或多种非反应性亲水乙烯基单体或含磷酸胆碱乙烯基单体的单氨基-、单羧基-、二氨基-或二羧基封端的均聚物或共聚物可根据美国专利 No. 6, 218, 508 所述程序制备，通过引用将其全部内容并入本文中。例如，为制备非反应性亲水乙烯基单体的二氨基或二羧基封端均聚物或共聚物，使非反应性乙烯基单体、具有氨基或羧基的链转移剂（例如 2- 氨基乙硫醇、2- 巯基丙酸、巯基乙酸、硫羟乳酸或其它羟基硫醇、氨基硫醇或含羧基硫醇）和任选其它乙烯基单体与反应性乙烯基单体（具有氨基或羧基）在自由基引发剂的存在下共聚（热或光化）。通常，链转移剂与不同于反应性乙烯基单体的所有乙烯基单体的摩尔比为约 1:5 至约 1:100，而链转移剂与反应性乙烯基单体的摩尔比为 1:1。在该制备中，具有氨基或羧基的链转移剂用于控制所得亲水聚合物的分子量并形成所得亲水聚合物的末端，以提供给所得亲水聚合物一个末端氨基或羧基，同时反应性乙烯基单体提供给所得

亲水聚合物另一末端羧基或氨基。类似地,为制备非反应性亲水乙烯基单体的单氨基-或单羧基封端均聚物或共聚物,使非反应性乙烯基单体、具有氨基或羧基的链转移剂(例如2-氨基乙硫醇、2-巯基丙酸、巯基乙酸、硫羟乳酸或其它羟基硫醇、氨基硫醇或含羧基硫醇)和任选其它乙烯基单体在不存在任何反应性乙烯基单体下共聚(热或光化)。

[0084] 如本文所用,非反应性亲水乙烯基单体的共聚物指非反应性亲水乙烯基单体与一种或多种其它乙烯基单体的聚合产物。包含非反应性亲水乙烯基单体和反应性乙烯基单体(例如含羧基乙烯基单体)的共聚物可根据任何熟知的自由基聚合方法制备或由商业供应商得到。包含甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱和含羧基乙烯基单体的共聚物可由 NOP Corporation 得到(例如 **LIPIDURE**[®]-A 和 -AF)。

[0085] 具有至少一个氨基、羧基或硫醇基的亲水聚合物(作为亲水性增强剂)的重均分子量 M_w 优选为约 500 至约 1,000,000,更优选约 1,000 至约 500,000。

[0086] 根据本发明,亲水性增强剂与表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺之间的反应在约 40 至约 100℃ 的温度下进行足够的时间(约 0.3 至约 24 小时,优选约 1 至约 12 小时,甚至更优选约 2 至约 8 小时)以形成含有氮杂环丁烷~~基~~基团的水溶性且可热交联亲水性聚合物材料。

[0087] 根据本发明,必须选择亲水性增强剂相对于表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的浓度以不赋予所得亲水性聚合物材料水不溶性(即在室温下溶解度小于 0.005g/100mL 水)且不消耗表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的多于约 99%,优选约 98%,更优选约 97%,甚至更优选约 96% 的氮杂环丁烷~~基~~基团。

[0088] 根据本发明,加热步骤优选通过将在密封透镜包装中浸入包装溶液(即缓冲水溶液)中的硅氧烷水凝胶接触透镜在约 118 至约 125℃ 的温度下压热处理约 20-90 分钟而进行。根据本发明这一实施方案,包装溶液为在压热处理以后眼用安全的缓冲水溶液。

[0089] 透镜包装(或容器)是本领域技术人员熟知用于压热处理和储存软接触透镜的。任何透镜包装可用于本发明中。优选透镜包装为泡罩包装,其包含基底和覆盖物,其中覆盖物可拆卸地密封基底,其中基底包括用于接收灭菌包装溶液和接触透镜的空穴。

[0090] 在分配给使用者以前将透镜封装在单独的包装中,密封并灭菌(例如在约 120℃ 或更高下压热处理至少 30 分钟)。本领域技术人员应当理解如何将透镜包装密封和灭菌。

[0091] 根据本发明,包装溶液含有至少一种缓冲剂和一种或多种本领域技术人员已知的其它成分。其它成分的实例包括但不限于张力剂、表面活性剂、抗菌剂、防腐剂和润滑剂(或水溶性增粘剂)(例如纤维素衍生物、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮)。

[0092] 包装溶液含有足以保持包装溶液的 pH 在所需范围内,优选在约 6 至约 8.5 的生理可接受范围内的量的缓冲剂。可使用任何已知的生理相容性缓冲剂。作为本发明接触透镜护理组合物的组分的合适缓冲剂是本领域技术人员已知的。实例为硼酸、硼酸盐如硼酸钠、柠檬酸、柠檬酸盐如柠檬酸钾、碳酸氢盐如碳酸氢钠、TRIS(2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇)、双-三(双-(2-羟乙基)-亚氨基-三-(羟甲基)-甲烷)、双氨基多元醇、三乙醇胺、ACES(N-(2-羟乙基)-2-氨基乙磺酸)、BES(N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙磺酸)、HEPES(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)、MES(2-(N-吗啉)乙磺酸)、MOPS(3-[N-吗啉]-丙磺酸)、PIPES(哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)、TES(N-[三(羟甲基)甲基]-2-氨基乙磺酸)、其盐、磷酸盐缓冲剂如 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 和 KH_2PO_4 或其混合物。优选的双氨基多元醇为

1,3-双(三[羟甲基]-甲基氨基)丙烷(双-TRIS-丙烷)。包装溶液中各缓冲剂的量优选为0.001-2%,优选0.01-1%;最优选约0.05至约0.30重量%。

[0093] 包装溶液具有约200至约450毫渗透分子(mOsm),优选约250至约350mOsm的张力。包装溶液的张力可通过加入影响张力的有机或无机物质调整。合适的眼睛可接受张力剂包括但不限于氯化钠、氯化钾、甘油、丙二醇、多元醇、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇及其混合物。

[0094] 本发明包装溶液具有在25℃下约1至约20厘泊,优选约1.2至约10厘泊,更优选约1.5至约5厘泊的粘度。

[0095] 在优选实施方案中,包装溶液包含优选约0.01至约2%,更优选约0.05至约1.5%,甚至更优选约0.1至约1%,最优选约0.2至约0.5重量%的本发明水溶性且可热交联亲水性聚合物材料。

[0096] 本发明包装溶液可含有增粘聚合物。增粘聚合物优选为非离子的。提高溶液粘度在透镜上提供一层膜,该膜可促进接触透镜的舒适佩戴。增粘组分还可用于缓冲插入期间对眼睛表面的影响以及用于减轻眼睛刺激。

[0097] 优选的增粘聚合物包括但不限于水溶性纤维素醚(例如甲基纤维素(MC)、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或其混合物)、水溶性聚乙烯醇(PVA)、分子量大于约2000(至多10,000,000道尔顿)的高分子量聚(氧化乙烯)、分子量为约30,000至约1,000,000道尔顿的聚乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基吡咯烷酮与至少一种具有7-20个碳原子的(甲基)丙烯酸二烷基氨基烷基酯的共聚物,及其组合。水溶性纤维素醚和乙烯基吡咯烷酮与甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物是最优选的增粘聚合物。N-乙烯基吡咯烷酮与甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯是市售的,例如来自ISP的Copolymer845和Copolymer937。

[0098] 增粘聚合物以基于包装溶液的总量约0.01至约5重量%,优选约0.05至约3重量%,甚至更优选约0.1至约1重量%的量存在于包装溶液中。

[0099] 包装溶液可进一步包含分子量为约1200或更小,更优选600或更小,最优选约100至约500道尔顿的聚乙二醇。

[0100] 如果交联涂层和包装溶液中至少一种含有具有聚乙二醇链段的聚合物材料,则包装溶液优选包含足以对聚乙二醇链段氧化降解具有降低敏感度的量的 α -含氧多酸或其盐。共有未决专利申请(美国申请公开No. 2004/0116564A1,将其全部内容并入本文中)公开了含氧多酸或其盐可降低对含PEG聚合物材料的氧化降解的敏感度。

[0101] 典型的 α -含氧多酸或其生物相容性盐包括但不限于柠檬酸、2-酮戊二酸或苹果酸或其生物相容性(优选眼用相容性)盐。更优选, α -含氧多酸为柠檬酸或苹果酸或其生物相容性(优选眼用相容性)盐(例如钠、钾等)。

[0102] 根据本发明,包装溶液可进一步包含粘蛋白状材料、眼用有益材料和/或表面活性剂。

[0103] 典型的粘蛋白状材料包括但不限于聚乙醇酸、聚交酯等。粘蛋白状材料可用作客体材料,其可经延长的时间连续且缓慢地释放到眼睛的眼球表面以治疗干眼症。粘蛋白状材料优选以有效量存在。

[0104] 典型的眼用有益材料包括但不限于2-吡咯烷酮-5-羧酸(PCA)、氨基酸(例如牛

磺酸、甘氨酸等)、 α 羟基酸(例如羟基乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸和柠檬酸及其盐等)、亚油酸和 γ 亚油酸,和维生素(例如 B5、A、B6 等)。

[0105] 表面活性剂可以为基本任何眼睛相容性表面活性剂,包括非离子、阴离子和两性表面活性剂。优选的表面活性剂的实例包括但不限于泊洛沙姆(例如 **Pluronic**[®] F108、F88、F68、F68LF、F127、F87、F77、P85、P75、P104 和 P84)、poloamines(例如 **Tetronic**[®] 707、1107 和 1307)、脂肪酸的聚乙二醇酯(例如 **Tween**[®] 20、**Tween**[®] 80)、 C_{12} - C_{18} 链烷烃的聚氧化乙烯或聚氧化丙烯醚(例如 **Brij**[®] 35)、聚氧化乙烯硬脂酸酯(**Myrj**[®] 52)、聚氧化乙烯丙二醇硬脂酸酯(**Atlas**[®] G2612),和在商品名 **Mirataine**[®] 和 **Miranol**[®] 下的两性表面活性剂。

[0106] 根据本发明方法得到的硅氧烷水凝胶接触透镜具有特征是具有优选约 90 度或更小,更优选约 80 度或更小,甚至更优选约 70 度或更小,最优选约 60 度或更小的平均水接触角的表面亲水性/润湿性。

[0107] 在另一优选实施方案中,本发明方法可进一步包括在加热步骤以前的步骤:在室温下使硅氧烷水凝胶接触透镜与可热交联亲水性聚合物材料的水溶液接触以在硅氧烷水凝胶接触透镜表面上形成可热交联亲水性聚合物材料顶层(即 LbL 涂层),将具有可热交联亲水性聚合物材料顶层的硅氧烷水凝胶接触透镜浸入透镜包装中的包装溶液中,密封透镜包装;和将其中具有硅氧烷水凝胶接触透镜的透镜包装压热处理以在硅氧烷水凝胶接触透镜上形成交联亲水涂层。由于带正电荷,认为可热交联亲水性聚合物材料能在硅氧烷水凝胶接触透镜上形成 LbL 涂层,所述涂层没有共价键合于硅氧烷水凝胶接触透镜表面上(即通过物理相互作用),尤其是表面上具有负电性羧基的接触透镜。

[0108] 应当理解尽管本发明各个实施方案,包括优选实施方案可分别为上述的,但它们可以以任何理想的方式组合和/或一起使用以得到用于生产其上具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜的本发明方法。

[0109] 在另一方面中,本发明提供根据上述本发明方法得到的硅氧烷水凝胶接触透镜。

[0110] 在另一方面中,本发明提供包含灭菌和密封透镜包装的眼用产品,其中透镜包装包含后压热处理透镜包装溶液和浸入其中的易使用硅氧烷水凝胶接触透镜,其中易使用硅氧烷水凝胶接触透镜包含通过将初始硅氧烷水凝胶接触透镜表面上和/或附近具有氨基和/或羧基的初始硅氧烷水凝胶接触透镜在含有水溶性且可热交联亲水性聚合物材料的预压热处理包装溶液中压热处理而得到的交联亲水涂层,其中亲水性聚合物材料包含:(i) 约 20 至约 95%,优选约 35 至约 90%,更优选约 50 至约 85 重量%的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链,(ii) 约 5 至约 80%,优选约 10 至约 65%,甚至更优选约 15 至约 50 重量%的衍生自至少一种亲水性增强剂的亲水性结构部分或第二聚合物链,所述亲水性增强剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团,其中亲水性结构部分或第二聚合物链通过各自在表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的一个氮杂环丁烷-胺基团与亲水性增强剂的一个氨基、羧基或硫醇基之间形成的一个或多个共价键共价附着于第一聚合物链上,和(iii) 氮杂环丁烷-胺基团,其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基或端基,其中亲水性聚合物材料通过各自在硅氧烷水凝胶接触透镜

表面上和 / 或附近的一个氨基或羧基与可热交联亲水性聚合物材料的一个氮杂环丁烷~~翁~~基团之间形成的第一共价键共价附着于硅氧烷水凝胶接触透镜上, 其中后压热处理包装溶液包含至少一种足够量的缓冲剂以保持约 6.0 至约 8.5 的 pH 且具有约 200 至约 450 毫渗透分子 (mOsm), 优选约 250 至约 350mOsm 的张力和在 25°C 下约 1 至约 20 厘泊, 优选约 1.2 厘泊至约 10 厘泊, 更优选约 1.5 至约 5 厘泊的粘度, 其中后压热处理包装溶液包含为压热处理以后可热交联亲水性聚合物材料的水解产物的聚合物润湿材料, 其中易使用硅氧烷水凝胶接触透镜具有特征是具有约 90 度或更小, 优选约 80 度或更小, 更优选约 70 度或更小, 甚至更优选约 60 度或更小, 最优选约 50 度或更小的平均水接触角的表面亲水性 / 润湿性。

[0111] “易使用硅氧烷水凝胶接触透镜”指为眼用相容并通过压热处理灭菌的硅氧烷水凝胶接触透镜。“初始硅氧烷水凝胶接触透镜”指缺少交联亲水涂层且未通过压热处理灭菌的硅氧烷水凝胶接触透镜。

[0112] 固有地具有氨基和 / 或羧基的硅氧烷水凝胶接触透镜, 具有反应性底涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜, 用于形成反应性 LbL 底涂层、等离子体涂层的反应性乙烯基单体、非反应性乙烯基单体、反应性聚合物, 表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺, 亲水性增强剂, 具有氮杂环丁烷~~翁~~基团的水溶性亲水性聚合物材料, 加热步骤, 包装溶液, 和本发明具有交联亲水涂层的硅氧烷水凝胶接触透镜的表面润湿性的各个实施方案, 包括优选实施方案为上述的并可组合和 / 或一起用于本发明这两个方面中。

[0113] 本发明易使用硅氧烷水凝胶接触透镜具有至少约 40barrer, 优选至少约 50barrer, 更优选至少约 60barrer, 甚至更优选至少约 70barrer 的透氧性; 约 30 至约 200 μm , 更优选约 40 至约 150 μm , 甚至更优选约 50 至约 120 μm , 最优选约 60 至约 110 μm 的中心厚度; 约 1.5MPa 或更小, 优选约 1.2MPa 或更小, 更优选约 1.0 或更小, 甚至更优选约 0.3 至约 1.0MPa 的弹性模量; 优选至少约 $1.5 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{min}$, 更优选至少约 $2.6 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{min}$, 甚至更优选至少约 $6.4 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{min}$ 的离子流扩散系数 D; 当完全水合时优选约 18 至约 70%, 更优选约 20 至约 60 重量 % 的水含量; 或其组合。

[0114] 硅氧烷水凝胶接触透镜的水含量可根据如 US5,849,811 所公开的 Bulk Technique 测定。

[0115] 在又一方面中, 本发明提供一种水溶性且可热交联亲水性聚合物材料, 其包含: (a) 约 20 至约 95%, 优选约 35 至约 90%, 更优选约 50 至约 85 重量 % 的衍生自表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的第一聚合物链; (b) 约 5 至约 80%, 优选约 10 至约 65%, 甚至更优选约 15 至约 50 重量 % 的衍生自至少一种亲水性增强聚合物试剂的第二聚合物链, 所述亲水性增强聚合物试剂具有至少一个选自氨基、羧基、硫醇基及其组合的反应性官能团, 其中第二聚合物链通过各自在表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺的一个氮杂环丁烷~~翁~~基团与亲水性增强聚合物试剂的一个氨基、羧基或硫醇基之间形成的一个或多个共价键共价附着于第一聚合物链上; 和 (c) 氮杂环丁烷~~翁~~基团, 其为第一聚合物链的一部分或共价附着于第一聚合物链上的侧基。

[0116] 反应性乙烯基单体、非反应性乙烯基单体、表氯醇官能化聚胺或聚酰胺型胺和作为亲水性增强剂的亲水聚合物的各个实施方案, 包括优选实施方案可以以任何方式组合和 / 或一起用于本发明这一方面中。

[0117] 先前的公开内容能使本领域技术人员实践本发明。可作出对本文所述各个实施方案的各种改进、变化和组合。为了更好地使读者理解具体实施方案及其优点,提出对以下实施例的参考。说明书和实施例意欲被认为是示例性的。

[0118] 尽管已使用了具体术语、器件和方法描述了本发明的各个实施方案,但这种描述仅用于说明目的。所用措辞为描述而不是限制性措辞。应当理解本领域技术人员可不偏离以下权利要求书所述本发明精神或范围地作出改变和变化。另外,应当理解各个实施方案的方面可全部或部分地互换或可以以任何方式组合和/或一起使用。因此,所附权利要求书的精神和范围应不限于本文所含优选变化方案的描述。

[0119] 实施例 1

[0120] 透氧性测量

[0121] 透镜的表观透氧性和透镜材料的氧透过率根据类似于美国专利 No. 5,760,100 和 Winterton 等人的文章, (The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea111, H. D. Cavanagh Ed., Raven Press: New York1988, 第 273-280 页) 所述的技术测定, 通过引用将二者的全部内容并入本文中。氧通量 (J) 使用 Dk1000 仪器 (可由 Applied Design and Development Co., Norcross, GA 得到) 或类似的分析仪器在湿池 (即将空气流保持在约 100% 相对湿度下) 中在 34°C 下测量。使具有已知百分数的氧气 (例如 21%) 的空气流以约 10-20 cm³/min 的速率通过透镜的一面, 同时使氮气流以约 10-20 cm³/min 的速率通过透镜的相对面。在测量以前将试样在规定试验温度下在试验介质 (即盐水或蒸馏水) 中平衡至少 30 分钟但不大于 45 分钟。在测量以前将作为重叠层使用的任何试验介质在规定试验温度下平衡至少 30 分钟但不大于 45 分钟。搅拌电机速度设置为 1200 ± 50 rpm, 相当于步进式电机控制器上 400 ± 15 的指定设置。测量围绕系统的大气压 P_{measured}。暴露以测试的面积中透镜的厚度 (t) 通过用 Mitotoya 测微计 VL-50 或类似仪器测量约 10 个位置并将测量值求平均而测定。氮气流中的氧气 (即扩散通过透镜的氧气) 浓度使用 DK1000 仪器测量。透镜材料的表观透氧性 Dk_{app} 由下式测定:

[0122] $Dk_{app} = Jt / (P_{oxygen})$

[0123] 其中 J = 氧通量 [微升 O₂/cm² - 分钟]

[0124] $P_{oxygen} = (P_{measured} - P_{water\ vapor}) = (\text{空气流中的 \%O}_2) [\text{mm Hg}] = \text{空气流中的氧分压}$

[0125] $P_{measured} = \text{大气压 (mm Hg)}$

[0126] $P_{water\ vapor} = \text{在 } 34^\circ\text{C 下 } 0\text{mm Hg (在干池中) (mm Hg)}$

[0127] $P_{water\ vapor} = \text{在 } 34^\circ\text{C 下 } 40\text{mm Hg (在湿池中) (mm Hg)}$

[0128] $t = \text{暴露的试验面积上透镜的平均厚度 (mm)}$

[0129] Dk_{app} 以 Barrer 为单位表示。

[0130] 材料的表观氧透过率 (Dk/t) 可通过将表观透氧性 (Dk_{app}) 除以透镜的平均厚度 (t) 计算。

[0131] 上述测量不对所谓的边界层效应校正, 所述边界层效应可归因于氧通量测量期间在接触透镜顶部的水或盐水浴的使用。边界层效应导致关于硅氧烷水凝胶材料的表观 Dk 报告的值低于实际本征 Dk 值。另外, 边界层效应的相对影响对于较薄的透镜比对较厚的透镜更大。当它应保持恒定时, 净效果是报告的 Dk 显现出作为透镜厚度的函数变化。

[0132] 透镜的本征 Dk 值可如下基于关于边界层效应导致的氧通量的表面耐性校正的 Dk

值评估。

[0133] 使用相同设备测量参比 lotrafilcon A(来自 CIBA VISION CORPORATION 的 **Focus® N&D®**) 或 lotrafilcon B(来自 CIBA VISION CORPORATION 的 AirOptix™) 透镜的表观透氧性值(单点)。参比透镜具有与试验透镜类似的屈光力并与试验透镜同时测量。

[0134] 使用相同设备根据上述用于表观 Dk 测量的程序测量通过厚度系列的 lotrafilcon A 或 lotrafilcon B(参比)透镜的氧通量以得到参比透镜的本征 Dk 值(Dk_i)。厚度系列应涵盖约 100 μm 或更大的厚度范围。优选,参比透镜厚度的范围包括实验透镜厚度。这些参比透镜的 Dk_{app} 必须与试验透镜相同的设备上测量并应理想地与试验透镜同时测量。设备设置和测量参数应在整个实验中保持恒定。如果需要的话可将各个试样测量多次。

[0135] 在计算中使用方程式 1 由参比透镜结果测定残余氧阻力值 R_r。

$$[0136] \quad R_r = \frac{\sum \left(\frac{t}{Dk_{app}} - \frac{t}{Dk_i} \right)}{n} \quad (1)$$

[0137] 其中 t 为试验透镜(即也指参比透镜)的厚度,且 n 为测量的参比透镜的数目。绘出残余氧阻力值 R_r 相对于 t 数据,并拟合具有形式 Y=a+bX 的曲线,其中对于 jth 透镜, Y_j=(ΔP/J)_j 且 X=t_j。残余氧阻力 R_r 等于 a。

[0138] 基于方程式 2 使用以上测定的残余氧阻力值计算试验透镜的校正透氧性 Dk_c(估算的本征 Dk)。

$$[0139] \quad Dk_c = t / [(t/Dk_a) - R_r] \quad (2)$$

[0140] 试验透镜的估算本征 Dk 可用于基于方程式 3 计算在相同试验环境中标准厚度透镜的表观 Dk(Dk_{a_std})。lotrafilcon A 的标准厚度(t_{std})=85 μm。lotrafilcon B 的标准厚度=60 μm。

$$[0141] \quad Dk_{a_std} = t_{std} / [(t_{std}/Dk_c) + R_{r_std}] \quad (3)$$

[0142] 离子渗透性测量

[0143] 透镜的离子渗透性根据美国专利 No. 5,760,100(通过引用将其全部内容并入本文中)所述程序测量。以下实施例中报告的离子渗透性值为关于作为参比材料的透镜材料 Alsacon 的离子流扩散系数(D/D_{ref})。Alsacon 具有 0.314×10⁻³mm²/min 的离子流扩散系数。

[0144] 润滑性评估

[0145] 润滑性评定是使用 0-5 的标度的定性评级方案,其中 0 或更低的数表示较好的润滑性,1 指定为 Oasys™/TruEye™ 商业透镜,5 指定为商业 Air Optix™ 透镜。在评估以前将试样用过量 DI 水冲洗至少 3 次,然后转移至 PBS 中。在评估以前,将手用肥皂溶液冲洗,用 DI 水广泛冲洗,然后用 **KimWipe®** 毛巾弄干。将试样在手指之间处理,并相对于上述以上标准透镜对各试样指定数值。例如,如果测定透镜仅稍微好于 Air Optix™ 透镜,则将它们指定为数字 4。为了一致,所有评定值独立地由相同的两个操作员收集以避免偏好,数据迄今显示评估中非常好的定性一致性和相容性。

[0146] 表面亲水性/润湿性试验。接触透镜上的水接触角是接触透镜的表面亲水性(或润湿性)的一般测量。特别是,低水接触角对应于更亲水的表面。接触透镜的平均接触角

(固着液滴法)使用来自位于马萨诸塞州波士顿的AST, Inc. 的VCA2500XE接触角测量设备测量。该设备能测量前进或后退接触角或固着(静)接触角。测量如下在全水合接触透镜上且在沾污-干燥以后立即进行。将接触透镜从小瓶中取出并在~200ml新鲜DI水中洗涤3次以从透镜表面上除去疏松地结合的包装添加剂。然后将透镜放在无绒清洁布(Alpha Wipe TX1009)上,好好地轻拍以除去表面水,安装在接触角测量台架上,用干空气鼓风吹干,最后使用生产商提供的软件自动测量固着液滴接触角。用于测量接触角的DI水具有 $>18\text{M}\Omega\text{cm}$ 的电阻率,且所用液滴体积为 $2\mu\text{l}$ 。通常,未涂覆的硅氧烷水凝胶透镜(在压热处理以后)具有约120度的固着液滴接触角。在与接触透镜接触以前将镊子和台架用异丙醇良好地洗涤并用DI水冲洗。

[0147] 水破裂时间(WBUT)试验:透镜(在压热处理以后)的润湿性还通过测定在透镜表面上的水膜开始破裂所需的时间而估定。简言之,将透镜从小瓶中取出并在~200ml新鲜DI水中洗涤3次以从透镜表面上除去疏松结合的包装添加剂。将透镜从溶液中取出并保持背对明亮的光源。视觉上记录水膜破裂(除湿),暴露下面的透镜材料所需的时间。未涂覆的透镜通常在从DI水中取出时立即破裂并指定为0秒的WBUT。显示出 $\text{WBUT} \geq 5$ 秒的透镜被认为是良好润湿性并预期显示出在眼睛上足够的润湿性(能支持泪膜)。

[0148] 涂层完整性试验:接触透镜表面上涂层的完整性可如下根据苏丹黑染色试验测试。将具有涂层(LbL涂层、等离子体涂层或任何其它涂层)的接触透镜浸入苏丹黑染料溶液(苏丹黑在维生素E油中)中。苏丹黑染料为疏水性的,且具有被疏水性材料吸收或吸收到疏水透镜表面或疏水透镜(例如SiHy接触透镜)的部分涂覆表面上的疏水点上。如果疏水透镜上的涂层是完整的,则在透镜上或透镜中应观察不到污点。所有试验透镜是完全水合的。

[0149] 涂层耐久性试验:将透镜用Solo-care[®]多功能透镜护理液手指摩擦30次,然后用盐水冲洗。将以上程序重复给定次数,例如1-30次(即模拟清洁和浸泡循环的连续手指摩擦试验的数目)。然后使透镜经受苏丹黑试验(即上述涂层完整性试验)以检查涂层是否仍完整。为经得住手指摩擦试验,不存在显著提高的污点(例如污点覆盖不大于约5%的总透镜表面积)。测量水接触角以测定涂层耐久性。

[0150] 碎片附着试验:具有高带电表面的接触透镜可能容易受到病人处理期间提高的碎片附着。用纸巾摩擦戴手套的手,然后将透镜两面用手指摩擦以将任何碎片转移到透镜表面上。将透镜简单地冲洗,然后在显微镜下观察。0(无碎片附着)至4(相当于PAA涂覆对照透镜的碎片附着)的定性评定量表用于评定各透镜。具有“0”或“1”的分数的透镜被认为是可接受的。

[0151] 表面裂纹试验:涂层的过度交联可导致在摩擦透镜以后在暗场显微镜下可见的表面裂纹。将透镜翻转,摩擦并注意任何裂纹线。0(无裂纹)至2(严重裂纹)的定性评定用于评定透镜。任何严重的裂纹线被认为是不可接受的。

[0152] 氮杂环丁烷含量的测定:PAE中的氮杂环丁烷含量可根据如下试验中一个测定。

[0153] PPVS试验:PAE电荷密度(即氮杂环丁烷含量)可根据PPVS试验测定,该试验为比色滴定试验,其中滴定剂为乙烯基硫酸钾(PPVS)且甲苯胺蓝为指示剂。参见S-K Kam和J.Gregory,“Charge determination of synthetic cationic polyelectrolytes

by colloid titration”, Colloid&Surface A:Physicochem.Eng.Aspect,159:165-179(1999)。PPVS 粘合正电性物种,例如甲苯胺蓝和 PAE 的氮杂环丁烷~~翁~~基团。甲苯胺蓝吸收强度的降低是成比例的 PAE 电荷密度(氮杂环丁烷~~翁~~含量)的指示。

[0154] PES-Na 试验 .PES-Na 试验为用于测定 PAE 电荷密度(氮杂环丁烷~~翁~~含量)的另一比色滴定试验。在该试验中,滴定剂为聚乙烯磺酸钠(PES-Na)而不是 PPVS。该试验与上述 PPVS 实验相同。

[0155] PCD 试验 .PCD 试验为用于测定 PAE 电荷密度(氮杂环丁烷~~翁~~含量)的电位滴定试验。滴定剂为聚乙烯磺酸钠(PES-Na)、PPVS 或其它滴定剂。PAE 电荷通过电极,例如使用来自 BTG 的 Mutek PCD-04 粒子电荷检测器测定。该检测器的测量原理可在 BTG 的网站 <http://www.btg.com/products.asp?langage=1&appli=5&numProd=357&ca t=prod>) 中找到。

[0156] NMR 方法 .PAE 中的活性正电性结构部分为氮杂环丁烷~~翁~~基团(AZR)。NMR 比方法为 AZR 特异性质子的数目相对于非 AZR 相关质子的数目之比。该比为 PAE 的电荷或 AZR 密度的指示。

[0157] 实施例 2

[0158] CE-PDMS 大分子单体的制备

[0159] 在第一步骤中,通过使 49.85g 的 α, ω -双(2-羟基乙氧基丙基)-聚二甲基硅氧烷与 11.1g 的 IPDI 在 150g 干甲乙酮(MEK)中在 0.063g 二月桂酸二丁锡(DBTDL)的存在下反应而将 α, ω -双(2-羟基乙氧基丙基)-聚二甲基硅氧烷(Mn=2000, Shin-Etsu, KF-6001a)用异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)封端。将反应在 40℃下保持 4.5 小时,形成 IPDI-PDMS-IPDI。在第二步骤中,将 164.8g α, ω -双(2-羟基乙氧基丙基)-聚二甲基硅氧烷(Mn=3000, Shin-Etsu, KF-6002)与 50g 干 MEK 的混合物逐滴加入 IPDI-PDMS-IPDI 溶液中,向其中加入另外 0.063g DBTDL。将反应器保持在约 40℃下 4.5 小时,形成 HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH。然后在降低的压力下除去 MEK。在第三步骤中,通过在第三步骤中加入 7.77g 甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯(IEM)和另外 0.063g DBTDL 而将末端羟基用甲基丙烯酰氧基乙基封住,形成 IEM-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-IEM(CE-PDMS 大分子单体)。

[0160] CE-PDMS 大分子单体的可选制备

[0161] 将 240.43g KF-6001 加入装配有搅拌器、温度计、低温恒温器、滴液漏斗和氮气/真空入口转接器的 1-L 反应器中,然后通过施加高真空(2×10^{-2} 毫巴)而干燥。然后,在干氮气气氛下,然后将 320g 蒸馏 MEK 加入反应器中,并将混合物彻底搅拌。将 0.235g DBTDL 加入反应器中。在将反应器加热至 45℃以后,在温和搅拌下通过添加漏斗经 10 分钟将 45.86g IPDI 加入反应器中。将反应在 60℃下保持 2 小时。然后加入溶于 452g 蒸馏 MEK 中的 630g KF-6002 并搅拌直至形成均匀溶液。加入 0.235g DBTDL,并将反应器在干氮气覆盖层下在约 55℃下保持整夜。第二天,通过闪蒸除去 MEK。将反应器冷却,然后将 22.7g IEM 装入反应器中,其后装入约 0.235g DBTDL。在约 3 小时以后,加入另外 3.3g IEM,并使反应进行整夜。第二天,将反应混合物冷却至约 18℃以得到具有末端甲基丙烯酸酯基团的 CE-PDMS 大分子单体。

[0162] 实施例 3**[0163] 透镜配制剂的制备**

[0164] 透镜配制剂通过将组分溶于 1-丙醇中以具有如下组成而制备:33 重量% 实施例 2 中制备的 CE-PDMS 大分子单体、17 重量%N-[三(三甲基甲硅烷氧基)-甲硅烷基丙基]丙烯酰胺 (TRIS-Am)、24 重量%N,N-二甲基丙烯酰胺 (DMA)、0.5 重量%N-(羰基-甲氧基聚乙二醇-2000)-1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷乙醇胺,钠盐)(L-PEG)、1.0 重量%Darocur1173(DC1173)、0.1 重量%viscint(在三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙基甲基丙烯酸酯,TRIS 中的 5%酞菁铜蓝颜料分散体)和 24.5 重量%1-丙醇。

[0165] 透镜的制备

[0166] 透镜通过在类似于美国专利 Nos. 7,384,590 的图 1-6 和 7,387,759(图 1-6)所示模具的可重复使用模具中由以上制备的透镜配制剂铸造模塑而制备。模具包含由石英(或 CaF_2)构成的阴半模和由玻璃(或 PMMA)构成的阳半模。UV 辐射源为具有 WG335+TM297 截止滤光器、强度约 $4\text{mW}/\text{cm}^2$ 的 Hamamatsu 灯。将模具中的透镜配制剂用 UV 辐射照射约 25 秒。将铸造模塑的透镜用异丙醇(或甲乙酮,MEK)萃取,用水冲洗,通过将透镜浸入 PAA 的丙醇溶液(0.1 重量%,用甲酸酸化至约 pH2.5)中而用聚丙烯酸(PAA)涂覆,并在水中水合。测定其上具有反应性 PAA-LbL 底涂层的所得透镜具有如下性能:相对于 Alsacon 透镜材料约 8.0 至约 9.0 的离子渗透率;约 90-100 的表观 Dk(单点);约 30 至约 33%的水含量;和约 0.60 至约 0.65MPa 的弹性模量。

[0167] 实施例 4

[0168] 包装内涂覆(IPC)盐水通过将 0.2%聚酰胺型胺-表氯醇(PAE,Kymene)加入磷酸盐缓冲盐水(PBS)中而制备,然后将 pH 调整至 7.2-7.4。

[0169] 来自实施例 3 的透镜放入具有 0.6mL IPC 盐水(一半的 IPC 盐水在插入透镜以前加入)的聚丙烯透镜包装壳中。然后将气泡(blisters)用箔密封并在 121°C 下压热处理约 30 分钟,在透镜上形成交联涂层(PAA-x-PAE 涂层)。

[0170] 然后评估透镜的碎片附着、表面裂纹、润滑性、接触角和水破裂时间(WBUT)。试验透镜(在 IPC 盐水中包装/压热处理,即其上具有 PAA-x-PAE 涂层的透镜)显示没有碎片附着,而对照透镜(在 PBS 中包装/压热处理,即其上具有 PAA-LbL 底涂层的透镜)显示严重的碎片附着。试验透镜的水接触角(WCA)是低的($\sim 20^\circ$),但 WBUT 小于 2 秒。当在暗场显微镜下观察时,严重的裂纹线在透镜的处理(透镜反转和在手指间摩擦)以后是可见的。如通过定性手指摩擦试验判断,试验透镜比对照透镜更不光滑(4 的润滑性评定值)。

[0171] 实施例 5

[0172] 聚(丙烯酰胺-co-丙烯酸)偏钠盐($\sim 80\%$ 固体含量,聚(AAm-co-AA)(80/20), Mw. 520,000, Mn150,000)购自 Aldrich 并直接使用。

[0173] IPC 盐水通过将 0.02%聚(AAm-co-AA)(80/20)和 0.2%PAE(Kymene)溶于 PBS 中而制备。将 pH 调整至 7.2~7.4。PBS 通过将 0.76%NaCl、0.044% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 0.388% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶于水而制备。

[0174] 将实施例 3 中制备的其上具有 PAA-LbL 底涂层的透镜放入具有 0.6mL IPC 盐水(一半的盐水在插入透镜以前加入)的聚丙烯透镜包装壳中。然后将气泡用箔密封并在约 121°C 下压热处理约 30 分钟。认为在压热处理期间在透镜上形成由三层 PAA-x-PAE-x-聚

(AAm-co-AA) 组成的交联涂层。

[0175] 试验透镜（在 IPC 盐水中封装 / 压热处理，即其上具有 PAA-x-PAE-x- 聚 (AAm-co-AA) 涂层的透镜）不具有碎片附着且具有长于 10 秒的 WBUT。当在暗场显微镜下观察时，裂纹线在摩擦试验透镜以后是可见的。试验透镜比来自实施例 4 的试验透镜光滑得多，但仍不与封装在 PBS 中的对照透镜一样光滑（1-2 的润滑性评定值）。

[0176] 实施例 6

[0177] IPC 盐水通过将 0.02% 聚 (AAm-co-AA) (80/20) 和 0.2%PAE (Kymene) 溶于 PBS 中并将 pH 调整至 7.2~7.4 而制备。然后通过加热至并在约 70℃ 下 4 小时（热预处理）而处理盐水，在 IPC 盐水中形成含有氮杂环丁烷~~鎗~~基团的水溶性且可热交联亲水性聚合物材料。在热预处理以后，使用 0.22 μm 聚醚砜 (PES) 膜滤器将 IPC 盐水过滤并冷却回室温。

[0178] 将实施例 3 中制备的其上具有 PAA-LbL 底涂层的透镜放入具有 0.6mL IPC 盐水（一半的盐水在插入透镜以前加入）的聚丙烯透镜包装壳中。然后将气泡用箔密封并在约 121℃ 下压热处理约 30 分钟，在透镜上形成交联涂层（PAA-x- 亲水性聚合物材料）。

[0179] 试验透镜（封装在热预处理的 IPC 盐水中，即其上具有 PAA-x- 亲水性聚合物材料的透镜）显示在摩擦纸巾以后没有碎片附着，而对照透镜（封装在 PBS 中，即其上具有非共价附着的 PAA 层的透镜）显示严重的碎片附着。试验透镜具有长于 10 秒的 WBUT。当在暗场显微镜下观察时，在摩擦试验透镜以后没有看见裂纹线。试验透镜在手指摩擦试验中非常光滑且等于对照透镜（0 的润滑性评定值）。

[0180] 进行一系列实验以研究 IPC 盐水的预处理条件（持续时间和 / 或温度）对涂有 IPC 盐水的所得透镜的表面性能的影响。取决于 PAE 的含氮杂环丁烷~~鎗~~官能度和所用 PAE 的浓度，在约 70℃ 下约 6 小时或更长的热处理时间产生类似于对照透镜对碎片附着敏感的透镜。在 50℃ 下仅热处理 4 小时产生在手指间摩擦以后在暗场显微镜下显示出表面裂纹线的透镜，其类似于其中没有将 IPC 盐水热预处理的实施例 5 中的试验透镜。

[0181] 实施例 7

[0182] 聚（丙烯酰胺-co-丙烯酸）偏钠盐（~90% 固体含量，聚 (AAm-co-AA) 90/10, Mw200,000) 购自 Polysciences, Inc. 并直接使用。

[0183] IPC 盐水通过将 0.07%PAAm-PAA (90/10) 和 0.2%PAE (Kymene) 溶于 PBS 中并将 pH 调整至 7.2~7.4 而制备。然后将盐水在约 70℃ 下预处理约 4 小时（热预处理），形成含有氮杂环丁烷~~鎗~~基团的水溶性且可热交联亲水性聚合物材料。在热预处理以后，使用 0.22 μm 聚醚砜 [PES] 膜滤器将 IPC 盐水过滤并冷却回室温。

[0184] 将实施例 3 中制备的其上具有 PAA-LbL 底涂层的透镜和浸入 PAA 的酸性丙醇溶液（约 0.1%, pH~2.5）中的未涂覆 Lotrafilcon B 透镜放入具有 0.6mL 预处理 IPC 盐水（一半的 IPC 盐水在插入透镜以前加入）的聚丙烯透镜包装壳中。然后将气泡用箔密封并在 121℃ 下压热处理约 30 分钟，在透镜上形成交联涂层（PAA-x- 亲水性聚合物材料）。

[0185] 试验透镜 (Lotrafilcon B 和其上具有 PAA-x- 亲水聚合物的实施例 3 透镜) 不具有碎片附着。试验透镜具有长于 10 秒的 WBUT。当在暗场显微镜下观察时，在手指间摩擦透镜以后没有看见裂纹线。在定性手指摩擦试验中，透镜是极光滑的（0 的润滑性评定值）。

[0186] 实施例 8

[0187] 在实验设计 (DOE) 中，在 PBS 中制备 IPC 盐水以含有约 0.05 至约 0.09%PAAm-PAA

和约 0.075 至约 0.19%PAE (Kymene)。将 IPC 盐水在 60℃ 下热处理 8 小时并将来自实施例 3 的透镜封装在热预处理的 IPC 盐水中。没有观察到最终透镜表面性能的差别,且所有透镜显示出优异的润滑性、耐碎片附着性、优异的润湿性,且没有关于表面裂纹的证据。

[0188] 实施例 9

[0189] 在实验设计 (DOE) 中,制备 IPC 盐水以含有约 0.07%PAAm-PAA 和足够的 PAE 以提供约 9 毫摩尔当量 / 升的初始氮杂环丁烷~~胺~~含量 (~0.15%PAE)。热预处理条件在中心复合设计中从 50 至 70℃ 变化,且预反应时间从约 4 至约 12 小时变化。还测试在 60℃ 下 24 小时预处理时间。然后将 10ppm 过氧化氢加入盐水中以防止生物负荷增长并使用 0.22 μm 聚醚砜 [PES] 膜滤器将 IPC 盐水过滤。

[0190] 将来自实施例 3 的透镜封装在热预处理 IPC 盐水中,然后将气泡在 121℃ 下压热处理 45 分钟。所有透镜都具有优异的润滑性、润湿性和耐表面裂纹性。一些透镜显示来自纸巾的碎片附着,如表 1 所示。

[0191] 表 1

[0192]

时间(小时)	温度(°C)				
	50	55	60	65	70
4			合格		
6		合格		合格	
8	合格		合格		不合格
10		合格		不合格	
12			合格		
24					不合格

[0193] 实施例 10

[0194] 在包装内涂覆体系中与 PAE 组合评估甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱 (MPC) 与一种含羧基乙烯基单体 ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$ (MS), 甲基丙烯酸 (MA)) 的共聚物。

[0195] 制备含有 NaCl (0.75 重量 %)、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.0536 重量 %)、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.3576 重量 %) 和 DI 水 (97.59 重量 %) 的 PBS 并加入 0.2%PAE (polycup3160)。将 pH 调整至约 7.3。

[0196] 然后加入 0.25% 的几种 MPC 共聚物中的一种以形成 IPC 盐水并将 IPC 盐水在 70℃ 下热预处理 4 小时,形成含有氮杂环丁烷~~胺~~基团的水溶性可热交联亲水性聚合物材料。在 4 小时以后,通过 0.2 μm 聚醚砜 [PES] 膜滤器 (Fisher Scientific catalog#09-741-04, Thermo Scientific nalgene#568-0020 (250ml)) 将热预处理的 IPC 盐水过滤。

[0197] 将实施例 3 中制备的其上具有 PAA-LbL 底涂层的透镜封装在热预处理的 IPC 盐水中并在 121℃ 下压热处理约 30 分钟。表 2 显示所有透镜具有优异的表面性能。

[0198] 表 2

[0199]

MPC 共聚物 *	D. A.	裂纹	润滑性	润湿性 WBUT ¹
聚 (MPC/MA) 90/10	合格	合格	优异	优异

聚 (MPC/BMA/MA) 40/40/20	合格	合格	优异	优异
聚 (MPC/BMA/MA) 70/20/10	合格	合格	优异	优异
聚 (MPC/BMA/MS) 70/20/10	合格	合格	优异	优异

[0200] * 数字为共聚物中单体单元的摩尔百分数。D. A. = 碎片附着

[0201] 1. “优异”意指 WBUT 为 10 秒或更长。

[0202] 实施例 11

[0203] PAA-涂覆透镜. 将根据实施例 3 所述模塑方法由实施例 3 中制备的透镜配制剂铸造模塑的透镜通过浸入以下浴系列中而萃取并涂覆: 3 个 MEK 浴 (22.78 和 224 秒); DI 水浴 (56 秒); 2 个 PAA 涂渍溶液浴 (通过将 3.6gPAA (M. W. :450kDa, 来自 Lubrizol) 溶于 975ml1-丙醇和 25ml 甲酸中而制备) 分别 44 和 56 秒; 和 3 个 DI 水浴各自 56 秒。

[0204] PAE/PAA-涂覆透镜. 将以上制备的其上具有 PAA 底涂层的透镜连续地浸入以下浴中: 2 个 PAE 涂渍溶液浴分别 44 和 56 秒, 所述涂渍溶液通过将 0.25 重量 %PAE (Polycup172, 来自 Hercules) 溶于 DI 水中并使用氢氧化钠将 pH 调整至约 5.0, 最后使用 5 μ m 过滤器过滤所得溶液而制备; 和 3 个 DI 水浴各自 56 秒。在该处理以后, 透镜具有一层 PAA 层和一层 PAE 层。

[0205] 其上具有 PAA-x-PAE-x-CMC 涂层的透镜. 将一批其上具有一层 PAA 层和一层 PAE 层的透镜封装在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中的 0.2% 羧甲基纤维素钠 (CMC, 产品号 7H3SF PH, Ashland Aqualon) 中, 然后将 pH 调整至 7.2-7.4。然后将气泡密封并在 121°C 下压热处理约 30 分钟, 在透镜上形成交联涂层 (PAA-x-PAE-x-CMC)。

[0206] 其上具有 PAA-x-PAE-x-HA 涂层的透镜. 将另一批其上具有一层 PAA 层和一层 PAE 层的透镜封装在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中的 0.2% 透明质酸 (HA, 产品号 6915004, Novozymes) 中, 然后将 pH 调整至 7.2-7.4。然后将气泡密封并在 121°C 下压热处理约 30 分钟, 在透镜上形成交联涂层 (PAA-x-PAE-x-HA)。

[0207] 所得其上具有 PAA-x-PAE-x-CMC 涂层或 PAA-x-PAE-x-HA 涂层的透镜在显微镜检查下显示出没有苏丹黑着色、没有碎片附着且没有裂纹。其上具有 PAA-x-PAE-x-CMC 涂层的透镜具有 30 ± 3 度的平均接触角, 而其上具有 PAA-x-PAE-x-HA 涂层的透镜具有 20 ± 3 度的平均接触角。

[0208] 实施例 12

[0209] IPC 溶液制备. 反应混合物通过将 2.86 重量 % 平均 MW2000 的甲氧基-聚(甘油)-硫醇 (产品号 MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.) 连同 2 重量 %PAE (Kymene) 溶于 PBS 中而制备并将最终 pH 调整至 7.5。将溶液在 45°C 下热处理约 4 小时, 通过与 PAE 中的氮杂环丁烷胺基团反应而形成含有化学接枝于聚合物上的 MPEG-SH-2000 基团的可热交联亲水性聚合物材料。在热处理以后, 将溶液用含有 0.25% 柠檬酸钠的 PBS 稀释 10 倍, 将 pH 调整至 7.2~7.4, 然后使用 0.22 μ m 聚醚砜 (PES) 膜过滤器过滤。最终 IPC 盐水含有 0.286 重量 % 亲水性聚合物材料 (由约 59 重量 %MPEG-SH-2000 链和约 41 重量 %PAE 链组成) 和 0.25% 柠檬酸钠。PBS 通过将 0.74%NaCl、0.053%NaH₂PO₄·H₂O 和 0.353%Na₂HPO₄·2H₂O 溶于水而制备。

[0210] 其上具有交联涂层的透镜，将来自实施例 11 的 PAA 涂覆透镜封装在聚丙烯透镜包装壳中的以上 IPC 盐水中，然后在约 121℃ 下压热处理约 30 分钟，在透镜上形成交联涂层。

[0211] 在摩擦透镜以后，最终透镜显示出没有碎片附着、没有裂纹线。透镜在手指摩擦试验中与对照 PAA 涂覆透镜相比是非常光滑的。

[0212] 进行一系列实验以研究条件（反应时间和 mPEG-SH2000 的溶液浓度（以恒定的 PAE 浓度 2%））对所得涂有 IPC 盐水的透镜的表面性能的影响。结果显示于表 3 中。

[0213] 表 3

[0214]

[mPEG-SH2000] ¹ (重量%)	45℃下的反应 时间@ (小时)	D.A.	裂纹	润滑性		WCA
				试验 1	试验 2	
2.86	0	0,2	0,2; 2, NA	3	3	17
2.86	0.5	0,0	0,2; 0,2	2-3	2	21
2.86	2	0,0	0,0; 0,0	2	2	20
2.86	4	0,0	0,0; 0,0	1-2	1	37
0.5	4	0	0,2; NA	4	3-4	15
1.5	4	0	0,0; NA	3	3	20
6	4	0	0,0; NA	0-1	0	51

[0215] D. A. = 碎片附着 ;WCA= 水接触角。

[0216] 1. PAE 浓度 :2 重量 %。

[0217] 当 mPEG-SH2000 的溶液浓度提高时，透镜润滑性因此提高。认为表面的接触角提高可能是由于随着接枝密度提高，表面上的末端甲基的密度提高。在高接枝密度，相当于 0.6% 的溶液浓度下，接触角方法测量在接枝的平面基质上的聚乙二醇 (PEG) 单层上得到（参考 :Langmuir2008, 24, 10646-10653）。

[0218] 实施例 13

[0219] 进行一系列实验以研究 mPEG-SH 的分子量的影响。IPC 盐水类似于实施例 12 所述程序制备，但使用以下 mPEGSH 中的一种制备 :mPEG-SH1000、mPEG-SH2000、mPEG-SH5000 和 mPEG-SH20000。使所有盐水经受在 45℃ 下热处理 4 小时和 10 倍稀释。结果和反应条件显示于表 4 中。

[0220] 表 4

mPEG-SH		D.A.	裂纹	润滑性		WCA
M.W.(道尔顿)	浓度(%)*			试验 1	试验 2	
1000	1.5	无	无	2	1	21
1000	2.86	无	无	1	1	27
2000	1.5	无	无	2	2	28
2000	2.86	无	无	0-1	0	21
5000	1.5	无	无	2	2	18
5000	2.86	无	无	0-1	0-1	26
20000	1.5	无	无	3	2	21
20000	2.86	无	无	2	1	21

[0221]

[0222] D. A. = 碎片附着; WCA = 水接触角。* 在热预处理和 10 倍稀释以前其中具有 2%PAE 的 IPC 盐水中 MPEG-SH 的初始浓度。

[0223] 实施例 14

[0224] 反应混合物通过将 2.5% 平均 MW2000 的甲氧基-聚(甘醇)-硫醇(产品号 MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.)、10%PAE(Kymene) 溶于 PBS 和 0.25% 柠檬酸钠二水合物中而制备。然后将该最终溶液的 pH 调整至 7.5, 以及通过将氮气鼓泡通过容器而除气 2 小时以使硫醇氧化最小化。稍后将该溶液在 45°C 下热处理约 6 小时, 通过与 PAE 中的氮杂环丁烷胺基团反应而形成含有化学接枝在聚合物上的 MPEG-SH-2000 基团的可热交联亲水性聚合物材料。在热处理以后, 将溶液使用含有 0.25% 柠檬酸钠的 PBS 稀释 50 倍, 将 pH 调整至 7.2~7.4, 然后使用 0.22 μ m 聚醚砜(PES)膜过滤器过滤。最终 IPC 盐水含有约 0.30 重量% 聚合物材料(由约 17 重量%MPEG-SH-2000 和约 83 重量%PAE 组成)和 0.25% 柠檬酸钠二水合物。

[0225] 将来自实施例 11 的 PAA 涂覆透镜封装在聚丙烯透镜包装壳中的以上 IPC 盐水中, 然后在约 121°C 下压热处理约 30 分钟, 在透镜上形成交联涂层。

[0226] 在摩擦透镜以后, 最终透镜显示没有碎片附着、没有裂纹线。试验透镜在手指摩擦试验中与对照 PAA 涂覆透镜相比是非常光滑的。

[0227] 实施例 15

[0228] 反应混合物通过将 3.62% 平均 MW550 的甲氧基-聚(甘醇)-胺(产品号 MPEG-NH2-550, Laysan Bio Inc.) 连同 2%PAE(Kymene) 溶于 PBS 中而制备并将最终 pH 调整至 10。将溶液在 45°C 下热处理约 4 小时, 通过与 PAE 中的氮杂环丁烷胺基团反应而形成含有化学接枝在聚合物上的 MPEG-NH2-550 基团的可热交联亲水性聚合物材料。在热处理以后, 将溶液使用含有 0.25% 柠檬酸钠的 10 倍 PBS 稀释, 将 pH 调整至 7.2~7.4, 然后使用 0.22 μ m 聚醚砜(PES)膜过滤器过滤。最终 IPC 盐水含有约 0.562 重量% 聚合物材料(由 64 重量%MPEG-SH-2000 和约 36 重量%PAE 组成)和 0.25% 柠檬酸钠二水合物。PBS 通过将 0.74% 氯化钠、0.053%NaH₂PO₄·H₂O 和 0.353%Na₂HPO₄·2H₂O 溶于水中而制备。

[0229] 将来自实施例 11 的 PAA 涂覆透镜封装在聚丙烯透镜包装壳中的以上 IPC 盐水中, 然后在约 121°C 下压热处理约 30 分钟, 在透镜上形成交联涂层。

[0230] 在摩擦透镜以后最终透镜显示没有碎片附着且没有裂纹线。

[0231] 实施例 16

[0232] 直接使用泊洛沙姆(Poloxamer)108(试样)和 nelfilcon A(CIBA VISION)。Nelfilcon A 为通过在环状缩醛形成反应条件下将聚乙烯醇(例如来自 Nippon Gohsei 的 Gohsenol KL-03 等)用 N-(2,2-二甲氧基乙基)丙烯酰胺改性而得到的可聚合聚乙烯醇(Bühler 等人, CHIMIA, 53(1999), 269-274, 通过引用将其全部内容并入本文中)。nelfilcon A 中的约 2.5% 乙烯醇单元被 N-(2,2-二甲氧基乙基)丙烯酰胺改性。

[0233] IPC 盐水通过将 0.004% 泊洛沙姆 108、0.8%nelfilcon A、0.2%PAE(Kymene, Polycup3160)、0.45%NaCl 和 1.1%Na₂HPO₄·2H₂O 溶于 DI 水中而制备。将盐水通过在约 65-70°C 下搅拌 2 小时而热预处理。在热预处理以后, 使盐水冷却至室温, 然后使用 0.2 μ m PES 过滤器过滤。

[0234] 将实施例 3 中制备的透镜放入具有 0.6mL IPC 盐水(一半的盐水在插入透镜以前

加入)的聚丙烯透镜包装壳中。然后将气泡用箔密封并在 121℃ 下压热处理约 30 分钟。

[0235] 试验透镜在摩擦纸巾以后没有显示碎片附着。透镜具有 10 秒以上的 WBUT。当在暗场显微镜下观察时,在手指间摩擦透镜以后没有看见裂纹线。透镜比来自实施例 4 的透镜光滑得多,但仍不如封装在 PBS 中的对照透镜光滑。

[0236] 实施例 17

[0237] A. 80% 烯属官能化链增长聚硅氧烷的合成

[0238] 分别将 KF-6001A(α , ω -双(2-羟基乙氧基丙基)-聚二甲基硅氧烷, Mn=2000, 来自 Shin-Etsu) 和 KF-6002A(α , ω -双(2-羟基乙氧基丙基)-聚二甲基硅氧烷, Mn=3400, 来自 Shin-Etsu) 在单颈烧瓶中在高真空下在约 60℃ 下干燥 12 小时(或整夜)。通过羟基的滴定测定 KF-6001A 和 KF-6002A 的 OH 摩尔当量,并用于计算待用于合成中的毫摩尔当量。

[0239] 将 1 升反应容器抽空整夜以除去水分,并用干氮气打破真空。将 75.00g(75meq) 干 KF6001A 装入反应器中,然后将 16.68g(150meq) 新蒸馏 IPDI 加入反应器中。将反应器用氮气吹扫并随着搅拌加热至 45℃,然后加入 0.30g DBTDL。将反应器密封,并保持积极氮气流。发生放热,其后使反应混合物冷却并在 55℃ 下搅拌 2 小时。在达到放热以后,将 248.00g(150meq) 干 KF6002A 加入 55℃ 下的反应器中,然后加入 100 μ L DBTDL。将反应器搅拌 4 小时。停止加热,并使反应器冷却整夜。停止氮气鼓泡,并随着温和搅拌使反应器对大气开放 30 分钟。形成具有 3 个聚硅氧烷链段的羟基封端链增长聚硅氧烷, HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH(或 HO-CE-PDMS-OH)。

[0240] 对于 80% 烯属官能化聚硅氧烷,将 18.64g(120meq) IEM 连同 100 μ L DBTDL 加入反应器中。将反应器搅拌 24 小时,然后将产物(80%IEM-封端 CE-PDMS)倒出并冷冻储存。

[0241] B. 非 UV 吸收两性支化聚硅氧烷预聚物的合成

[0242] 将 1-L 夹套反应器装配 500-mL 添加漏斗、顶入式搅拌器、具有氮气/真空入口转接器的回流冷凝器、温度计和取样适配器。将反应器中装入 45.6g 以上制备的 80%IEM 封端 CE-PDMS 并密封。将 0.65g 甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、25.80g DMA、27.80g(三(三甲基甲硅烷基))-甲硅烷氧基丙基)甲基丙烯酸酯(TRIS)在 279g 乙酸乙酯中的溶液装入添加漏斗中。将反应器在 <1 毫巴下在 RT 下用高真空泵除气 30 分钟。将单体溶液在 100 毫巴和 RT 下除气 10 分钟三个周期,在除气周期之间用氮气打破真空。然后将单体溶液装入反应器中,然后将反应混合物搅拌并加热至 67℃。当加热时,将溶于 39g 乙酸乙酯中的 1.50g 巯基乙醇(链转移剂,CTA)和 0.26g 偶氮异丁腈的溶液装入添加漏斗中并在 100 毫巴、RT 下脱氧 10 分钟三次。当反应器温度达到 67℃ 时,将引发剂/CTA 溶液加入反应器中的 PDMS/单体溶液中。使反应进行 8 小时,然后停止加热并在 15 分钟内使反应器温度达到室温。

[0243] 然后将所得反应混合物虹吸到具有气密盖的干单颈烧瓶中,并随 0.21g DBTDL 加入 4.452g IEM。将混合物在室温下搅拌 24 小时,形成非 UV 吸收两性支化聚硅氧烷预聚物。向该混合物溶液,加入 100 μ L 羟基-四亚甲基胡椒基氧基的乙酸乙酯(2g/20mL)溶液。然后在 30℃ 下使用旋转式蒸发器将溶液浓缩至 200g($\sim$ 50%)并通过 1 μ m 孔径大小滤纸过滤。在将溶剂换成 1-丙醇以后,将溶液进一步浓缩至所需浓度。

[0244] C. UV 吸收两性支化聚硅氧烷预聚物的合成

[0245] 将 1-L 夹套反应器装配 500-mL 添加漏斗、顶入式搅拌器、具有氮气/真空入口转接器的回流冷凝器、温度计和取样适配器。然后将反应器中装入 45.98g 以上制备的

80%IEM-封端 CE-PDMS 并将反应器密封。将 0.512gHEMA、25.354g DMA、1.38g Norbloc 甲基丙烯酸酯、26.034g TRIS 在 263g 乙酸乙酯中的溶液装入添加漏斗中。将反应器在 <1 毫巴下在 RT 下用高真空泵除气 30 分钟。将单体溶液在 100 毫巴和 RT 除气 10 分钟三个周期，在除气周期之间用氮气打破真空。然后将单体溶液装入反应器中，然后将反应混合物搅拌并加热至 67℃。当加热时，将溶于 38g 乙酸乙酯中的 1.480g 巯基乙醇（链转移剂，CTA）和 0.260g 偶氮异丁腈的溶液装入添加漏斗中并在 100 毫巴、室温下脱氧 10 分钟三次。当反应器温度达到 67℃时，将引发剂 /CTA 溶液加入反应器中的 PDMS/ 单体溶液中。使反应进行 8 小时，然后停止加热并在 15 分钟内使反应器温度达到室温。

[0246] 然后将所得反应混合物虹吸到具有气密盖的干单颈烧瓶中，并随 0.15gDBTDL 加入 3.841g 丙烯酸异氰酸根合乙酯。将混合物在室温下搅拌 24 小时，形成 UV 吸收两性支化聚硅氧烷预聚物。向该混合物溶液中，加入 100 μ L 羟基 - 四亚甲基胡椒氧基的乙酸乙酯 (2g/20mL) 溶液。然后在 30℃下使用旋转式蒸发器将溶液浓缩至 200g (~ 50%) 并通过 1 μ m 孔径大小滤纸过滤。

[0247] D-1 :具有非 UV 吸收聚硅氧烷预聚物的透镜配制剂

[0248] 在 100mL 琥珀烧瓶中，加入 4.31g 的在实施例 C-2 中制备的合成大分子单体溶液（在 1- 丙醇中 82.39%）。在 20mL 小瓶中，将 0.081g TP0 和 0.045gDMPC 溶于 10g1- 丙醇中，然后转移至大分子单体溶液中。在 30℃下使用旋转式蒸发器将混合物浓缩至 5.64g 以后，加入 0.36g DMA，并将配制剂在室温下均化。得到 6g 清澈透镜配制剂 D-1。

[0249] D-2 :具有 UV 吸收聚硅氧烷预聚物 (4%DMA) 的透镜配制剂

[0250] 在 100mL 琥珀烧瓶中，加入 24.250g 的在实施例 D-2 中制备的大分子单体溶液（在乙酸乙酯中 43.92%）。在 50mL 小瓶中，将 0.15g TP0 和 0.75gDMPC 溶于 20g1- 丙醇中，然后转移至大分子单体溶液中。在 30℃下使用旋转式蒸发器除去 20g 溶剂，其后加入 20g1- 丙醇。在两个周期以后，将混合物浓缩至 14.40g。将 0.6g DMA 加入该混合物中，并将配制剂在室温下均化。得到 15g 清澈透镜配制剂 D-2。

[0251] D-3 :具有 UV 吸收聚硅氧烷预聚物 (2%DMA/2%HEA) 的透镜配制剂

[0252] 在 100mL 琥珀烧瓶中，加入 24.250g 的在实施例 D-2 中制备的大分子单体溶液（在乙酸乙酯中 43.92%）。在 50mL 小瓶中，将 0.15g TP0 和 0.75gDMPC 溶于 20g1- 丙醇中，然后转移至大分子单体溶液中。在 30℃下使用旋转式蒸发器除去 20g 溶剂，其后加入 20g1- 丙醇。在两个周期以后，将混合物浓缩至 14.40g。将 0.3g DMA 和 0.3g HEA 加入该混合物中，并将配制剂在室温下均化。得到 15g 清澈透镜配制剂 D-3。

[0253] 实施例 18

[0254] 实施例 E :改性 PAE 涂层聚合物的共价附着

[0255] 含有胺基团的单体 :N-(3- 氨基丙基) 甲基丙烯酰胺氢氯化物 (APMAA-HCl) 或 N-(2- 氨基乙基) 甲基丙烯酰胺氢氯化物 (AEMAA-HCl) 购自 Polysciences 并直接使用。聚 (酰胺胺表氯醇) (PAE) 作为水溶液由 Ashland 得到并直接使用。来自 Polysciences 的聚 (丙烯酰胺 -co- 丙烯酸) (聚 (AAM-co-AA) (90/10)、来自 Laysan Bio 的 mPEG-SH 和来自 NOF 的聚 (MPC-co-AeMA) (即甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱 (MPC) 与甲基丙烯酸氨基乙酯 (AeMA) 的共聚物) 直接使用。

[0256] 将 APMAA-HCl 单体溶于甲醇中并加入透镜配制剂 D-1、D-2 和 D-3 (实施例 17 中制

备)中以实现 1 重量 % 浓度。

[0257] 反应性包装盐水通过将表 5 所列组分连同合适的缓冲剂盐溶于 DI 水中而制备。在热预处理以后,使盐水冷却至室温,然后使用 0.2 μm PES 过滤器过滤。

[0258] 表 5

[0259]

包装盐水试样	1	2	3	4	5
pH	7.4	7.4	7.4	8	8
PAE	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
聚(AAm-co-AA)(90/10)	0.07%	0.2%	--	--	--
mPEG-SH, Mw=2000	--	--	0.3%	--	--
mPEG-SH, Mw=10000	--	--	--	0.2%	--
聚(MPC-Co-AeMA)(90/10)	--	--	--	--	0.2%
预反应条件	70°C, 4 小时	70°C, 4 小时	45°C, 4 小时	45°C, 4 小时	65°C, 2 小时

[0260] 将实施例 17 中制备的透镜配制剂 D-1、D-2 和 D3 通过加入 APMAA-HCl 单体 (APMAA-HCl 在甲醇中的储液) 而改性。将 DSM 透镜用 330nm 滤光器在 16mW/cm² 下固化,同时将 LS 透镜用 380nm 滤光器在 4.6mW/cm² 下固化。

[0261] DSM 透镜. 将聚丙烯透镜模具的阴模部分用约 75 μl 如上制备的透镜配制剂填充,并将模具用聚丙烯透镜模具的阳模部分 (基线模具) 封闭。接触透镜通过用 UV 辐射源 (具有 330nm 截止滤光器、强度为约 16mW/cm² 的 Hamamatsu 灯) 将封闭的模具固化约 5 分钟而得到。

[0262] LS 透镜. LS 透镜通过在类似于美国专利 Nos. 7, 384, 590 的图 1-6 和 7, 387, 759 (图 1-6) 所示模具的可重复使用模具中由如上制备的透镜配制剂铸造模塑而制备。模具包含由石英 (或 CaF₂) 构成的阴半模和由玻璃 (或 PMMA) 构成的阳半模。UV 辐射源为具有 380nm 截止滤光器、强度为约 4.6mW/cm² 的 Hamamatsu 灯。将模具中的透镜配制剂用 UV 辐射照射约 30 秒。

[0263] 将用 APMAA-HCl 改性的透镜配制剂 D-1 根据上述 DSM 和 LS 方法固化,同时将透镜配制剂 D-2 或 D-3 根据上述 LS 方法固化。

[0264] 将模塑的透镜用甲乙酮萃取,水合并封装在表 5 中所述一种盐水中。将透镜放入具有 0.6mL IPC 盐水 (一半的盐水在插入透镜以前加入) 的聚丙烯透镜包装壳中。然后将气泡用箔密封并在 121°C 下压热处理 30 分钟。

[0265] 透镜表面的评估显示所有试验透镜不具有碎片附着。当在暗场显微镜下观察时,在手指间摩擦透镜以后没有看见裂纹线。

[0266] 测量透镜表面润湿性 (WBUT)、润滑性和接触角,结果汇总于表 6 中。除非另外说明,透镜根据 DSM 方法制备。润滑性相对于 0-4 的定性标度评定,其中较低的数表示较大的润滑性。通常,在应用包装内涂层以后,透镜表面性能稍微改进。

[0267] 表 6

[0268]

用于制备透镜的透镜配制剂	盐水 ¹	WBUT(秒)	润滑性	接触角[°]
作为对照的 D1(不含 APMAA)	1	0	4-5	114
	3	0	4	119
D1w/1% APMAA	1	10	0-1	104
	3	2	0-1	99
作为对照的 D2(不含 APMAA)	1	0	4-5	115
	3	0	3	107
	4	0 ²	3-4 ²	116 ²
D2w/1% APMAA	1	5	2-3	90
	3	6	1	95
	4	5-10 ²	3 ²	106 ²
作为对照的 D3(不含 APMAA)	1	1 ²	3-4 ²	105 ²
	2	5 ²	3-4 ²	94 ²
	3	0 ²	3 ²	112 ²

[0269]

	4	12 ²	3 ²	36 ²
	5	4 ²	3 ²	102 ²
D3w/1% APMAA	1	0 ²	4 ²	103 ²
	2	9 ²	3-4 ²	97 ²
	3	14 ²	2-3 ²	91 ²
	4	15 ²	3 ²	54 ²
	5	13 ²	2 ²	69 ²

[0270] 1. 数字为表 5 所示包装盐水编号。

[0271] 2. LS 透镜

[0272] 实施例 19

[0273] 透镜使用其中加入 APMAA 单体至 1% 的浓度的透镜配制剂 D-2(实施例 17) 制造。LS 透镜通过在类似于美国专利 Nos. 7, 384, 590 的图 1-6 和 7, 387, 759(图 1-6) 所示模具的可重复使用模具中由如上制备的透镜配制剂铸造模塑而制备。模具包含由玻璃构成的阴半模和由石英构成的阳半模。UV 辐射源为具有 380nm 截止滤光器、强度为约 4.6mW/cm² 的 Hamamatsu 灯。将模具中的透镜配制剂用 UV 辐射照射约 30 秒。

[0274] 将铸造模塑的透镜用甲乙酮 (MEK) 萃取,用水冲洗,通过将透镜浸入 PAA 的丙醇溶液 (0.0044 重量 %,用甲酸酸化至约 pH2.5) 中而用聚丙烯酸 (PAA) 涂覆,并在水中水合。

[0275] IPC 盐水根据实施例 9 所述组成以在约 60℃下 8 小时的预反应条件制备。将透镜放入具有 0.6mL IPC 盐水(一半的盐水在插入透镜以前加入)的聚丙烯透镜包装壳中。然后将气泡用箔密封并在 121℃下压热处理 30 分钟。

[0276] 透镜表面的评估显示所有试验透镜不具有碎片附着。当在暗场显微镜下观察时,在手指之间摩擦透镜以后没有看见裂纹线。透镜表面润湿性 (WBUT) 为大于 10 秒,润滑性评定为“1”,且接触角为约 20°。

[0277] 实施例 20

[0278] 透镜配制剂的制备

[0279] 透镜配制剂通过将组分溶于 1-丙醇中以具有如下组成而制备:约 32 重量 % 的实

施例 2 中制备的 CE-PDMS 大分子单体、约 21 重量 % 的 TRIS-Am、约 23 重量 % 的 DMA、约 0.6 重量 % 的 L-PEG、约 1 重量 % 的 DC1173、约 0.1 重量 % 的 visitint (在 TRIS 中 5% 酞菁铜蓝颜料分散体)、约 0.8 重量 % 的 DMPC、约 200ppm H-tempo 和约 22 重量 % 的 1-丙醇。

[0280] 透镜的制备. 透镜通过在类似于美国专利 Nos. 7, 384, 590 的图 1-6 和 7, 387, 759 (图 1-6) 所示模具的可重复使用模具 (石英阴半模和玻璃阳半模) 中由以上制备的透镜配制剂铸造模塑而制备。将模具中的透镜配制剂用 UV 辐射 ($13.0\text{mW}/\text{cm}^2$) 照射约 24 秒。

[0281] PAA 涂渍溶液. PAA 涂渍溶液通过将一定量的 PAA (M. W. :450kDa, 来自 Lubrizol) 溶于给定体积的 1-丙醇中以具有约 0.36-0.44 重量 % 的浓度而制备并将 pH 用甲酸调整至约 1.7-2.3。

[0282] PAA 涂覆透镜. 将如上铸造模塑的接触透镜通过浸入以下浴系列中而萃取并涂覆: DI 水浴 (约 56 秒); 6 个 MEK 浴 (分别约 44、56、56、56、56 和 56 秒); DI 水浴 (约 56 秒); 一个在 100%1-丙醇中的 PAA 涂渍溶液 (约 0.36-0.44 重量 %, 用甲酸酸化至约 pH1.7-2.3) 浴 (约 44 秒); 一个水/1-丙醇 50%/50% 混合物浴 (约 56 秒); 4 个 DI 水浴各自约 56 秒; 一个 PBS 浴约 56 秒, 一个 DI 水浴约 56 秒。

[0283] IPC 盐水. 聚 (AAm-co-AA) (90/10) 偏钠盐 (~90% 固体含量, 聚 (AAm-co-AA) 90/10, Mw200,000) 购自 Polysciences, Inc. 并直接使用。PAE (Kymene, 用 NMR 检验氮杂环丁烷 **翁** 含量为 0.46) 作为水溶液购自 Ashland 并直接使用。IPC 盐水通过将约 0.07%w/w 聚 (AAm-co-AA) (90/10) 和约 0.15%PAE (初始氮杂环丁烷 **翁** 毫摩尔当量为约 8.8 毫摩尔) 溶于 PBS (约 0.044w/w%NaH₂PO₄·H₂O、约 0.388w/w/%Na₂HPO₄·2H₂O、约 0.79w/w%NaCl) 中并将 pH 调整至 7.2~7.4 而制备。然后将 IPC 盐水在约 70℃ 下热预处理约 4 小时 (热预处理)。在该热预处理期间, 聚 (AAm-co-AA) 和 PAE 彼此部分交联 (即不消耗 PAE 的所有氮杂环丁烷 **翁** 基团) 以在 IPC 盐水中形成支化聚合物网络内含有氮杂环丁烷 **翁** 基团的水溶性且可热交联亲水性聚合物材料。在热预处理以后, 使用 0.22 μm 聚醚砜 [PES] 膜滤器将 IPC 盐水过滤并冷却回室温。然后将 10ppm 过氧化氢加入最终 IPC 盐水中以防止生物负荷增长并使用 0.22 μm PES 膜滤器过滤。

[0284] 交联涂层的应用. 将以上制备的其上具有 PAA-LbL 底涂层的透镜放入具有 0.6mL IPC 盐水 (一半的盐水在插入透镜以前加入) 的聚丙烯透镜包装壳 (一透镜每壳) 中。然后将气泡用箔密封并在约 121℃ 下压热处理约 30 分钟, 形成其上具有交联涂层 (PAA-x- 亲水性聚合物材料) 的 SiHy 接触透镜。

[0285] SiHy 透镜的表征. 所得其上具有交联涂层 (PAA-x- 亲水性聚合物材料) 的 SiHy 接触透镜在摩擦纸巾以后显示出没有碎片附着, 而对照透镜 (封装在 PBS 中, 即其上具有非共价附着 PAA 层的透镜) 显示出严重的碎片附着。透镜具有约 146barrer 的透氧性 (D_k 或估算本征 D_k)、约 0.76MPa 的体积弹性模量、约 32 重量 % 的水含量、约 6 的相对离子渗透率 (相对于 Alsacon 透镜)、约 34-47 度的接触角、长于 10 秒的 WBUT。当在暗场显微镜下观察时, 在摩擦试验透镜以后没有看见裂纹线。透镜在手指摩擦试验中非常光滑且等于对照透镜。

[0286] 实施例 21

[0287] 使实施例 6、14 和 20 中制备的压热处理以后透镜包装中的 SiHy 透镜和 IPC 盐水

经受以下生物相容性研究。

[0288] 体外细胞毒性评估：通过 USP 直接接触材料试验评估 SiHy 透镜。通过 USP MEM 洗提和 ISO CEN 细胞生成抑制试验评估透镜提取物，并通过改性洗提试验评估压热处理以后包装内的 IPC 盐水。评估的所有透镜和透镜提取物适当地在各试验的接受标准内且没有观察到不可接受的细胞毒性。

[0289] 体内试验：老鼠的 ISO 内吸毒性显示不存在透镜提取物对老鼠的内吸毒性的证明。兔子中的 ISO 眼睛刺激研究显示透镜提取物被认为不是对兔子眼睛组织的刺激物。兔子中的 ISO 眼睛刺激研究显示压热处理以后包装中的 IPC 盐水被认为不是对兔子眼睛组织的刺激物。以日抛性佩戴模式佩戴透镜连续 22 天对兔子模型不刺激，且用试验透镜处理的眼睛类似于用对照透镜处理的眼睛。ISO 过敏研究（包装溶液的天竺鼠最大化试验 (Guinea Pig Maximization Testing of Packaging Solutions)）显示压热处理以后的 IPC 盐水不会导致天竺鼠中任何延时皮肤接触过敏。ISO 过敏研究（透镜提取物的天竺鼠最大化试验 (Guinea Pig Maximization Testing of Lens Extracts)）显示透镜的氯化钠和芝麻油提取物不会导致天竺鼠中的延时皮肤接触过敏。

[0290] 基因毒性试验：当在细菌回复突变试验 (Ames Test) 中测试来自透镜包装的 IPC 盐水和 SiHy 透镜提取物时，发现透镜提取物和 IPC 盐水被认为是对鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 试验菌株 TA98、TA100、TA1535 和 TA1537 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) WPuvrA 而言是非诱变性的。当在哺乳动物红血球微核试验中测试 SiHy 透镜提取物时，它们不具有断裂剂活性并在老鼠骨髓微核试验中是否定的。当根据染色体畸变试验在中国仓鼠卵巢中测试来自透镜包装的 IPC 盐水时，IPC 盐水对在非活化和 S9 活化试验系统中使用 CHO 细胞引发结构和数量染色体畸变试验而言是否定的。当根据细胞基因突变试验（老鼠淋巴瘤基因突变试验）测试 SiHy 透镜提取物时，透镜提取物在老鼠淋巴瘤基因突变试验中显示是否定的。

[0291] 实施例 22

[0292] 通过用 X 射线光电子光谱 (XPS) 表征真空干燥的接触透镜而测定预成型的 SiHy 接触透镜（即不具有任何涂层且在应用 PAA 底涂层以前的 SiHy 接触透镜）、具有 PAA 涂层的 SiHy 接触透镜（即在密封并在具有 IPC 盐水的透镜包装中压热处理以前的那些透镜）和其上具有交联涂层的 SiHy 接触透镜的表面组成，其全部根据实施例 20 所述程序制备。XPS 为以约 10nm 的取样深度测量透镜的表面组成的方法。三类透镜的表面组成报告于表 7 中。

[0293] 表 7

	SiHy 透镜	表面原子组成(%)				
		C	N	O	F*	Si
[0294]	预成型(不具有涂层)	58.0	6.2	23.0	0.8	12.1
	具有 PAA 涂层	48.9	1.6	42.1	2.9	4.5
	具有交联涂层	59.1	10.8	25.4	3.2	1.4

[0295] *：氟很可能在真空干燥方法 XPS 分析期间由表面污染物检测到。

[0296] 表 7 显示当将 PAA 涂层应用于 SiHy 透镜（预成型而不具有涂层）上时，碳和氧原子组成接近 PAA (60%C 和 40%O) 的那些，且硅原子组成实质性降低（从 12.1% 到 4.5%）。当进一步将交联涂层应用于 PAA 涂层上时，表面组成由碳、氮和氧占优势，这是三种原子

组成（氢除外，因为 XPS 没有将氢计算在表面组成中）。这类结果表明具有交联涂层的 SiHy 接触透镜的最外层可能基本由亲水性聚合物材料组成，所述亲水性聚合物材料为聚(AAm-co-AA) (90/10) (60%C、22%O 和 18%N) 和 PAE 的反应产物。

[0297] 还使真空干燥的以下商业 SiHy 透镜经受 XPS 分析。那些商业 SiHy 接触透镜的表面组成报告于表 8 中。

[0298] 表 8

	表面原子组成(%)				
	C	N	O	F*	Si
N&D[®] Aqua[™]	68.4	9.1	18.6	1.5	2.4
Air Optix[®] Aqua[™]	67.7	9.9	18.2	1.9	2.4
PureVision[®]	58.2	6.9	26.0	1.1	7.9
Premio[™]	61.1	6.9	23.6	1.8	6.6
Acuvue[®] Advance[®]	61.1	4.9	24.9	0.7	8.4
Acuvue[®] Oasys[®]	61.5	5.0	24.4	0.6	8.5
TruEye[™]	63.2	4.9	24.2	0.8	7.0
Biofinity[®]	46.5	1.4	28.9	5.3	17.9
Avaira[™]	52.4	2.5	27.8	4.2	13.1

[0300] * :氟也在 Advance、Oasys 和 TruEye 透镜中检测到，很可能在真空干燥方法 XPS 分析期间来自表面污染物。

[0301] 发现本发明 SiHy 接触透镜具有表面层中约 1.4% 的标称硅氧烷含量，比不具有等离子体涂层的商业 SiHy 透镜（**Acuvue[®] Advance[®]**、**Acuvue[®] Oasys[®]**、**TruEye[™]**、**Biofinity[®]**、**Avaira[™]**）和 **PureVision[®]**（具有等离子体氧化）和 **Premio[™]**（具有未知等离子体处理）的那些低得多，甚至低于具有厚度为约 25nm 的等离子体沉积涂层的 SiHy 透镜（**N&D[®] Aqua[™]** 和 **Air Optix[®] Aqua[™]**）。该非常低的 Si% 值比得上对照试样来自 Goodfellow 的聚乙烯（LDPE，d=0.015mm；LS356526SDS；ET31111512；3004622910）的硅原子百分数。那些结果表明本发明真空干燥 SiHy 接触透镜的 XPS 分析中非常低的值可能由于制备方法，包括真空干燥方法和 XPS 分析期间引入的污染物，类似于不含氟透镜中观察到的氟含量。在本发明 SiHy 接触透镜中硅氧烷成功地被屏蔽以防暴露。

[0302] 还进行本发明 SiHy 接触透镜（根据实施例 20 所述程序制备）、商业 SiHy 接触透镜（**CLARITI[™]1Day**，**ACUVUE[®] TruEye[™]**（**narafilcon A** 和 **narafilcon B**））、来自 Goodfellow 的聚乙烯片（LDPE，d=0.015mm；LS356526SDS；ET31111512；3004622910）、**DAILIES[®]**（聚乙烯醇水凝胶透镜，即非硅氧烷水凝胶透镜）、**ACUVUE[®] Moist**（聚甲基丙烯酸羟基乙酯水凝胶透镜，即非硅氧烷水凝胶透镜）的 XPS 分析。将所有透镜真空干燥。聚乙烯片、**DAILIES[®]** 和 **ACUVUE[®] Moist** 用作对照，因为它们不含硅氧烷。试样的表面层中的硅原子组成如下：1.3±0.2（聚乙烯片）；1.7±0.9（**DAILIES[®]**）；

2.8 ± 0.9 ($\text{ACUVUE}^{\text{®}}$ Moist) ; 3.7 ± 1.2 (根据实施例 20 所述程序制备的三种 SiHy 透镜) ; 5.8 ± 1.5 (CLARITI[™]1Day) ; 7.8 ± 0.1 ($\text{ACUVUE}^{\text{®}}$ TruEye[™](narafilecon A)) ; 和 6.5 ± 0.1 ($\text{ACUVUE}^{\text{®}}$ TruEye[™](narafilecon B))。关于本发明 SiHy 接触透镜的结果与接近硅氧烷水凝胶相比更接近传统水凝胶的那些。

[0303] 实施例 23

[0304] UV 吸收两性支化共聚物的合成

[0305] 将 1-L 夹套反应器装配 500-mL 添加漏斗、顶入式搅拌器、具有氮气 / 真空入口转接器的回流冷凝器、温度计和取样适配器。将 89.95g 的实施例 17A 中制备的 80% 部分烯属官能化聚硅氧烷装入反应器中,然后在室温下在小于 1 毫巴的真空下除气约 30 分钟。将通过将 1.03g HEMA、50.73gDMA、2.76g Norbloc 甲基丙烯酸酯、52.07g TRIS 和 526.05g 乙酸乙酯混合而制备的单体溶液装入 500-mL 添加漏斗中,其后在室温下在 100 毫巴的真空下除气 10 分钟,然后用氮气再填充。将单体溶液以相同条件除气另外两个循环。然后将单体溶液装入反应器中。将反应混合物随着适当的搅拌加热至 67℃。当加热时,将由 2.96g 巯基乙醇 (链转移剂, CTA) 和 0.72g 二甲基 2,2'-偶氮双 (2-甲基丙酸酯) (V-601—引发剂) 和 76.90g 乙酸乙酯组成的溶液装入添加漏斗中,其后是与单体溶液相同的除气方法。当反应器温度达到 67℃时,还将引发剂 /CTA 溶液加入反应器中。反应在 67℃下进行 8 小时。在共聚完成以后,反应器温度冷却至室温。

[0306] UV 吸收两性支化预聚物的合成

[0307] 将以上制备的共聚物溶液通过在 0.50g DBTDL 的存在下加入 8.44gIEM (或所需摩尔当量的甲基丙烯酸 2-异氰酸根合乙酯) 而烯属官能化以形成两性支化预聚物。将混合物在密封条件下在室温下搅拌 24 小时。然后将制备的预聚物用 100ppm 羟基四亚甲基胡椒基氧基稳定,然后将溶液浓缩至 200g (~50%) 并通过 1 μ m 孔径大小滤纸过滤。在通过重复的蒸发和稀释循环将反应溶剂换成 1-丙醇以后,溶液即用于配制。固体含量借助在 80℃下在真空烘箱中除去溶剂而测量。

[0308] 透镜配制剂的制备

[0309] 制备透镜配制剂以具有如下组成:71 重量%以上制备的预聚物;4 重量%DMA;1 重量%TP0;1 重量%DMPC;1 重量%Brij52 (来自) 和 22 重量%1-PrOH。

[0310] 透镜制备

[0311] 透镜通过在类似于美国专利 Nos. 7,384,590 的图 1-6 和 7,387,759 (图 1-6) 所示模具的可重复使用模具中在 UV 辐射的空间限制下由以上制备的透镜配制剂铸造模塑而制造。模具包含由玻璃构成的阴半模和由石英构成的阳半模。UV 辐射源为具有 380nm 截止滤光器、强度为约 4.6mW/cm² 的 Hamamatsu 灯。将模具中的透镜配制剂用 UV 辐射照射约 30 秒。

[0312] 将铸造模塑的透镜用甲乙酮 (MEK) 萃取,用水冲洗,通过将透镜浸入 PAA 的丙醇溶液 (0.004 重量%,用甲酸酸化至约 pH2.0) 中而用聚丙烯酸 (PAA) 涂覆,并在水中水合。

[0313] IPC 盐水在约 60℃下 6 小时的预反应条件下由含有约 0.07%PAAm-PAA 和足以提供约 8.8 毫摩尔当量 / 升的初始氮杂环丁烷含量的 PAE (~0.15%PAE) 的组合物制备。然后将 5ppm 过氧化氢加入 IPC 盐水中以防止生物负荷增长并使用 0.22 μ m 聚醚砜 [PES] 膜滤

器过滤 IPC 盐水。将透镜放入具有 0.6mL IPC 盐水（一半的盐水在插入透镜以前加入）的聚丙烯透镜包装壳中。然后将气泡用箔密封并在 121℃ 下压热处理 30 分钟。透镜表征

[0314] 所得透镜具有如下性能： $E' \sim 0.82\text{MPa}$ ； $DK_c \sim 159.4$ （使用 lotrafilcon B 作为参比透镜，平均中心厚度为 80 μm 且本征 Dk 为 110）； $IP \sim 2.3$ ；水 % ~ 26.9 ；和 $UVA/UVB\%T \sim 4.6/0.1$ 。当在暗场显微镜下观察时，在摩擦试验透镜以后没有见到裂纹线。透镜在手指摩擦试验中非常润滑且等于对照透镜。

[0315] 实施例 24

[0316] 透镜配制剂的制备

[0317] 配制剂 I 通过将组分溶于 1-丙醇中以具有以下组成而制备：33 重量 % 的实施例 2 中制备的 CE-PDMS 大分子单体、17 重量 % 的 N-[三（三甲基甲硅烷氧基）-甲硅烷基丙基]丙烯酰胺（TRIS-Am）、24 重量 % 的 N,N-二甲基丙烯酰胺（DMA）、0.5 重量 % 的 N-（羰基-甲氧基聚乙二醇-2000）-1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺，钠盐）（L-PEG）、1.0 重量 % 的 Darocur1173（DC1173）、0.1 重量 % visitint（在三（三甲基甲硅烷氧基）甲硅烷基丙基甲基丙烯酸酯，TRIS 中的 5% 酞菁铜蓝颜料分散体）和 24.5 重量 % 1-丙醇。

[0318] 配制剂 II 通过将组分溶于 1-丙醇中以具有以下组成而制备：约 32 重量 % 的实施例 2 中制备的 CE-PDMS 大分子单体、约 21 重量 % 的 TRIS-Am、约 23 重量 % 的 DMA、约 0.6 重量 % 的 L-PEG、约 1 重量 % 的 DC1173、约 0.1 重量 % visitint（在 TRIS 中的 5% 酞菁铜蓝颜料分散体）、约 0.8 重量 % 的 DMPC、约 200ppm 的 H-tempo 和约 22 重量 % 1-丙醇。

[0319] 透镜的制备

[0320] 透镜通过在类似于美国专利 Nos. 7,384,590 的图 1-6 和 7,387,759（图 1-6）所示模具的可重复使用模具（石英阴半模和玻璃阳半模）中由以上制备的透镜配制剂铸造模塑而制备。UV 辐射源为具有 WG335+TM297 截止滤光器、强度约 $4\text{mW}/\text{cm}^2$ 的 Hamamatsu 灯。将模具中的透镜配制剂用 UV 辐射照射约 25 秒。将铸造模塑的透镜用甲乙酮（MEK）（或丙醇或异丙醇）萃取。

[0321] PAA 底涂层在 SiHy 接触透镜上的应用

[0322] 聚丙烯酸涂渍溶液（PAA-1）通过将一定量的 PAA（M.W.：450kDa，来自 Lubrizol）溶于给定体积的 1-丙醇中以具有约 0.39 重量 % 的浓度而制备并将 pH 用甲酸调整至约 2.0。

[0323] 另一 PAA 涂渍溶液（PAA-2）通过将一定量的 PAA（M.W.：450kDa，来自 Lubrizol）溶于给定体积的有机基溶剂（50/50 的 1-丙醇/ H_2O ）中以具有约 0.39 重量 % 的浓度而制备并将 pH 用甲酸调整至约 2.0。

[0324] 使以上所得 SiHy 接触透镜经受表 9 和 10 中所示一种浸渍方法。

[0325] 表 9

[0326]

浴	时间	浸渍方法					
		20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5
1	56s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
2	44s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
9	44s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
10	56s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
11	56s	H ₂ O	PrOH	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
12	44s	H ₂ O	PrOH	PrOH	PrOH	50/50	50/50
13	56s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
14	56s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
15	56s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O

[0327] PrOH 表示 100%1- 丙醇 ;PBS 表示磷酸盐缓冲盐水 ;MEK 表示甲乙酮 ;50/50 表示 50/50 的 1-PrOH/H₂O 的溶剂混合物。

[0328] 表 10

[0329]

浴	时间	浸渍方法						
		80-0	80-1	80-2	80-3	80-4	80-5	80-6
1	56 秒	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
2	44 秒	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56 秒	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56 秒	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56 秒	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56 秒	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56 秒	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56 秒	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
9	44 秒	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1
10	56 秒	PAA-1	50/50	PrOH	50/50	PrOH	PrOH	H ₂ O
11	56 秒	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	50/50	PrOH	50/50	50/50
12	44 秒	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
13	56 秒	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
14	56 秒	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
15	56 秒	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56 秒	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O

[0330] PrOH 表示 100%1- 丙醇 ;PBS 表示磷酸盐缓冲盐水 ;MEK 表示甲乙酮 ;50/50 表示 50/50 的 1-PrOH/H₂O 的溶剂混合物。

[0331] 交联亲水涂层的应用

[0332] 聚(丙烯酸酰胺-co-丙烯酸)偏钠盐,聚(AAm-co-AA)(90/10)(~90%固体含量,聚(AAm-co-AA)90/10,Mw200,000)购自Polysciences,Inc.并直接使用。PAE(Kymene,用NMR检验氮杂环丁烷~~鎗~~含量为0.46)作为水溶液购自Ashland并直接使用。包装内交联(IPC)盐水通过将约0.07%w/w聚(AAm-co-AA)(90/10)和约0.15%PAE(约8.8毫摩尔的初始氮杂环丁烷~~鎗~~毫摩尔当量)溶于磷酸盐缓冲盐水(PBS)(约0.044w/w% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、约0.388w/w% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、约0.79w/w%NaCl)中并将pH调整至7.2~7.4而制备。然后将IPC盐水在约70℃下热预处理约4小时(热预处理)。在该热预处理期间,聚(AAm-co-AA)和PAE彼此部分交联(即不消耗PAE的所有氮杂环丁烷~~鎗~~基团)以在IPC盐水中形成支化聚合物网络内含有氮杂环丁烷~~鎗~~基团的水溶性且可热交联亲水性聚合物材料。在热预处理以后,使用0.22 μm 聚醚砜[PES]膜滤器将IPC盐水过滤并冷却回室温。然后将10ppm过氧化氢加入最终IPC盐水中以防止生物负荷增长并使用0.22 μm 聚醚砜[PES]膜滤器将IPC盐水过滤。

[0333] 将以上制备的其上具有PAA底涂层的透镜放入具有0.6mL IPC盐水(一半的盐水在插入透镜以前加入)的聚丙烯透镜包装壳(一透镜每壳)中。然后将气泡用箔密封并在约121℃下压热处理约30分钟,形成其上具有交联亲水涂层的SiHy接触透镜。

[0334] SiHy透镜的表征

[0335] 所得其上具有交联亲水涂层和约0.95 μm 的中心厚度的SiHy接触透镜具有约142至约150barrer的透氧性(Dk_c 或估算的本征 Dk)、约0.72至约0.79MPa的体积弹性模量、约30至约33重量%的水含量和约6的相对离子渗透性(相对于Alsacon透镜)和约34至约47度的接触角。

[0336] 接触透镜的纳米结构表面的表征

[0337] 透射微分干涉相衬方法. 将接触透镜放在载玻片上并通过将透镜压在载玻片与玻璃盖片之间而变平。将接触透镜表面定位并通过使用具有透射微分干涉相衬风镜的Nikon ME600显微镜使用40倍物镜聚焦透镜而检查。然后评估所得TDIC图像以确定闪烁的表面图案(例如无规则和/或有序蠕虫状图案等)的存在。

[0338] 反射微分干涉相衬(RDIC)方法. 将透镜放在载玻片上并通过每~90度做出4个径切面而变平。使用压缩空气从表面上吹掉过量盐水。然后使用具有反射微分干涉相衬风镜的Nikon Optiphot-2使用10倍、20倍和50倍物镜检查透镜表面以确定接触透镜表面上闪烁表面图案的存在。每一面的代表性图像使用50倍物镜获得。然后将接触透镜翻转,除去过量盐水并以相同方式检查接触透镜的另一面。然后评估所得RDIC图像以确定闪烁的表面图案(例如无规则和/或有序蠕虫状图案等)的存在。

[0339] 暗场光学显微镜(DFLM). DFLM通常基于暗场照明,其为增强观察试样的对比度的方法。该技术由观察者视场外部或被封锁的光源组成以便以相对于标准透射光的角照亮试样。由于来自光源的非扩散光没有被物镜聚集,它不是图像的一部分且图像的背景显现出为暗的。由于光源以一定角度照亮试样,试样图像中观察到的光是试样向观察者散射的,然后在来自试样的该散射光与图像的暗背景之间产生对比度。该对比机制使得暗照明尤其用于观察散射现象如朦胧。

[0340] DFLM用于如下评估接触透镜的混浊度。认为由于暗场设置涉及散射光,暗场数据

可提供混浊度的最坏情况估计。在 8-bit 灰度等级数字图像中,各图像像素设计为 0-255 的灰度等级强度 (GSI) 值。0 表示完全黑的像素,255 表示完全白的像素。图像中捕获的散射光的提高可产生具有较高 GSI 值的像素。该 GSI 值然后可用作一种机制以量化暗场图像中观察到的散射光的量。混浊度通过将感兴趣区 (AOI) (例如整个透镜或透镜的透镜状区或光学区) 中所有像素的 GSI 值平均而表示。实验装置由显微镜或等价光学器件、所附数字照相机和与环光和可变强度光源一致的暗场组成。设置 / 排列光学器件使得待观察的接触透镜全部填充视场 (通常 $\sim 15\text{mm} \times 20\text{mm}$ 视场)。照明设置为适于观察相关试样中的所需变化的水平。对各组试样使用如本领域技术人员已知的密度 / 光散射标准调整 / 标定光强度至相同水平。例如,标准由两个重叠的塑料盖片 (相同和轻微或适当地除去光泽) 组成。这种标准由具有三种不同的平均 GSI 的面积组成,其包括两个具有中间灰度级的面积和饱和白 (边缘)。黑色面积表示空暗场。黑和饱和白面积可用于检验照相机的收益和偏移 (对比度和亮度) 设置。中间灰度级可提供三个点以检验照相机的线性响应。调整光强度使得空暗场的平均 GSI 达到 0,且标准的数字图像中的指定 AOI 的在 $\pm 5\text{GSI}$ 单位内每次相同。在光强度标定以后,将接触透镜浸入石英培养皿或放在 DFLM 台上的具有类似透明度的皿中的 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 过滤磷酸盐缓冲盐水中。然后如使用标定的照明观察获得透镜的 8-bit 灰度等级数字图像,并测定含有透镜的一部分图像内指定 AOI 的平均 GSI。这就接触透镜试样组而言重复。光强度标定经试验过程定期地重新评估以确保一致性。DFLM 检查下的混浊度水平指 DFLM 混浊度 $\frac{\text{GSI}}{255} \times 100\%$ 。

[0341] 测定其 PAA 底涂层根据浸渍方法 20-0 和 80-0 得到的 SiHy 接触透镜具有约 73% 的平均 DFLM 混浊度并显示出可通过根据如上所述 RDIC 或 TDIC 方法检查水合状态下的接触透镜而视觉观察到的闪烁表面图案 (无规则蠕虫状图案)。但是,闪烁表面图案实际上对接触透镜的透光性不具有不利影响。

[0342] 测定其 PAA 底涂层根据浸渍方法 20-1 至 20-4 中任一种得到的 SiHy 接触透镜具有约 26% 的低平均 DFLM 混浊度 (可能由于 visitint 颜料颗粒的存在) 并在如上所述 RDIC 或 TDIC 下检查时没有显示出明显的闪烁表面图案 (无规则蠕虫状图案)。

[0343] 测定其 PAA 底涂层根据浸渍方法 20-5 得到的高百分数 SiHy 接触透镜具有约 45% 的中等平均 DFLM,并在如上所述 RDIC 或 TDIC 下检查时显示出轻微明显的闪烁表面图案。但是,闪烁表面图案实际上对接触透镜的透光性不具有不利影响。

[0344] 其 PAA 底涂层根据浸渍方法 80-1、80-2、80-3、80-5 和 80-6 中任一种得到的 SiHy 接触透镜在如上所述 RDIC 或 TDIC 下检查时没有显示出明显的闪烁表面图案。但是其 PAA 底涂层根据浸渍方法 80-0 和 80-4 得到的 SiHy 接触透镜在如上所述 RDIC 或 TDIC 下检查时显示出明显的闪烁表面图案。但是,闪烁表面图案实际上对接触透镜的透光性不具有不利影响。