



(10) 授权公告号 CN 113613998 B

(45) 授权公告日 2023.04.11

(21) 申请号 202080009806.0

(22) 申请日 2020.01.28

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113613998 A

(43) 申请公布日 2021.11.05

(30) 优先权数据  
62/798,096 2019.01.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.07.19

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2020/015307 2020.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/159915 EN 2020.08.06

(73) 专利权人 鲍希与洛姆伯股份有限公司  
地址 美国纽约

(72) 发明人 A·马克 I·M·努涅斯  
V·巴尔耐克 J·M·亨特  
L·寇拉德 K·M·库比

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038  
专利代理师 陈晰

(51) Int.Cl.  
B65B 1/00 (2006.01)  
B65B 25/00 (2006.01)  
G02B 1/04 (2006.01)

审查员 郑云鹏

权利要求书3页 说明书23页

(54) 发明名称

用于隐形眼镜的包装溶液

(57) 摘要

公开了一种用于储存眼用装置的包装系统。所述包装系统包括密封容器,所述密封容器含有一个或多个浸没在水性包装溶液中的未使用的眼用装置,所述水性包装溶液包括一种或多种亲水性聚合物或共聚物,所述聚合物或共聚物包括亲水性单元并用疏水性端基和亲水性端基封端,其中所述溶液具有至少约200mOsm/kg的渗透压浓度、约6至约9的pH并被热灭菌。

1. 一种用于储存眼用装置的包装系统,包括密封容器,所述密封容器含有一个或多个浸没在水性包装溶液中的未使用的眼用装置,所述水性包装溶液包括一种或多种亲水性聚合物或共聚物,所述聚合物或共聚物包括亲水性单元,所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物具有疏水性末端端基和亲水性末端端基,其中所述水性包装溶液具有至少200mOsm/kg的渗透压浓度、6至9的pH并且被热灭菌。

2. 根据权利要求1所述的包装系统,其中所述眼用装置是隐形眼镜。

3. 根据权利要求1所述的包装系统,其中所述亲水性单元衍生自至少一种烯键式不饱和和可聚合亲水性单体。

4. 根据权利要求3所述的包装系统,其中所述至少一种烯键式不饱和和可聚合亲水性单体选自自由丙烯酰胺、乙酰胺、甲酰胺、环状内酰胺、(甲基)丙烯酸酯化醇、(甲基)丙烯酸酯化的聚(亚烷基氧基)、烯键式不饱和羧酸、亲水性碳酸乙烯酯、亲水性氨基甲酸乙烯酯、亲水性噁唑酮单体,以及它们的混合物组成的组。

5. 根据权利要求1所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物的亲水性末端端基是-OH或-CN。

6. 根据权利要求2所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物的亲水性末端端基是-OH或-CN。

7. 根据权利要求1所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物的亲水性末端端基是所述亲水性单元的末端亲水性单元。

8. 根据权利要求2所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物的亲水性末端端基是所述亲水性单元的末端亲水性单元。

9. 根据权利要求1所述的包装系统,其中所述亲水性单元包括10至3000个单元。

10. 根据权利要求2所述的包装系统,其中所述亲水性单元包括10至3000个单元。

11. 根据权利要求1所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物衍生自可逆加成断裂链转移聚合。

12. 根据权利要求2所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物衍生自可逆加成断裂链转移聚合。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的包装系统,其中所述疏水性端基选自自由直链或支链的 $C_3$ 至 $C_{18}$ 烷基基团、 $C_3$ 至 $C_{30}$ 环烷基基团、 $C_6$ 至 $C_{30}$ 芳基基团、 $C_7$ 至 $C_{30}$ 芳烷基基团、氟取代的直链或支链 $C_3$ 至 $C_{18}$ 烷基基团、氟取代的 $C_3$ 至 $C_{30}$ 环烷基基团、氟取代的 $C_6$ 至 $C_{30}$ 芳基基团、氟取代的 $C_7$ 至 $C_{30}$ 芳烷基基团、聚二甲基硅氧烷和含有机硅的单体组成的组。

14. 根据权利要求1至12中任一项所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物具有在1,500Da至75,000Da范围内的数均分子量。

15. 根据权利要求1至12中任一项所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物在所述水性包装溶液中的浓度范围为0.01%w/w至10%w/w。

16. 根据权利要求1至12中任一项所述的包装系统,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物在所述水性包装溶液中的浓度范围为0.1%w/w至5%w/w。

17. 根据权利要求1至12中任一项所述的包装系统,其中所述水性包装溶液进一步包括缓冲剂、张力调节剂、清洁剂、润湿剂、营养剂、螯合剂、增粘剂、隐形眼镜调理剂、抗氧化剂以及其混合物。

18. 根据权利要求1至12中任一项所述的包装系统,其中在密封包装后对所述包装进行热灭菌,并且所述水性包装溶液不含有有效消毒量的消毒剂或杀菌化合物。

19. 一种制备包括可储存的无菌眼用装置的包装系统的方法,所述方法包括:(a) 提供眼用装置;(b) 将所述眼用装置浸入到水性包装溶液中,所述水性包装溶液包括一种或多种亲水性聚合物或共聚物,所述亲水性聚合物或共聚物包括亲水性单元,所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物具有疏水性末端端基和亲水性末端端基,其中所述水性包装溶液具有至少200mOsm/kg的渗透压浓度和在6至9的范围内的pH;(c) 以防止所述装置被微生物污染的方式包装所述溶液和眼用装置;和(d) 将所包装的溶液和眼用装置灭菌。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述眼用装置是隐形眼镜。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中所述亲水性单元衍生自选自自由丙烯酰胺、乙酰胺、甲酰胺、环状内酰胺、(甲基)丙烯酸酯化醇、(甲基)丙烯酸酯化聚(亚烷基氧基)、烯键式不饱和羧酸、碳酸乙烯酯、氨基甲酸乙烯酯、噁唑酮单体以及其混合物组成的组的至少一种烯键式不饱和可聚合亲水性单体。

22. 根据权利要求20所述的方法,其中所述亲水性单元衍生自选自自由丙烯酰胺、乙酰胺、甲酰胺、环状内酰胺、(甲基)丙烯酸酯化醇、(甲基)丙烯酸酯化聚(亚烷基氧基)、烯键式不饱和羧酸、碳酸乙烯酯、氨基甲酸乙烯酯、噁唑酮单体以及其混合物组成的组的至少一种烯键式不饱和可聚合亲水性单体。

23. 根据权利要求19所述的方法,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物的亲水性末端端基是-OH或-CN。

24. 根据权利要求20所述的方法,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物的亲水性末端端基是-OH或-CN。

25. 根据权利要求19所述的方法,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物的亲水性末端端基是所述亲水性单元的末端亲水性单元。

26. 根据权利要求20所述的方法,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物的亲水性末端端基是所述亲水性单元的末端亲水性单元。

27. 根据权利要求19所述的方法,其中所述亲水性单元包括10至3000个单元。

28. 根据权利要求20所述的方法,其中所述亲水性单元包括10至3000个单元。

29. 根据权利要求19所述的方法,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物衍生自可逆加成断裂链转移聚合。

30. 根据权利要求20所述的方法,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物衍生自可逆加成断裂链转移聚合。

31. 根据权利要求19至30中任一项所述的方法,其中所述疏水性端基选自自由直链或支链的C<sub>3</sub>至C<sub>18</sub>烷基基团、C<sub>3</sub>至C<sub>30</sub>环烷基基团、C<sub>6</sub>至C<sub>30</sub>芳基基团、C<sub>7</sub>至C<sub>30</sub>芳烷基基团、氟取代的直链或支链C<sub>3</sub>至C<sub>18</sub>烷基基团、氟取代的C<sub>3</sub>至C<sub>30</sub>环烷基基团、氟取代的C<sub>6</sub>至C<sub>30</sub>芳基基团、氟取代的C<sub>7</sub>至C<sub>30</sub>芳烷基基团、聚二甲基硅氧烷和含有机硅的单体组成的组。

32. 根据权利要求19至30中任一项所述的方法,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物具有在1,500Da至75,000Da范围内的数均分子量。

33. 根据权利要求19至30中任一项所述的方法,其中所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物在所述水性包装溶液中的浓度范围为0.01%w/w至10%w/w。

34. 根据权利要求19至30中任一项所述的方法,其中所述水性包装溶液进一步包括缓冲剂、张力调节剂、清洁剂、润湿剂、营养剂、螯合剂、增粘剂、隐形眼镜调理剂、抗氧化剂以及其混合物。

35. 根据权利要求19至30中任一项所述的方法,其中所述水性包装溶液不含有效消毒量的消毒剂或杀菌化合物。

36. 一种水性包装溶液用于包装可储存的无菌眼用装置的用途,其中所述水性包装溶液包括一种或多种亲水性聚合物或共聚物,所述亲水性聚合物或共聚物包括亲水性单元,所述一种或多种亲水性聚合物或共聚物具有疏水性末端端基和亲水性末端端基,其中所述水性包装溶液具有至少200mOsm/kg的渗透压浓度和在6至9范围内的pH。

## 用于隐形眼镜的包装溶液

### 背景技术

[0001] 本发明总体上涉及用于眼用装置例如隐形眼镜的包装溶液。

[0002] 生物医学装置(例如由例如含硅酮材料制成的眼用镜片)已经研究了许多年。这类材料通常可以被细分为两大类,即水凝胶和非水凝胶。水凝胶可以吸收和保持平衡状态的水,而非水凝胶不吸收明显量的水。无论其含水量如何,水凝胶和非水凝胶硅酮医学装置都倾向于具有相对疏水的、不可润湿的表面,这些表面对脂质具有高亲和力。这个问题与隐形眼镜特别相关。

[0003] 本领域技术人员早已经认识到需要对这种硅酮隐形眼镜的表面进行改性,使得它们与眼睛相容。已知镜片表面的增加的亲水性改善了隐形眼镜的润湿性。这进而与隐形眼镜的提高了的佩戴舒适性有关。此外,镜片的表面可以影响镜片对沉积的敏感性,尤其是在镜片佩戴期间由泪液产生的蛋白质和脂质的沉积。积聚的沉淀物可以导致眼睛不适,或者甚至发炎。在长时间佩戴镜片的情况下(即在睡觉前不需要每天取下镜片的情况下使用的镜片),表面尤为重要,因为长时间佩戴镜片必须被设计成在长时间内具有高标准的舒适性和生物相容性。

[0004] 一种提高镜片的润湿性的方法是进行镜片的表面后处理步骤。然而,额外的步骤需要增加制造过程的成本和时间。

[0005] 泡罩包装和玻璃小瓶通常用于单独包装出售给客户的每一个软性隐形眼镜。盐水或去离子水通常用于将镜片储存在泡罩包装中,如与隐形眼镜的包装或制造相关的各种专利中所述。因为镜片材料可能会倾向于粘住自身和镜片包装,所以有时会配制用于泡罩包装的包装溶液,以减少或消除镜片折叠和粘住。

[0006] 已经说明,如果在插入之前对镜片进行彻底清洁,则泪液可以充分润湿镜片。此外,向包装溶液中添加表面活性剂的困难,包含降低货架寿命的可能性和/或在热灭菌期间的不良反应,进一步限制了表面活性剂在包装溶液中的使用,用于对镜片舒适性提供任何可能的或边际的影响的目的。只有当镜片已经被佩戴后,当蛋白质或其他沉积物已经在镜片表面上形成时,表面活性剂才被用于标准的镜片护理溶液中。

[0007] 非常期望隐形眼镜对于佩戴者尽可能舒适。隐形眼镜的制造商不断努力来提高镜片的舒适度。然而,许多佩戴隐形眼镜的人仍然会在一整天内,并且特别是在一天快结束时感到干燥或眼睛刺激。在任何时间点,未充分润湿的镜片将导致镜片佩戴者明显不适。虽然可以根据需要使用润湿液滴来减轻这种不适,但如果一开始就没有出现这种不适,那肯定是期望的。

[0008] 因此,将期望提供一种改进的用于例如隐形眼镜的眼用装置的包装系统,使得镜片在实际使用中佩戴舒适,并且允许镜片的长时间佩戴而不会刺激角膜或对角膜产生其他不利影响。

### 发明内容

[0009] 根据一个说明性实施例,提供了一种用于储存眼用装置的包装系统,其包括含有

一种或多种未使用的眼用装置的密封容器,所述眼用装置被浸入到水性包装溶液中,所述水性包装溶液包括一种或多种亲水性聚合物或共聚物,所述亲水性聚合物或共聚物包括亲水性单元并以疏水性端基和亲水性端基封端,其中所述溶液具有至少约200mOsm/kg的渗透压浓度,约6至约9的pH,并且被热灭菌。

[0010] 根据第二说明性实施例,提供了一种制备包括可储存的无菌眼用装置的包装系统的方法,所述方法包括:(a) 提供眼用装置;(b) 将所述眼用装置浸入到水性包装溶液中,所述水性包装溶液包括一种或多种亲水性聚合物或共聚物,所述亲水性聚合物或共聚物包括亲水性单元并以疏水性端基和亲水性端基封端,其中所述溶液具有至少约200mOsm/kg的渗透压浓度和在约6至约9的范围内的pH;(c) 以防止所述装置被微生物污染的方式包装所述溶液和眼用装置;和(d) 将所包装的溶液和眼用装置灭菌。

[0011] 用于本发明的包装系统的水性包装溶液含有一种或多种亲水性聚合物或共聚物,所述亲水性聚合物或共聚物包括亲水性单元并以疏水性端基和亲水性端基封端,据信所述亲水性聚合物或共聚物在眼用装置的表面上提供更均匀的涂层,从而导致镜片的改善的润滑性和/或润湿性。因此,镜片在实际使用中佩戴将更舒适,并且允许镜片的长时间佩戴而不会刺激角膜或对角膜产生其他不利影响。本文的眼用装置(例如隐形眼镜)的亲水性和/或润滑性表面大体上防止或限制泪液脂质和蛋白质在镜片上的吸附及其最终吸收到镜片中,从而保持隐形眼镜的透明度。这进而保持了它们的性能质量,从而为佩戴者提供更高水平的舒适性。

### 具体实施方式

[0012] 本公开提供了一种用于储存旨在与身体组织或体液直接接触的眼用装置的包装系统。如本文所使用的,术语“眼用装置”是指位于眼睛内或眼睛上的装置。这些镜片可以提供光学矫正、伤口护理、药物递送、诊断功能或美容增强或效果或这些性能的组合。这种装置的代表性示例包含但不限于软性隐形眼镜,例如软性水凝胶镜片;软性非水凝胶镜片等,硬性隐形眼镜,例如硬性可透过气体的镜片材料等,眼内镜片、覆盖镜片、眼睛插入物、光学插入物等。如本领域技术人员所理解的,如果镜片可以被折叠在自身上而不断裂,那么它被认为是“软性的”。在本文可以使用任何已知的用于生产包含隐形眼镜的眼用装置的材料。

[0013] 眼用装置可以是本领域已知的能够形成如上所述的眼用装置的任何材料。在一个实施例中,眼用装置包含由本身不亲水的材料形成的装置。这样的装置由本领域中已知的材料形成,并且包含例如聚硅氧烷、全氟聚醚、氟化聚(甲基)丙烯酸酯或衍生自例如其他可聚合羧酸的等效氟化聚合物、聚(甲基)丙烯酸烷基酯或衍生自其他可聚合羧酸的等效烷基酯聚合物,或氟化聚烯烃,例如氟化乙烯丙烯聚合物或四氟乙烯,优选地与二氧戊环,例如全氟-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环组合。合适的本体材料的代表性示例包含但不限于: Lotrafilcon A、Neofacon、Pasifacon、Telefocon、Silafacon、Fluorsilfocon、Paflufacon、Silafacon、Elastofilcon、Fluorofacon或Teflon AF材料,例如Teflon AF 1600或Teflon AF 2400,它们是约63mol%至约73mol%的全氟-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环和约37mol%至约27mol%的四氟乙烯,或约80mol%至约90mol%的全氟-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环和约20mol%至约10mol%的四氟乙烯的共聚物。

[0014] 在另一个实施例中,眼用装置包含由本身亲水的材料形成的装置,因为反应性基

团(例如羧基基团、氨基甲酰基基团、硫酸根基团、磺酸根基团、磷酸根基团、胺基团、铵基团或羟基基团)固有地存在于材料中,并且因此也存在于由其制造的眼用装置的表面。这样的装置由本领域中已知的材料形成,并且包含例如聚丙烯酸羟乙酯、聚甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚二甲基丙烯酰胺(DMA)、聚乙烯醇等及其共聚物,例如由选自丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、乙醇等两种或更多种单体形成。合适的本体材料的代表性示例包括但不限于Polymacon、Tefilcon、Methafilcon、Deltafilcon、Builcon、Phemfilcon、Ocufilcon、Focofilcon、Etafilcon、Hefilcon、Vifilcon、Tetrafilcon、Perfilcon、Droxifilcon、Dimefilcon、Isofilcon、Mafilcon、Nelfilcon、Atlafilcon等。其他合适的本体材料的示例包含balafilcon A、hilafilcon A、alphafilcon A、bilafilcon B等。

[0015] 在另一个实施例中,眼用装置包含由作为两亲性链段共聚物的材料形成的装置,所述两亲性链段共聚物含有通过键或桥成员连接的至少一个疏水性链段和至少一个亲水性链段。

[0016] 在本文中使用的生物相容性材料是特别有用的,所述生物相容性材料包含通常用于眼用镜片(包含隐形眼镜)的软性材料和硬性材料。一般而言,非水凝胶材料是在其平衡状态下不含水的疏水性聚合物材料。典型的非水凝胶材料包括硅酮丙烯酸类,例如由大体积硅酮单体(例如,甲基丙烯酸三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙酯,通常被称为“TRIS”单体)、甲基丙烯酸酯封端的聚(二甲基硅氧烷)预聚物或具有氟烷基侧基的硅酮(聚硅氧烷通常也被称为硅酮聚合物)形成的那些。

[0017] 水凝胶通常是一类熟知的材料,其包括含有水的处于平衡状态的水合的交联聚合物系统。因此,水凝胶是由亲水性单体制备的共聚物。在硅酮水凝胶的情况下,水凝胶共聚物通常通过聚合含有至少一种形成装置的含硅酮的单体和至少一种形成装置的亲水性单体的混合物来制备。含硅酮的单体或亲水性单体可以用作交联剂(交联剂被定义为具有多个可聚合官能团的单体),或者可以使用单独交联剂。硅酮水凝胶通常具有在约10重量%至约80重量%之间的水含量。

[0018] 有用的亲水性单体的代表性示例包含但不限于酰胺,例如N,N-二甲基丙烯酰胺和N,N-二甲基甲基丙烯酰胺;环状内酰胺,例如N-乙烯基-2-吡咯烷酮;和(甲基)丙烯酸化的聚(烯二醇),例如具有不同链长度的含有单甲基丙烯酸酯或二甲基丙烯酸酯封端的聚(二甘醇)。更进一步的示例是在美国专利号5,070,215中公开的亲水性碳酸乙烯酯或氨基甲酸乙烯酯单体,以及在美国专利号4,910,277中公开的亲水性噁唑酮单体,其公开内容通过引用并入本文。其他合适的亲水性单体对本领域技术人员来说将是明显的。例如,甲基丙烯酸2-羟乙酯(HEMA)是一种熟知的亲水性单体,它可以与上述亲水性单体混合使用。

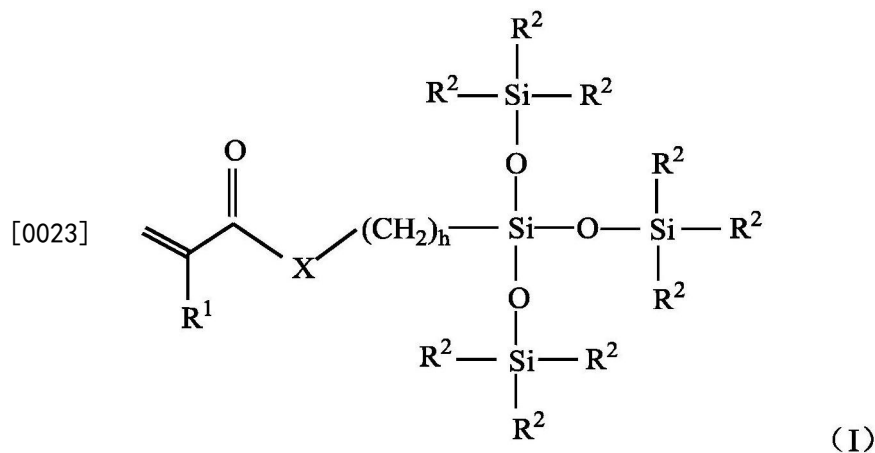
[0019] 单体混合物还可以包含第二形成装置的单体,所述单体包含可共聚基团和反应性官能团。可共聚基团优选地为烯键式不饱和基团,使得所述形成装置的单体与亲水性形成装置的单体和初始形成装置的单体混合物中的任何其他形成装置的单体共聚。此外,第二单体可以包含与共聚物的互补反应性基团反应的反应性官能团,所述反应性基团是一种或多种可聚合多元醇和一种或多种可聚合含氟单体的反应产物。换句话说,在通过使形成装置的单体混合物共聚来形成装置之后,由第二形成装置的单体提供的反应性官能团保持与

共聚物的互补反应性部分反应。

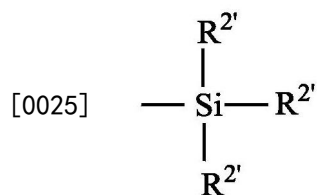
[0020] 在一个实施例中,第二形成装置的单体的反应性基团包含环氧化物基团。因此,第二形成装置的单体是那些既包含烯键式不饱和基团(其允许单体与亲水性形成装置的单体共聚)又包含环氧化物基团(不与亲水性形成装置的单体反应但保持与共聚物反应的基团是一种或多种可聚合多元醇和一种或多种可聚合含氟单体的反应产物)的单体。示例包含甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸缩水甘油酯、乙烯基碳酸缩水甘油酯、乙烯基氨基甲酸缩水甘油酯、4-乙烯基-1-环己烯-1,2-环氧化物等。

[0021] 如上所述,一类眼用装置基底材料是硅酮水凝胶。在这种情况下,初始的形成装置的单体混合物进一步包括含硅酮的单体。用于形成硅酮水凝胶的可应用的含硅酮的单体材料在本领域中是熟知的,并且许多示例在美国专利号4,136,250;4,153,641;4,740,533;5,034,461;5,070,215;5,260,000;5,310,779;和5,358,995中提供。用于本文的合适材料的具体示例包含在美国专利号5,310,779;5,387,662;5,449,729;5,512,205;5,610,252;5,616,757;5,708,094;5,710,302;5,714,557和5,908,906中公开的那些,其内容通过引用并入本文。

[0022] 适用的含硅酮的单体的代表性示例包含大体积聚硅氧烷基烷基(甲基)丙烯酸单体。大体积聚硅氧烷基烷基(甲基)丙烯酸单体的示例由式I的结构表示:



[0024] 其中X表示-O-或-NR-,其中R表示氢或C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基;每个R<sup>1</sup>独立地表示氢或甲基;每个R<sup>2</sup>独立地表示低级烷基自由基、苯基自由基或由下式表示的基团:



[0026] 其中每个R<sup>2'</sup>独立地表示低级烷基或苯基自由基;并且h是1到10。

[0027] 大体积单体的示例是甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷或甲基丙烯酸三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙基酯,有时被称为TRIS和三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙基乙烯基氨基甲酸酯,有时被称为TRIS-VC等。

[0028] 这种大体积单体可以与硅酮大分子单体共聚,硅酮大分子单体是在分子的两个或更多个末端用不饱和基团封端的聚(有机硅氧烷)。美国专利号4,153,641公开了,例如,各

种不饱和基团,例如丙烯酰氧基或甲基丙烯酰氧基基团。

[0029] 另一类代表性的含硅酮的单体包含例如含硅酮的碳酸乙烯酯或氨基甲酸乙烯酯单体,例如例如,1,3-双[4-乙氧基氧羰基氧基]丁-1-基]四甲基-二硅氧烷;3-(三甲基甲硅烷基)丙基乙烯基碳酸酯;3-(乙氧基氧羰基硫)丙基-[三(三甲基甲硅烷基)硅烷];3-[三(三甲基甲硅烷基)甲硅烷基]丙基乙烯基氨基甲酸酯;3-[三(三甲基甲硅烷基)甲硅烷基]丙基烯丙基氨基甲酸酯;3-[三(三甲基甲硅烷基)甲硅烷基]丙基乙烯基碳酸酯;叔丁基二甲基甲硅烷基氧基乙基乙烯基碳酸酯;三甲基甲硅烷基乙基乙烯基碳酸酯;三甲基甲硅烷基甲基乙烯基碳酸酯等及其混合物。

[0030] 另一类含硅单体包含聚氨酯-聚硅氧烷大分子单体(有时也被称为预聚物),其可以具有硬性-软性-硬性嵌段,如传统的氨基甲酸酯弹性体。它们可以用亲水性单体例如HEMA封端。这种硅酮氨基甲酸酯的示例被公开在各种出版物中,包含Lai,Yu-Chin,“聚氨酯-聚硅氧烷水凝胶中大体积聚硅氧烷基烷基甲基丙烯酸酯的作用(The Role of Bulky Polysiloxanylalkyl Methacrylates in Polyurethane-Polysiloxane Hydrogels)”,《应用聚合物科学杂志(Journal of Applied Polymer Science)》,第60卷,1193-1199(1996年)。PCT公开的申请号W0 96/31792公开了这种单体的示例,其公开内容通过引用以其整体并入本文。硅酮氨基甲酸酯单体的另外的示例由式II和III表示:

[0031]  $E(*D*A*D*G)_a *D*A*D*E'$ ; 或 (II)

[0032]  $E(*D*G*D*A)_a *D*A*D*E'$ ; 或 (III)

[0033] 其中:

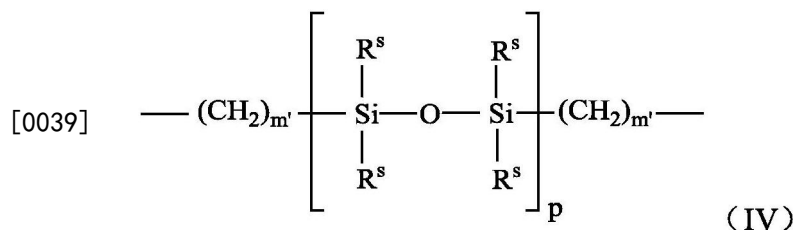
[0034] D独立地表示具有6至约30个碳原子的烷基双自由基、烷基环烷基双自由基、环烷基双自由基、芳基双自由基或烷基芳基双自由基;

[0035] G独立地表示具有1至约40个碳原子并且在主链中可以含有醚、硫或胺键的烷基双自由基、环烷基双自由基、烷基环烷基双自由基、芳基双自由基或烷基芳基双自由基;

[0036] \*表示氨基甲酸酯或脲基键;

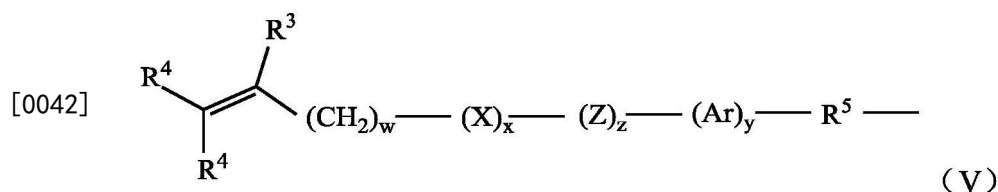
[0037] a为至少1;

[0038] A独立地表示式IV的二价聚合物自由基:



[0040] 其中每个 $R^s$ 独立地表示具有1至约10个碳原子的烷基或氟取代的烷基基团,其可以在碳原子之间含有醚键; $m'$ 为至少1;并且p是提供约400至约10,000的部分重量的数字;

[0041] E和E'各自独立地表示由式V表示的可聚合的不饱和有机自由基:



[0043] 其中:R<sup>3</sup>是氢或甲基;

[0044] R<sup>4</sup>是氢、具有1至6个碳原子的烷基自由基或-CO-Y-R<sup>6</sup>自由基,其中Y是-O-、-S-或-NH-;

[0045] R<sup>5</sup>是具有1至约10个碳原子的二价亚烷基自由基;

[0046] R<sup>6</sup>是具有1至约12个碳原子的烷基自由基;

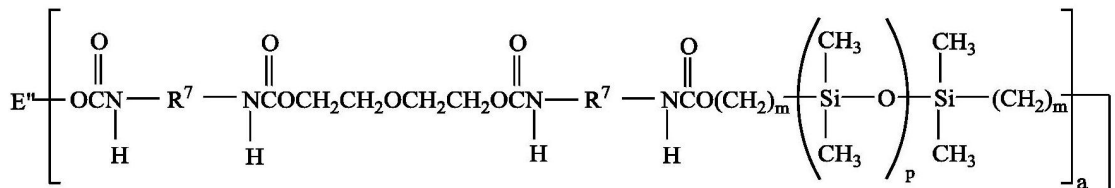
[0047] X表示-CO-或-OCO-;

[0048] Z表示-O-或-NH-;

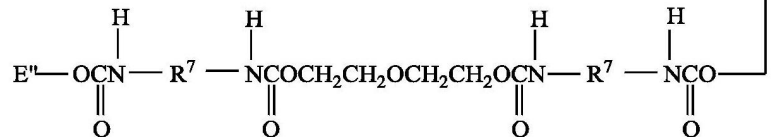
[0049] Ar表示具有约6至约30个碳原子的芳族自由基;

[0050] w为0至6;x是0或1;y是0或1;并且z是0或1。

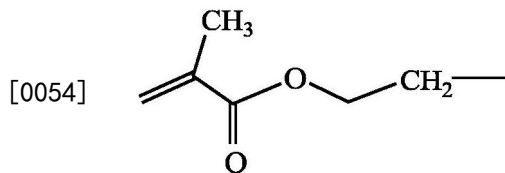
[0051] 在一个实施例中,含硅酮的氨基甲酸酯单体由式VI表示:



[0052]



[0053] 其中m为至少1,并且优选地为3或4,a为至少1,并且优选地为1,p为提供约400至约10,000的部分重量且优选地为至少约30的数字,R<sup>7</sup>为在除去异氰酸酯基团后的二异氰酸酯的双自由基,例如异佛尔酮二异氰酸酯的双自由基,并且每个E''为由下式表示的基团:



[0055] 在另一个实施例中,硅酮水凝胶材料包括(在本体中,即在共聚的单体混合物中)约5重量%至约50重量%,或约10重量%至约25重量%的一种或多种硅酮大分子单体,约5重量%至约75重量%,或约30重量%至约60重量%的一种或多种聚硅氧烷基烷基(甲基)丙烯酸单体,和约10重量%至约50重量%,或约20重量%至约40重量%的亲水性单体。一般而言,硅酮大分子单体是在分子的两个或更多个末端上带有不饱和基团的聚(有机硅氧烷)。除了上述结构式中的端基之外,美国专利号4,153,641公开了另外的不饱和基团,包含丙烯酰氧基或甲基丙烯酰氧基。含富马酸盐的材料,例如在美国专利号5,310,779;5,449,729和5,512,205中公开的那些也是根据本发明的有用基底。硅烷大分子单体可以是含硅的碳酸乙烯酯或氨基甲酸乙烯酯,或具有一个或多个硬性-软性-硬性嵌段并以亲水性单体封端的聚氨酯-聚硅氧烷。

[0056] 另一类代表性的含硅酮的单体包含氟化单体。这样的单体已经用于氟硅酮水凝胶的形成,以减少沉积物在由其制备的隐形眼镜上的累积,如在例如美国专利号4,954,587;

5,010,141和5,079,319中所公开的。此外,已发现使用具有某些氟化侧基(即-(CF<sub>2</sub>)-H)的含硅酮的单体可以改善亲水性单体单元与含硅酮的单体单元之间的相容性。参见例如美国专利号5,321,108和5,387,662。

[0057] 上述硅酮材料仅仅是示例性的,并且也可以使用能够通过用根据本发明的亲水性涂料组合物涂覆而受益并且已经在各种出版物中公开并且正在被连续开发用于隐形眼镜和其他医学装置的用作基底的其他材料。例如,生物学装置可以由至少一种阳离子单体(例如阳离子含硅酮的单体或阳离子氟化的含硅酮的单体)形成。

[0058] 用于本发明的应用的隐形眼镜可以采用各种常规技术来制造,以产生具有所需的后镜片表面和前镜片表面的成形制品。旋铸方法被公开在美国专利号3,408,429和3,660,545中;并且静态铸造方法被公开在美国专利号4,113,224、4,197,266和5,271,876中。单体混合物的固化之后可以进行机加工操作,以便提供具有所需的最终构型的隐形眼镜。作为示例,美国专利号4,555,732公开了一种工艺,其中过量的单体混合物通过在模具中旋铸而固化,以形成具有前镜片表面和相对较大厚度的成形制品。固化的旋铸制品的后表面随后被车床切削以提供具有所需厚度和后镜片表面的隐形眼镜。进一步的机加工操作可以在透镜表面的车床切削之后进行,例如边缘精加工操作。

[0059] 通常,在初始单体混合物中包含有机稀释剂,以便使由单体混合物的聚合产生的聚合产物的相分离最小化,并降低反应聚合物混合物的玻璃化转变温度,这允许更有效的固化过程,并最终产生更均匀的聚合产物。初始单体混合物和聚合产物的充分均匀性对于硅酮水凝胶特别重要,这主要是由于包含了可能倾向于与亲水性共聚单体分离的含硅酮的单体。

[0060] 合适的有机稀释剂包含例如一元醇例如C<sub>6</sub>至C<sub>10</sub>直链脂族一元醇,例如正己醇和正壬醇;二醇例如乙二醇;多元醇例如甘油;醚例如二甘醇单乙醚;酮例如甲基乙基酮;酯例如庚酸甲酯;和烃例如甲苯。优选地,有机稀释剂具有足够的挥发性,以便于在环境压力或接近环境压力下通过蒸发将其从固化的制品中除去。

[0061] 通常,稀释剂可以以单体混合物重量的约5%至约60%被包含。在一个实施例中,稀释剂可以以单体混合物重量的约10%至约50%被包含。如有必要,可以对固化的镜片进行溶剂去除,这可以通过在环境压力或在接近环境压力或在真空下蒸发来实现。可以采用升高的温度来缩短蒸发稀释剂所需的时间。

[0062] 在除去有机稀释剂后,可以对镜片进行脱模和任选的机加工操作。机加工步骤包含例如磨光或抛光镜片边缘和/或表面。通常,这种机加工过程可以在制品从模具部件释放之前或之后进行。作为示例,可以通过采用真空镊子将镜片从模具中提起来将镜片从模具中干式释放。

[0063] 如本领域技术人员将容易地理解的,眼用装置的眼用装置表面官能团可以固有地存在于装置的表面。然而,如果眼用装置含有太少的官能团或不含官能团,则装置的表面可以通过已知的技术改性,例如等离子体化学方法(参见,例如,W0 94/06485),或用基团例如-OH、-NH<sub>2</sub>或-CO<sub>2</sub>H的常规官能化。生物学装置的合适的眼用装置表面官能团包含本领域技术人员熟知的多种基团。这种官能团的代表性示例包含但不限于羟基基团、氨基基团、羧基基团、羰基基团、醛基基团、磺酸基团、磺酰氯基团、异氰酸酯基团、羧基基团、内酯基团、吡内酯基团、环氧基团和可被氨基基团或羟基基团取代的基团,例如卤素基团,或它们

的混合物。在一个实施例中,眼用装置的眼用装置表面官能团是氨基基团和/或羟基基团。

[0064] 在一个实施例中,对前述眼用装置进行氧化表面处理,例如电晕放电或等离子体氧化,随后用根据本发明的水性包装溶液处理。例如,对眼用装置例如含有亲水性聚合物例如聚(N,N-二甲基丙烯酰胺)或聚(N-乙基吡咯烷酮)的硅酮水凝胶制剂进行氧化表面处理,以在镜片的表面上至少形成硅酸盐,并且然后用根据本发明的水性包装溶液处理镜片,以得到光滑的、稳定的、高度可润湿的表面涂层。络合处理有利地在高压釜条件(灭菌条件)下进行。

[0065] 例如等离子体工艺(也被称为“辉光放电工艺”)的标准工艺在将刷共聚物结合到其表面的至少一部分之前在眼用装置上提供薄的、耐用的表面。这种等离子体工艺的示例在美国专利号4,143,949;4,312,575;和5,464,667中提供。

[0066] 尽管等离子体工艺在本领域中通常是熟知的,但下面提供了简要概述。等离子体表面处理包括使放电通过低压气体。放电可以是射频(通常为13.56MHz),尽管可以使用微波和其他频率。放电除了被处于其气体状态的原子和分子吸收外,还会产生紫外线(UV)辐射,从而产生高能电子和离子、原子(基态和激发态)、分子和自由基。因此,等离子体是处于基态和激发态的原子和分子的复杂混合物,其在放电开始后达到稳态。循环电场使这些激发的原子和分子相互碰撞,以及与腔室的壁和待处理的材料的表面碰撞。

[0067] 已经表明,在没有溅射(溅射辅助沉积)辅助的情况下,可以由高能等离子体将涂层从等离子体沉积到材料的表面上。单体可以从气相沉积并在低压气氛(约0.005至约5托,并且优选地约0.001至约1托)中使用连续或脉冲等离子体(合适地高达约1000瓦)聚合到基底上。例如,调制的等离子体可以在约100毫秒内被施加,然后被关闭。此外,已经利用液氮冷却将气相中的蒸汽冷凝到基底上,并且随后使用等离子体使这些材料与基底发生化学反应。然而,等离子体不需要使用外部冷却或加热来引起沉积。低或高瓦数(例如,约5至约1000瓦,并且优选地约20至约500瓦)等离子体甚至可以涂覆最耐化学性的基底,包括硅酮。

[0068] 在通过低能量放电引发之后,等离子体中存在的高能自由电子之间的碰撞导致离子、激发的分子和自由基的形成。这种物质一旦形成,就可以在气相中与自身以及另外的基态分子发生反应。等离子体处理可以被理解为涉及高能气体分子的能量依赖过程。为了使化学反应在镜片的表面发生,需要在电荷态和粒子能量方面的所需物质(元素或分子)。射频等离子体通常产生能量物质的分布。通常,“粒子能量”是指能量物质的所谓的玻尔兹曼式能量分布的平均值。在低密度等离子体中,电子能量分布可以通过维持等离子体的电场强度与放电压力的比率(E/p)来关联。等离子体功率密度P是瓦数、压力、气体流量等的函数,如本领域技术人员将理解的。据此通过引用并入的等离子体技术的背景信息包含以下: A.T.Bell,《电力气体现象国际会议(Proc.Intl.Conf.Phenom.Ioniz.Gases)》,“非平衡等离子体中的化学反应(Chemical Reaction in Nonequilibrium Plasmas)”,19-33(1977年);J.M.Tibbitt,R.Jensen,A.T.Bell,M.Shen,《大分子(Macromolecules)》,“等离子体聚合动力学模型(A Model for the Kinetics of Plasma Polymerization)”,3,648-653(1977年);J.M.Tibbitt,M.Shen,A.T.Bell,《高分子科学杂志-纯化学与应用化学(J.Macromol.Sci.-Chem.)》,“等离子体聚合烃的结构表征(Structural Characterization of Plasma-Polymerized Hydrocarbons)”,A10,1623-1648(1976年);C.P.Ho,H.Yasuda,《生物医学材料研究杂志(J.Biomed,Mater.Res.)》,“在硅酮隐形眼镜的

表面上施加的甲烷的等离子体聚合物的超薄涂层 (Ultrathin coating of plasma polymer of methane applied on the surface of silicone contact lenses)", 22, 919-937 (1988年); H. Kobayashi、A. T. Bell、M. Shen, 《大分子》, “饱和烃和不饱和烃的等离子体聚合 (Plasma Polymerization of Saturated and Unsaturated Hydrocarbons)", 3, 277-283 (1974年); R. Y. Chen, 美国专利号 4,143,949, 1979年3月13日, “用于在疏水性隐形眼镜上涂上亲水性涂层的工艺 (Process for Putting a Hydrophilic Coating on a Hydrophobic Contact Lens)”; 和 H. Yasuda、H. C. Marsh、M. O. Bumgarner、N. Morosoff, 《应用聚合物科学杂志 (J. of Appl. Poly. Sci.)》, “化学辉光放电中有机化合物的聚合。VI. 含有异常共聚单体的乙炔 (Polymerization of Organic Compounds in an Electroless Glow Discharge. VI. Acetylene with Unusual Co-monomers)", 19, 2845-2858 (1975年)。

[0069] 基于等离子体技术领域的这项前期工作, 可以理解改变压力和放电功率对等离子体改性的速率的影响。所述速率通常随着压力的增加而降低。因此, 随着压力增加  $E/p$  的值, 维持等离子体的电场强度与气体压力的比率降低, 并且导致平均电子能量的降低。电子能量的减少进而导致所有电子-分子碰撞过程的速率系数降低。压力增加的另外的结果是电子密度降低。假设压力保持不变, 在电子密度与功率之间应该存在线性关系。

[0070] 在实践中, 通过将隐形眼镜以其未水化状态置于辉光放电反应容器 (例如, 真空室) 内来对隐形眼镜进行表面处理。这种反应容器是市售的。镜片可以支撑在容器内的铝托盘 (其充当电极) 上, 或者用被设计成调节镜片的位置的其他支撑装置支撑。允许对镜片的两侧进行表面处理的专用支撑装置的使用在本领域中是已知的, 并且可以在本文中使用。

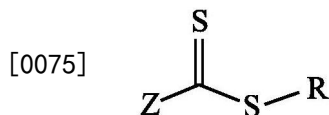
[0071] 如上所述, 镜片 (例如硅酮水凝胶连续磨损镜片) 的表面通过使用等离子体进行初始处理, 例如氧化, 以使随后的刷共聚物表面沉积对镜片更具粘附性。镜片的这种等离子体处理可以在由合适的介质组成的气氛中完成, 所述介质例如是氧化介质, 例如氧气、空气、水、过氧化物、 $O_2$  (氧气) 等或其适当的组合, 通常在约 13.56 Mhz 的放电频率下或在约 20 到约 500 瓦之间、在约 0.1 到约 1.0 托的压力下或在约 10 秒到约 10 分钟或更长时间内或在约 1 到约 10 分钟内。优选的是, 在所述步骤中使用相对“强”的等离子体, 例如, 通过百分之五 (5%) 过氧化氢溶液抽吸的环境空气。本领域技术人员将知道改善或促进用于粘合随后的刷共聚物层的粘附性的其他方法。

[0072] 接下来, 将例如镜片的眼用装置浸入到水性包装溶液中并储存在根据本发明的包装系统中。通常, 根据本发明的用于储存眼用装置的包装系统包含至少一个密封容器, 所述密封容器容纳一个或多个浸入到水性包装溶液中的未使用的眼用装置。在一个实施例中, 密封容器是气密密封的泡罩包装, 其中容纳例如隐形眼镜的眼用装置的凹井由适于剥离以便打开泡罩包装的金属或塑料片覆盖。密封容器可以是为镜片提供合理程度的保护的任何一个合适的通常为惰性的包装材料, 优选地为塑料材料, 例如聚亚烷基、PVC、聚酰胺等。

[0073] 水性包装溶液将含有一种或多种亲水性聚合物或共聚物, 所述亲水性聚合物或共聚物包括亲水性单元并以疏水性端基和亲水性端基封端, 其中所述溶液具有至少约 200 mOsm/kg 的渗透压浓度和约 6 至约 9 的 pH, 并且是热灭菌的。如本文所使用的术语“亲水性的”应被理解为指含有极性或带电荷的官能团的聚合物或共聚物, 使其成为水溶性的。一般而言, 一种或多种亲水性聚合物或共聚物 (包括亲水性单元并以疏水性端基和亲水性端基封端) 是通过 RAFT 聚合制备的, 即单体通过 RAFT 机理聚合以形成聚合物或共聚物, 例如嵌段

或无规共聚物,其中每个单元和整个聚合物的分子量可以被精确控制。因此,RAFT聚合是一种自由基聚合技术,其能够制备具有明确定义的分子结构和低多分散性的聚合物。

[0074] 适用于RAFT聚合以获得一种或多种亲水性聚合物或共聚物的RAFT药剂基于本领域普通技术人员熟知的硫代羰基硫化学。RAFT药剂可以是例如含黄原酸酯的化合物、含三硫代碳酸酯的化合物、含二硫代氨基甲酸酯的化合物或含二硫代酯的化合物,其中每种化合物含有硫代羰基硫基团。本文中可以使用的一类RAFT药剂具有以下通式:



[0076] 其中Z是取代的氧(例如黄原酸酯(-O-R))、取代的氮(例如二硫代氨基甲酸酯(-NRR))、取代的硫(例如三硫代碳酸酯(-S-R))、取代的或未取代的芳基基团(例如苯基和萘基)、取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>25</sub>不饱和的或部分或完全饱和的环(例如二硫代酯(-R))或含羧酸的基团;并且R独立地是直链或支链的、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基基团、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>环烷基基团、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>环烷基烷基基团、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>环烯基基团、取代或未取代的C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>芳基基团、取代或未取代的C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>芳烷基基团、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>酯基团;含醚或聚醚的基团;烷基基团或芳基酰胺基团;烷基基团或芳基胺基团;取代或未取代的C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>杂芳基基团;取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>杂环;取代或未取代的C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>杂环烷基基团;取代或未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>杂芳烷基基团;以及它们的组合。

[0077] 用于本文的烷基基团的代表性示例包含例如含有1至约30个碳原子,并且优选地1至约12个碳原子的碳和氢原子的直链或支链烷基链自由基,具有或不具有不饱和键,与分子的其余部分,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、亚甲基、亚乙基等,等等。

[0078] 用于本文的环烷基基团的代表性示例包含例如取代或未取代的约3至约30个碳原子且优选地3至约6个碳原子的非芳族单环或多环体系,例如例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、全氢化萘基、金刚烷基和降冰片基基团、桥连的环基团或螺双环基团,例如螺-(4,4)-壬-2-基等,任选地含有一个或多个杂原子,例如O和N等。

[0079] 用于本文的环烷基烷基基团的代表性示例包含例如取代或未取代的含有环状环的自由基,其含有约3至约30个碳原子,并且优选地3至约6个碳原子,其直接连接到烷基基团上,然后在来自烷基基团的任何碳上连接到单体的主结构上,这导致产生稳定的结构,例如例如环丙基甲基、环丁基乙基、环戊基乙基等,其中环状环可以任选地含有一个或多个杂原子,例如O和N等。

[0080] 用于本文的环烯基基团的代表性示例包含例如含有约3至约30个碳原子并且优选地3至约6个碳原子并带有至少一个碳-碳双键的取代或未取代的含环状环的自由基,例如例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基等,其中环状环可以任选地含有一个或多个杂原子,例如O和N等。

[0081] 用于本文的芳基基团的代表性示例包含例如含有约5至约30个碳原子的取代或未取代的单芳族或多芳族自由基,例如例如苯基、萘基、四氢萘基、茛基、联苯基等,任选地含有一个或多个杂原子,例如O和N等。

[0082] 用于本文的芳烷基基团的代表性示例包含例如如本文所定义的取代或未取代的

芳基基团(其直接键合到如本文所定义的烷基基团上),例如 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ 等,其中芳基基团可以任选地含有一个或多个杂原子,例如O和N等。

[0083] 用于本文的酯基团的代表性示例包含例如具有一至30个碳原子或6至28个碳原子的羧酸酯等。

[0084] 用于本文的含醚或聚醚的基团的代表性示例包含例如烷基醚、环烷基醚、环烷基烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳基烷基醚,其中烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基和芳基烷基基团如本文所定义。示例性的含醚或聚醚的基团包含例如烯化氧、聚(烯化氧)例如环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷、聚(环氧乙烷)、聚(乙二醇)、聚(环氧丙烷)、聚(环氧丁烷)及其混合物或共聚物,通式为 $-(\text{R}^2\text{OR}^3)_t$ 的醚或聚醚基团,其中 $\text{R}^2$ 是键,如本文所定义的取代或未取代的烷基、环烷基或芳基基团,并且 $\text{R}^3$ 是如本文所定义的取代或未取代的烷基、环烷基或芳基基团,并且 $t$ 是至少1,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ 和 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_z-\text{H}$ ,其中 $z$ 是1至6,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 等等。

[0085] 用于本文的烷基或芳基酰胺基团的代表性示例包含例如通式为 $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 的酰胺,其中 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 独立地是 $\text{C}_1-\text{C}_{30}$ 烃,例如, $\text{R}^4$ 可以是亚烷基基团、亚芳基基团、亚环烷基基团,并且 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 可以是如本文定义的烷基基团、芳基基团和环烷基基团等。

[0086] 用于本文的烷基或芳基胺基团的代表性示例包含,例如通式为 $-\text{R}^7\text{NR}^8\text{R}^9$ 的胺,其中 $\text{R}^7$ 是 $\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 亚烷基、亚芳基或亚环烷基,并且 $\text{R}^8$ 和 $\text{R}^9$ 独立地是 $\text{C}_1-\text{C}_{30}$ 烃,例如如本文定义的烷基基团、芳基基团或环烷基基团。

[0087] 用于本文的杂环基团的代表性示例包含例如取代或未取代的稳定的3至约30元环自由基,其含有碳原子和一至五个杂原子,例如氮、磷、氧、硫及其混合物。用于本文的合适的杂环自由基可以是单环、双环或三环系统,其可以包含稠合体系、桥接体系或螺环体系,并且杂环自由基中的氮、磷、碳、氧或硫原子可以任选地被氧化成各种氧化态。此外,氮原子可以任选地被季铵化;并且环自由基可以是部分或完全饱和的(即,杂芳族或杂芳基芳族)。这样的杂环自由基的示例包含但不限于氮杂环丁烷基、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、咪唑基、噁唑基、二氧戊环基、吡啶基、全氢氮杂卓基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻唑基、酞嗪基、吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四唑基、咪唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基、氮杂卓基、吡咯基、4-哌啶基、吡咯烷基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑基、噁唑烷基、三唑基、茛满基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑烷基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、二氧杂磷基、噁二唑基、色满基、异色满基等及其混合物。

[0088] 用于本文的杂芳基基团的代表性示例包含例如本文定义的取代或未取代的杂环自由基。杂芳基环自由基可以在导致产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接到主结构。

[0089] 用于本文的杂芳烷基基团的代表性示例包含例如直接与如本文定义的烷基基团键合的如本文定义的取代或未取代的杂芳基环自由基。杂芳基烷基自由基可以在导致产生

稳定结构的来自烷基基团的任何碳原子处连接到主结构。

[0090] 用于本文的杂环基团的代表性示例包含例如本文定义的取代或未取代的杂环自由基。杂环自由基可以在导致产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接到主结构。

[0091] 用于本文的杂环烷基基团的代表性示例包含例如直接与如本文定义的烷基基团键合的如本文定义的取代或未取代的杂环自由基。杂环烷基自由基可以在导致产生稳定结构的烷基基团中的任何碳原子处连接到主结构上。

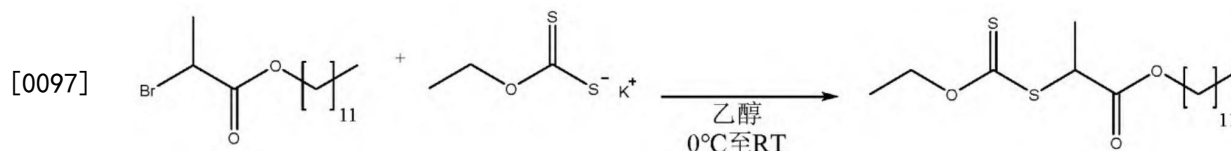
[0092] ‘取代的氧’、‘取代的氮’、‘取代的硫’、‘取代的烷基’、‘取代的亚烷基’、‘取代的环烷基’、‘取代的环烷基烷基’、‘取代的环烯基’、‘取代的芳烷基’、‘取代的芳基’、‘取代的杂环’、‘取代的杂芳环’、‘取代的杂芳烷基’、‘取代的杂环烷基环’、‘取代的环’中的取代基可以相同或不同并且包含一个或多个取代基例如氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、亚基取代的杂环烷基环、取代或未取代的杂芳烷基、取代或未取代的杂环等。

[0093] 用于本文的含羧酸的基团的代表性示例包含例如通过连接基团连接到分子的其余部分的羧酸基团,例如具有通式 $-R^{11}C(O)OH$ ,其中 $R^{11}$ 是如本文定义的键、取代或未取代的亚烷基基团、取代或未取代的亚环烷基基团、取代或未取代的环烷基亚烷基基团、取代或未取代的亚芳基或取代或未取代的芳基亚烷基基团,例如, $-CH(Ar)C(O)OH$ 、 $-C(CH_3)C(O)OH$ 等,其中羧酸基团可以连接到取代基或直接连接到亚烷基基团、亚环烷基基团、环烷基亚烷基基团、亚芳基或芳基亚烷基基团。

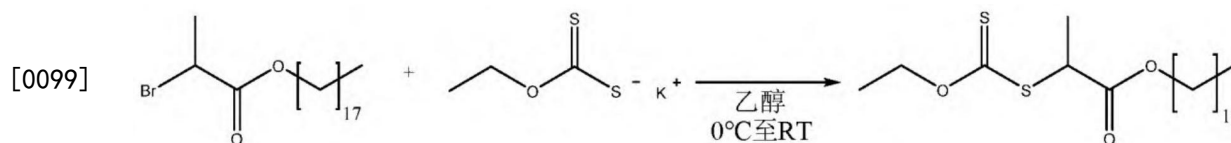
[0094] 用于本文的RAFT药剂的代表性示例包含但不限于,2-((乙氧基碳硫酰基)硫代)丙酸十二烷基酯、2-((乙氧基碳硫酰基)硫代)丙酸十八烷基酯、2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸十二烷基酯、2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸十八烷基酯、含PDMS的体系,例如乙氧基丙基聚(二甲基硅氧烷)- $\alpha$ -(*o*-乙基占吨基)丙酸酯和乙氧基丙基聚(二甲基硅氧烷)- $\alpha$ -(十二烷基三硫代羰基)丙酸酯等及其混合物。如本领域技术人员将容易地理解的,虽然上述示例性的RAFT药剂是使用容易获得的十二烷基醇和十八烷基醇制备的,但预期任何其他脂肪醇(例如,含有10个碳原子至20个碳原子的脂肪醇)。

[0095] 对用于形成RAFT药剂的有机化学没有特别限制并且在本领域技术人员的能力范围内。此外,下面的工作示例提供了指导。例如,RAFT药剂可以如下文方案I-IV中所例示的来制备。

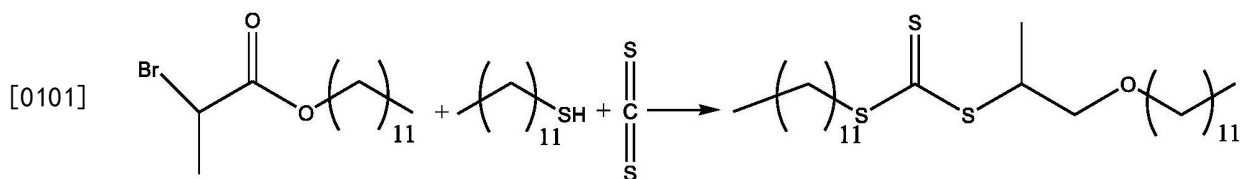
[0096] 方案I



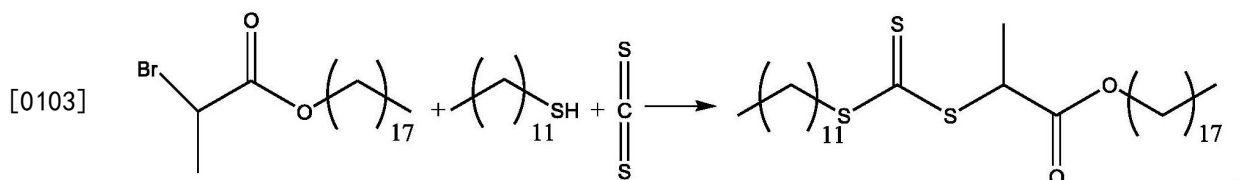
[0098] 方案II



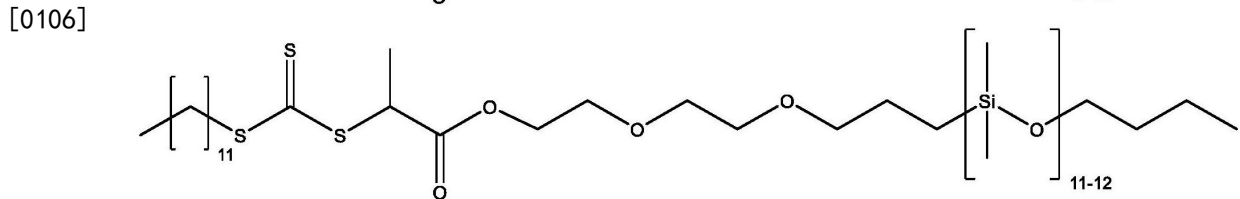
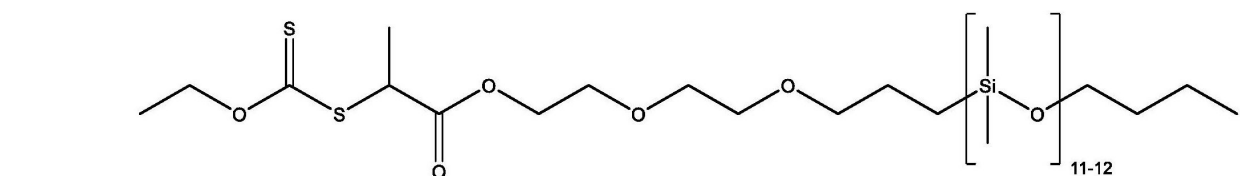
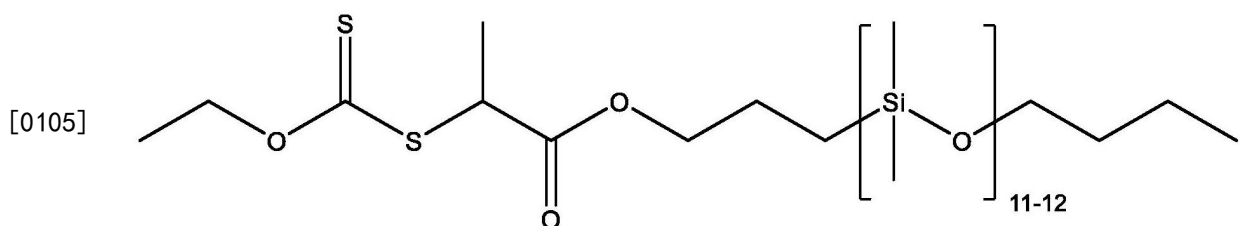
[0100] 方案III



[0102] 方案IV



[0104] 合适的疏水性端基包含例如直链或支链的C<sub>3</sub>至C<sub>18</sub>烷基基团、C<sub>3</sub>至C<sub>30</sub>环烷基基团、C<sub>6</sub>至C<sub>30</sub>芳基基团、C<sub>7</sub>至C<sub>30</sub>芳烷基基团、氟取代的直链或支链C<sub>3</sub>至C<sub>18</sub>烷基基团、氟取代的C<sub>3</sub>至C<sub>30</sub>环烷基基团、氟取代的C<sub>6</sub>至C<sub>30</sub>芳基基团、氟取代的C<sub>7</sub>至C<sub>30</sub>芳烷基基团、聚二甲基硅氧烷、含有机硅的单体等。在一个实施例中，聚二甲基硅氧烷可以包含例如2至约50个二甲基硅氧烷基重复单元。例如，含有疏水性聚二甲基硅氧烷端基的RAFT药剂可以用以下结构表示：



[0107] 如本文所使用的“含有机硅的单体”在单体、大分子单体或预聚物中含有至少一个[硅氧烷基]或至少一个[甲硅烷基-烷基-硅氧烷基]重复单元。在一个实施例中，总Si和连接的O以大于含有机硅的单体的总分子量的约5重量%或大于约30重量%的量存在于含有机硅的单体中。含有机硅的疏水性单体在本领域中是已知的，参见，例如，美国专利号4,195,030、4,208,506、4,327,203、4,355,147、7,915,323、7,994,356、8,420,711、8,827,447和9,039,174，其内容通过引用并入本文。

[0108] 在一个实施例中，含有机硅的单体可以包括由式I的结构表示的化合物：



中亲水性单元的数量可以广泛变化,例如亲水性单元的数量可以在约10至约3000的范围内。在一个实施例中,亲水性聚合物或共聚物中的亲水性单元的数量可以在约50至约100的范围内。通常,亲水性单元衍生自至少一种烯键式不饱和可聚合亲水性单体。如本文所使用的术语“烯键式不饱和可聚合的”应被理解为包含例如含(甲基)丙烯酸酯的自由基、含(甲基)丙烯酰胺的自由基、含乙烯基的自由基(例如乙烯基自由基、含碳酸乙烯酯的自由基、含氨基甲酸乙烯酯的自由基等)、含苯乙烯的自由基、含衣康酸酯的自由基、含乙烯基氧基的自由基、含富马酸酯的自由基、含马来酰亚胺的自由基、乙烯基磺酰基自由基等。在一个实施例中,至少一种烯键式不饱和可聚合亲水性单体选自自由丙烯酰胺、乙酰胺、甲酰胺、环状内酰胺、(甲基)丙烯酸酯化醇、(甲基)丙烯酸酯化聚(亚烷基氧基)、烯键式不饱和羧酸、碳酸乙烯酯、氨基甲酸乙烯酯、噁唑酮单体及其混合物组成的组。

[0120] 合适的烯键式不饱和可聚合亲水性单体包含例如丙烯酰胺,例如N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基甲基丙烯酰胺等;乙酰胺类例如N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基乙酰胺等;甲酰胺类例如N-乙烯基-N-甲基甲酰胺、N-乙烯基甲酰胺等;环状内酰胺例如N-乙烯基-2-吡咯烷酮等;(甲基)丙烯酸酯化醇,例如甲基丙烯酸2-羟乙酯、丙烯酸2-羟乙酯等;(甲基)丙烯酸酯化的聚(乙二醇)等;烯键式不饱和羧酸,例如甲基丙烯酸、丙烯酸等;低分子量醇(即具有1至6个碳原子的醇)的N-乙烯基氨基甲酸酯,例如N-乙烯基甲基氨基甲酸酯、N-乙烯基乙基氨基甲酸酯、N-乙烯基正丙基氨基甲酸酯、N-乙烯基异丙基氨基甲酸酯等;丙烯酰胺及其混合物。

[0121] 在一个实施例中,RAFT聚合可以通过形成衍生自在RAFT药剂中具有开环反应性官能团的烯键式不饱和可聚合单体的亲水性单元来进行。此类单体可以包含例如一种或多种开环反应性基团,例如吡内酯、环氧基、酸酐等。合适的具有开环反应性官能团的可聚合单体包含但不限于甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)、马来酸酐、衣康酸酐等及其混合物。衍生自具有开环反应性官能团的烯键式不饱和可聚合单体的单元可以与亲水性共聚单体共聚以在所得的无规共聚物中形成亲水性单元。可用于与单体的开环反应性官能团共聚以形成用于制备生物医学装置的无规共聚物的共聚单体的非限制性示例包含上述那些,其中二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)和/或N-乙烯基吡咯烷酮是优选的。

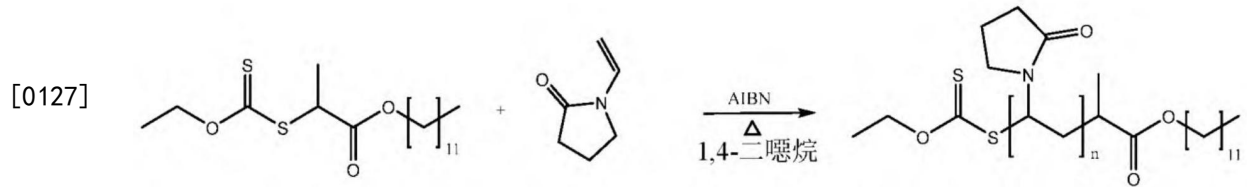
[0122] 在另一个实施例中,可以通过在RAFT药剂中形成衍生自烯键式不饱和可聚合烷氧基化聚合物的亲水性单元来进行RAFT聚合。合适的烯键式不饱和可聚合烷氧基化聚合物包含例如分子量高达例如约1000的可聚合聚乙二醇,例如具有CTFA名称PEG-200、PEG-400、PEG-600、PEG-1000的那些,以及它们的混合物。代表性示例包含PEG-200甲基丙烯酸酯、PEG-400甲基丙烯酸酯、PEG-600甲基丙烯酸酯、PEG-1000甲基丙烯酸酯等及其混合物。

[0123] 对用于形成具有亲水性单元的RAFT药剂的有机化学没有特别限制并且在本领域技术人员的能力范围内。此外,下面的工作示例提供了指导。例如,具有亲水性单元的RAFT药剂可以通过以下来获得:(1)将亲水性单体和RAFT药剂混合;(2)加入聚合引发剂;(3)以及使单体/引发剂混合物经受热源。典型的引发剂包含由过氧化乙酰、过氧化月桂酰、过氧化癸酰、过氧化辛酰、过氧化苯甲酰、过氧化新戊酸叔丁酯、过碳酸钠、过辛酸叔丁酯和偶氮二异丁腈(AIBN)说明的类型的产生自由基的聚合引发剂。所用的引发剂的水平将在单体混合物的0.01重量%至2重量%的范围内变化。如果需要,在加入自由基形成剂的情况下加热上述单体的混合物。

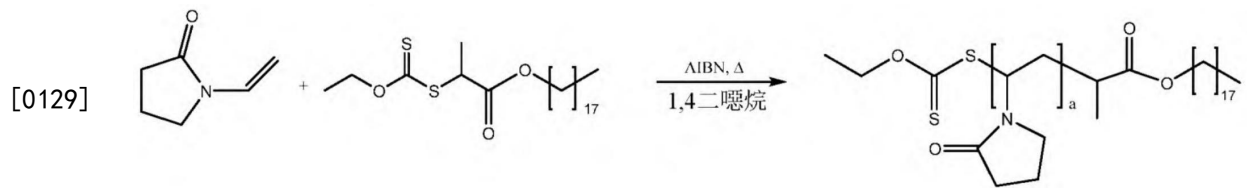
[0124] 反应可以在约40℃至约120℃的温度下进行约30分钟至约48小时的时间段。如果需要,反应可以在合适的溶剂的存在下进行。合适的溶剂原则上是所有溶解所使用的单体的溶剂,例如1,4-二噁烷、己醇、二甲基甲酰胺、丙酮、环己酮、甲苯、叔丁基甲基醚、四氢呋喃等及其混合物。

[0125] 一般而言,具有亲水性单元的RAFT药剂可以如下文方案I-IV中例示的来制备。

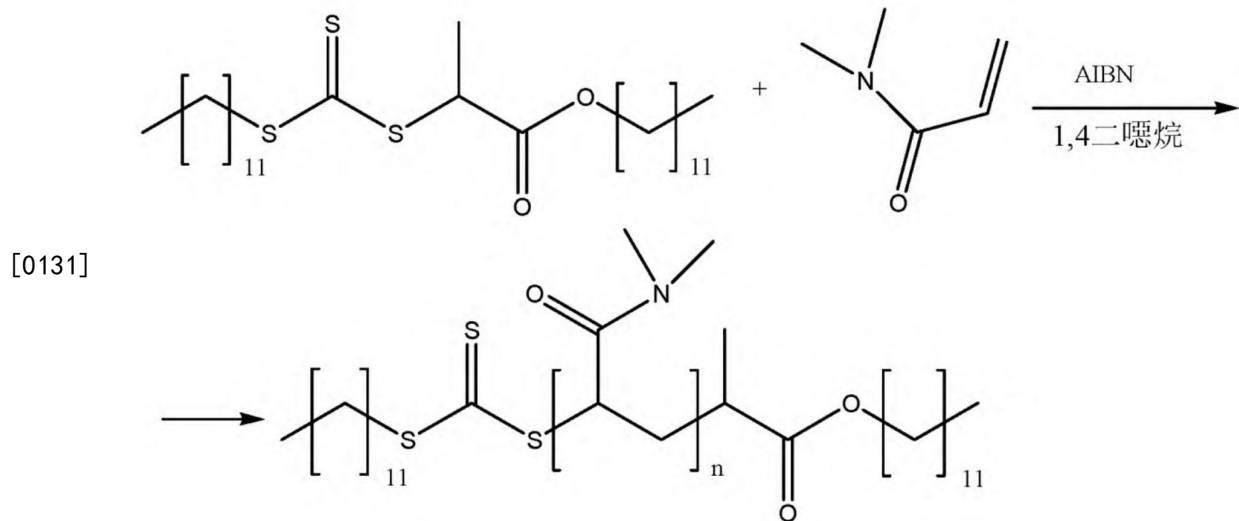
[0126] 方案I



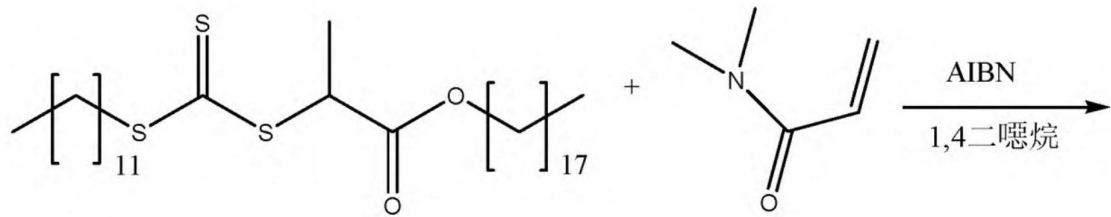
[0128] 方案II



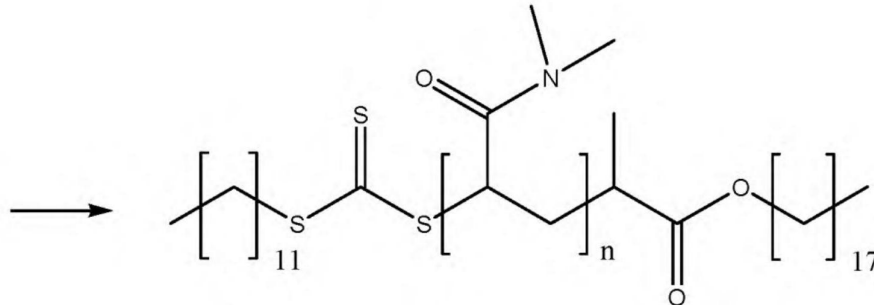
[0130] 方案III



[0132] 方案IV



[0133]



[0134] 接着,通过本领域中已知的方法去除RAFT药剂的RAFT基团,即硫代羰基硫基团,以获得包括亲水性单元并用疏水性端基和亲水性端基封端的亲水性聚合物或共聚物。例如,RAFT末端官能团的置换通过以下来进行:首先使RAFT药剂与自由基引发剂(例如AIBN)反应,并且然后用任一亲水性基团将亲水性聚合物或共聚物封端(例如通过引发剂片段的重组)(例如,以获得-CN基团或溶剂衍生的自由基,即-OH基团)或末端氢原子,例如从溶剂中提取氢原子以生成末端-H基团。

[0135] 所得的包括亲水性单元并用疏水性端基和亲水性端基封端的亲水性聚合物或共聚物可以具有在约1500Da至约75,000Da范围内的数均分子量。在一个实施例中,所得的包括亲水性单元并用疏水性端基和亲水性端基封端的亲水性聚合物或共聚物可以具有在约4000Da至约20,000Da范围内的数均分子量。

[0136] 在本发明的包装系统中用于储存眼用装置的包装溶液中使用的包括亲水性单元并用疏水性端基和亲水性端基封端的亲水性聚合物或共聚物的量是有效改善眼用装置的表面特性的量。据信,当将包装在溶液中并且然后从包装系统中取出的隐形眼镜放置在眼睛上用于佩戴时,这些聚合物增强了初始和长期的舒适度。在一个实施例中,存在于包装溶液中的包括亲水性单元并用疏水性端基和亲水性端基封端的亲水性聚合物或共聚物的浓度将在约0.01%w/w至约10%w/w的范围内。在一个实施例中,存在于包装溶液中的包括亲水性单元并用疏水性端基和亲水性端基封端的亲水性聚合物或共聚物的浓度将在约0.1%w/w至约5%w/w的范围内。

[0137] 根据本发明的包装溶液是生理相容的。具体而言,所述溶液对于与例如隐形眼镜的镜片一起使用必须是“眼用安全的”,这意味着用所述溶液处理的隐形眼镜通常适合且安全地直接放置在眼睛上而无需冲洗,也就是说,所述溶液对于通过已经用所述溶液润湿的隐形眼镜与眼睛日常接触是安全且舒适的。根据ISO标准和美国食品与药物管理局(FDA)法规,眼用安全溶液具有与眼睛相容的张力和pH并且包含非细胞毒性的材料及其量。

[0138] 包装溶液也应该是无菌的,因为在释放之前在产品中不存在微生物污染物必须在统计上被证明到此类产品所需的程度。选择可用于本发明的液体介质以对处理或护理的镜片没有实质性的有害影响,并且允许或者甚至促进本发明的镜片的一种或多种处理。在一个实施例中,液体介质是水基的。特别有用的水性液体介质是源自盐水的介质,例如常规

盐水溶液或常规缓冲盐水溶液。

[0139] 包装溶液的pH应保持在约6至约9,或约6.5至约7.8的范围内。可以添加合适的缓冲剂,例如硼酸、硼酸钠、柠檬酸钾、柠檬酸、碳酸氢钠、TRIS和各种混合的磷酸盐缓冲剂(包含 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 和 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 的组合)及其混合物。通常,缓冲剂将以在溶液重量的约0.05%至约2.5%范围内的量使用。在一个实施例中,缓冲剂将以在溶液重量的约0.1%至约1.5%范围内的量使用。本发明的包装溶液优选地含有硼酸盐缓冲剂,其含有硼酸、硼酸钠、四硼酸钾、偏硼酸钾或它们的混合物中的一种或多种。

[0140] 通常,包装溶液也用张力剂调节,以接近正常泪液的渗透压,所述渗透压相当于0.9%的氯化钠溶液或2.5%的甘油溶液。使包装溶液与单独或组合使用的生理盐水基本上等渗,否则如果简单地与无菌水混合并制成低渗或制成高渗,镜片将失去其理想的光学参数。相应地,过量的盐水可能导致形成高渗溶液,这将引起刺痛和眼睛刺激。

[0141] 合适的张力调节剂包含例如氯化钠和氯化钾、葡萄糖、甘油、氯化钙和氯化镁等及其混合物。这些张力调节剂通常以在约0.01%w/v至约2.5%w/v范围内的量单独使用。在一个实施例中,张力调节剂以在约0.2%w/v至约1.5%w/v范围内的量使用。张力剂将以提供至少约200mOsm/kg的最终渗透值的量使用。在一个实施例中,张力调节剂以提供约200mOsm/kg至约400mOsm/kg的最终渗透值的量使用。在一个实施例中,张力调节剂以提供约250mOsm/kg至约350mOsm/kg的最终渗透值的量使用。在一个实施例中,张力调节剂以提供约280mOsm/kg至约320mOsm/kg的最终渗透值的量使用。

[0142] 如果需要,在包装溶液中可以包含一种或多种附加组分。选择此类一种或多种附加组分以赋予包装溶液或向包装溶液提供至少一种有益或期望的特性。通常,附加组分可以选自常规用于一种或多种眼用装置护理组合物中的组分。合适的附加组分包含例如清洁剂、润湿剂、营养剂、螯合剂、增粘剂、隐形眼镜调理剂、抗氧化剂等及其混合物。这些附加组分可以各自以有效赋予包装溶液或向包装溶液提供有益或期望特性的量被包含在包装溶液中。例如,此类附加组分可以以类似于其他例如常规隐形眼镜护理产品中使用的此类组分的量的量被包含在包装溶液中。

[0143] 合适的螯合剂包含例如乙二胺四乙酸二钠、碱金属六偏磷酸盐、柠檬酸、柠檬酸钠等及其混合物。

[0144] 合适的增粘剂包含例如羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等及其混合物。

[0145] 合适的抗氧化剂包含例如偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、N-乙酰半胱氨酸、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯等及其混合物。

[0146] 根据本发明的包装和储存眼用装置例如隐形眼镜的方法包含至少包装浸入到上述水性包装溶液中的眼用装置。所述方法可以包含直接在制造隐形眼镜之后,在交付给客户/佩戴者之前将眼用装置浸入到水性包装溶液中。可替代地,在包装溶液中的包装和储存可以在交付给最终客户(佩戴者)之前的中间点,但在干燥状态下制造和运输镜片之后进行,其中干燥镜片通过将镜片浸入到包装溶液中而水合。因此,用于交付给客户的包装可以包含密封容器,所述密封容器含有浸没在根据本发明的水性包装溶液中的一个或多个未使用的隐形眼镜。

[0147] 在一个实施例中,导致本发明的眼用装置包装系统的步骤包含(1)在至少包括第

一和第二模具部分的模具中模制眼用装置, (2) 在容器中水合和清洁装置, 所述容器包括模具部分中的至少一个, (3) 将具有共聚物的包装溶液引入到其中支撑有装置的容器中, 和 (4) 将容器密封。在一个实施例中, 所述方法还包含对容器的内容物进行灭菌的步骤。灭菌可以在密封所述容器之前或最方便地在密封所述容器之后进行, 并且可以通过本领域中已知的任何合适的方法进行, 例如通过在约120°C或更高的温度下对密封容器进行高压灭菌。

[0148] 提供以下示例以使本领域技术人员能够实践本发明并且仅是对本发明的说明。示例不应被理解为限制如在权利要求中定义的本发明的范围。在示例中, 使用了以下缩写。

[0149] NVP: N-乙烯基-2-吡咯烷酮

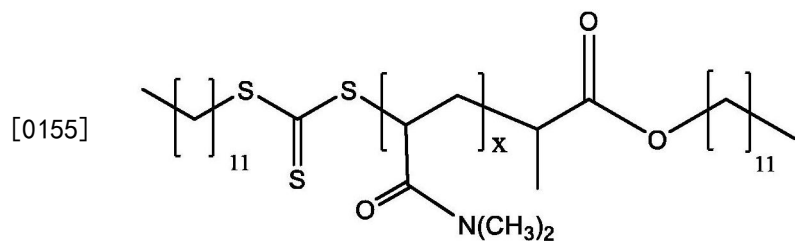
[0150] DMA: N,N-二甲基乙酰胺

[0151] AIBN: 偶氮双异丁腈

[0152] DI: 去离子水

[0153] 示例1

[0154] 具有以下结构的PDMA-C12的制备:



[0156] 步骤1-2-溴丙酸十二烷基酯的合成。

[0157] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、加料漏斗和温度探针的1000mL圆底3颈烧瓶中将1-十二烷醇(18.63g)溶解在300mL的乙醚中。接着, 在加料漏斗中装入溶解在10mL的乙醚中的三乙胺(15.33mL)并将混合物滴加到反应烧瓶中。当添加完成时, 加料漏斗用90mL的乙醚洗涤。将反应烧瓶置于冰/水浴中, 并在加料漏斗中装入溶解在50mL的乙醚中的2-溴丙酰溴(11.11mL)。一旦内部温度达到0°C, 在2小时期间内滴加2-溴丙酰溴/乙醚溶液。用剩余的乙醚洗涤加料漏斗, 搅拌反应并允许达到室温过夜。第二天, 将反应混合物用150mL的10% (v:v) HCL溶液处理3次, 用150mL的去离子水处理3次, 和用150mL的5% (w:v) NaCl溶液处理1次。收集有机层并用硫酸镁干燥1小时, 过滤并在减压下除去溶剂。然后使用硅胶柱作为固定相并使用95:5 (v:v) 庚烷:乙酸乙酯作为流动相对粗材料进行柱清洗。

[0158] 步骤2-2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸十二烷基酯的合成。

[0159] 在配备有磁力搅拌棒、冷凝器和加料漏斗的2颈250-mL圆底烧瓶中, 在N<sub>2</sub>覆盖下在33mL的氯仿中搅拌二硫化碳(7.279g)和十二烷硫醇(9.675g)。向加料漏斗中滴加溶解在5mL的氯仿中的三乙胺(9.674g)到反应烧瓶中。在室温下搅拌反应混合物3小时。在三小时后, 通过加料漏斗滴加步骤1的2-溴丙酸十二烷基酯(15.37g)和32mL氯仿。将反应混合物搅拌24小时, 然后用2x160mL的DI水、2x160mL的5% HCl和2x160mL的5% NaCl洗涤。收集有机层并用硫酸镁干燥并过滤。在压力下除去溶剂, 并且所得的产物通过硅胶柱色谱法使用95:5 庚烷/乙酸乙酯进一步纯化。

[0160] 步骤3-使用2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸十二烷基酯聚合N,N-二甲基乙酰胺。

[0161] 在配备有磁力搅拌器、冷凝器、氮气入口的250mL圆底3颈烧瓶中装入示例2的DMA

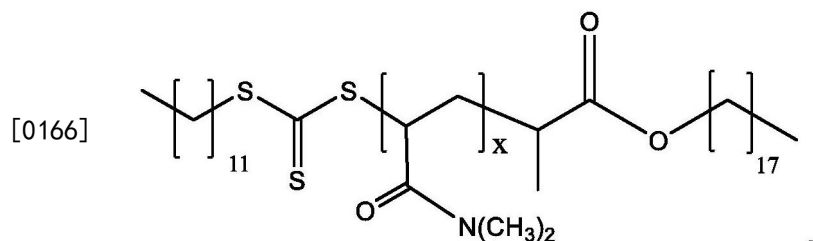
(40g)、1,4-二噁烷(100mL)和2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸十二烷基酯(0.244g)。将反应混合物在氮气下吹扫1小时。在吹扫反应混合物后,将AIBN(0.736mg)加入到反应烧瓶中并将反应烧瓶放入预热的60℃油浴中。允许聚合运行26小时。在26小时后,允许反应烧瓶冷却至室温并将反应混合物沉淀到2600mL的乙醚中。过滤并收集聚合物,并将所收集的聚合物在减压下干燥过夜。将所得的聚合物压碎并储存在存储在干燥箱中的琥珀色玻璃瓶中。聚合物(RI-GPC)的GPC结果: $M_n=62,500\text{Da}$ , $M_w=93,200\text{Da}$ 和 $PD=1.49$ ,产率=87.5%。

[0162] 步骤4-RAFT基团的去除。

[0163] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器和氮气入口的500mL圆底2颈烧瓶中加入步骤3的聚合物(70g)和异丙醇(280mL)。将反应混合物在氮气下吹扫1小时。在吹扫反应混合物后,将AIBN(4.52g)加入到反应烧瓶中并将反应烧瓶放入预热的60℃油浴中。允许反应运行20小时。在20小时后,允许反应烧瓶冷却至室温并将反应混合物沉淀到2600mL的乙醚中。过滤并收集聚合物,并将所收集的聚合物在减压下干燥过夜。将所得的聚合物压碎并储存在存储在干燥箱中的琥珀色玻璃瓶中。

[0164] 示例2

[0165] 具有以下结构的PDMA-18的制备:



[0167] 步骤1-2-溴丙酸十八烷基酯的合成。

[0168] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、加料漏斗和温度探针的1000mL圆底3颈烧瓶中将1-十八烷醇(27.05g)溶解在300mL的乙醚中。接着,在加料漏斗中装入溶解在10mL的乙醚中的三乙胺(15.33mL)并将混合物滴加到反应烧瓶中。当添加完成时,加料漏斗用90mL的乙醚洗涤。将反应烧瓶置于冰/水浴中,在加料漏斗中装入溶解在50mL的乙醚中的2-溴丙酰溴(11.11mL)。一旦内部温度达到0℃,在2小时期间内滴加2-溴丙酰溴/乙醚溶液。用剩余的乙醚洗涤加料漏斗,搅拌反应并允许达到室温过夜。第二天,将反应混合物用150mL的10%(v:v)HCL溶液处理3次,用150mL的去离子水处理3次,和用150mL的5%(w:v)NaCl溶液处理1次。收集有机层并用硫酸镁干燥1小时,过滤并在减压下除去溶剂。然后使用硅胶柱作为固定相并使用95:5(v:v)庚烷:乙酸乙酯作为流动相对粗材料进行柱清洗。

[0169] 步骤2-2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸十八烷基酯的合成。

[0170] 在配备有磁力搅拌棒、冷凝器和加料漏斗的2颈250-mL圆底烧瓶中,在 $N_2$ 覆盖下在33mL的氯仿中搅拌二硫化碳(4.09g)和十二烷基硫醇(5.437g)。向加料漏斗中滴加溶解在5mL的氯仿中的三乙胺(5.436g)到反应烧瓶中。在室温下搅拌反应混合物3小时。在三小时后,通过加料漏斗逐滴加入步骤1的2-溴丙酸十八烷基酯(12.0g)和32mL氯仿。将反应混合物搅拌24小时,然后用2x160mL的DI水、2x160mL的5%HCl和2x160mL的5%NaCl洗涤。收集有机层并用硫酸镁干燥并过滤。在压力下除去溶剂。

[0171] 步骤3-使用2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸十八烷基酯聚合N,N-二甲基乙酰胺。

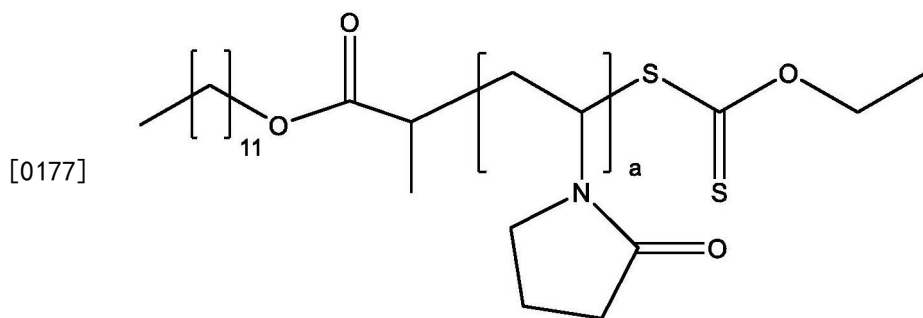
[0172] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、氮气入口的250mL圆底3颈烧瓶中装入DMA (40g)、1,4-二噁烷(100mL)和步骤2的2-(十二烷基三硫代羰基)丙酸十八烷基酯(0.546g)。将反应混合物在氮气下吹扫1小时。在吹扫反应混合物后,将AIBN(1.48mg)加入到反应烧瓶中并将反应烧瓶放入预热的60℃油浴中。允许聚合运行26小时。在26小时后,允许反应烧瓶冷却至室温并将反应混合物沉淀到2600mL的乙醚中。过滤并收集所得的聚合物,并且然后在减压下干燥过夜。将聚合物压碎并储存在存储在干燥箱中的琥珀色玻璃瓶中。聚合物的GPC结果(RI-GPC): $M_n=40,900\text{Da}$ ; $M_w=50,600\text{Da}$ 和 $PD=1.24$ ,产率=100%。

[0173] 步骤4-RAFT基团的去除。

[0174] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器和氮气入口的500mL圆底2颈烧瓶中加入步骤3的聚合物(70g)和异丙醇(280mL)。将反应混合物在氮气下吹扫1小时。在吹扫反应混合物后,将AIBN(4.52g)加入到反应烧瓶中并将反应烧瓶放入预热的60℃油浴中。允许反应运行20小时。在20小时后,允许反应烧瓶冷却至室温并将反应混合物沉淀到2600mL的乙醚中。过滤并收集聚合物,并将所收集的聚合物在减压下干燥过夜。将所得的聚合物压碎并储存在存储在干燥箱中的琥珀色玻璃瓶中。

[0175] 示例3

[0176] 具有以下结构的PVP-C12的制备:



[0178] 步骤1-2-溴丙酸十二烷基酯的合成。

[0179] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、加料漏斗和温度探针的1000mL圆底3颈烧瓶中将1-十二醇(18.63g)溶解在300mL的乙醚中。接着,在加料漏斗中装入溶解在10mL的乙醚中的三乙胺(15.33mL)并将混合物滴加到反应烧瓶中。当添加完成时,加料漏斗用90mL的乙醚洗涤。将反应烧瓶置于冰/水浴中,并在加料漏斗中装入溶解在50mL的乙醚中的2-溴丙酰溴(11.11mL)。一旦内部温度达到0℃,在2小时期间内滴加2-溴丙酰溴/乙醚溶液。用剩余的乙醚洗涤加料漏斗,搅拌反应并允许达到室温过夜。第二天,将反应混合物用150mL的10%(v:v) HCL溶液处理3次,用150mL的去离子水处理3次,和用150mL的5%(w:v) NaCl溶液处理1次。收集有机层并用硫酸镁干燥1小时,过滤并在减压下除去溶剂。然后使用硅胶柱作为固定相并使用95:5(v:v)庚烷:乙酸乙酯作为流动相对粗材料进行柱清洗。

[0180] 步骤2-2-((乙氧基碳硫酰基)硫代)丙酸十二烷基酯的合成

[0181] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、氮气层和温度探针的250圆底3颈烧瓶中将步骤1的2-溴丙酸十二烷基酯(6.350g)溶解在70mL的乙醚中,并在氮气下吹扫30分钟。将反应烧瓶置于冰/水浴中,并且一旦内部温度达到0℃,使用粉末漏斗加入乙基黄原酸钾(3.484g)。用7mL的乙醇洗涤粉末漏斗,并且搅拌反应混合物并允许达到室温过夜。第二天,将反应混合物用50mL的2:1庚烷:乙醚提取4次。收集有机层,用硫酸镁干燥1小时,并过滤。在减压下除

去溶剂。然后使用硅胶柱作为固定相并且使用99:1 (v:v) 庚烷:乙酸乙酯作为流动相对粗材料进行柱清洗。

[0182] 步骤3-使用2-((乙氧基碳硫酰基)硫代)丙酸十二烷基酯聚合N-乙烯基吡咯烷酮。

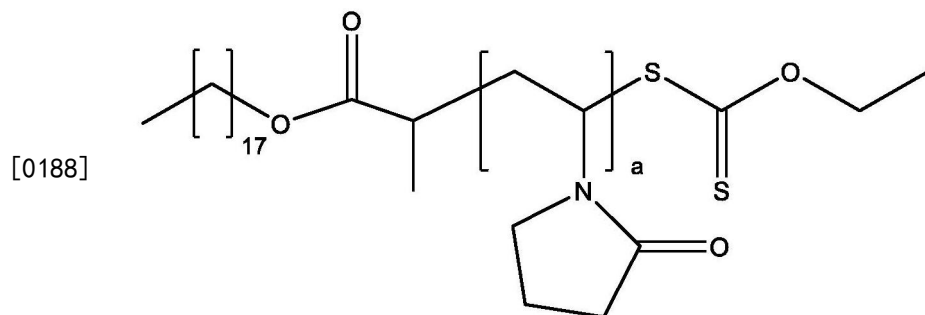
[0183] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、氮气入口的250mL圆底3颈烧瓶中装入NVP (40g)、1,4-二噁烷 (40mL) 和步骤2的2-((乙氧基碳硫酰基)硫代)丙酸十二烷基酯 (1.954g)。将反应混合物在氮气下吹扫1小时。在吹扫混合物后,将AIBN (8.85mg) 加入到反应烧瓶中。将反应烧瓶放入预热的60°C油浴中,允许聚合运行26小时。在26小时后,允许反应烧瓶冷却至室温,并将反应混合物沉淀到2600mL的乙醚中。过滤、收集所得的聚合物并在减压下干燥过夜。将聚合物压碎并储存在存储在干燥箱中的琥珀色玻璃瓶中。聚合物的GPC结果 (RI-GPC):  $M_n=6,700\text{Da}$ ,  $M_w=7,100\text{Da}$  和  $PD=1.06$ , 产率=84%。

[0184] 步骤4-RAFT基团的去除。

[0185] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器和氮气入口的500mL圆底2颈烧瓶中加入步骤3的聚合物 (70g) 和异丙醇 (280mL)。将反应混合物在氮气下吹扫1小时。在吹扫反应混合物后,将AIBN (4.52g) 加入到反应烧瓶中并将反应烧瓶放入预热的60°C油浴中。允许反应运行20小时。在20小时后,允许反应烧瓶冷却至室温并将反应混合物沉淀到2600mL的乙醚中。过滤并收集聚合物,并将所收集的聚合物在减压下干燥过夜。将所得的聚合物压碎并储存在存储在干燥箱中的琥珀色玻璃瓶中。

[0186] 示例4

[0187] 具有以下结构的PVP-C18的制备:



[0189] 步骤1-2-溴丙酸十八烷基酯的合成。

[0190] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、加料漏斗和温度探针的1000mL圆底3颈烧瓶中将1-十八醇 (27.05g) 溶解在300mL的乙醚中。接着,在加料漏斗中装入溶解在10mL的乙醚中的三乙胺 (15.33mL) 并将混合物滴加到反应烧瓶中。当添加完成时,加料漏斗用90mL的乙醚洗涤。将反应烧瓶置于冰/水浴中,在加料漏斗中装入溶解在50mL的乙醚中的2-溴丙酰溴 (11.11mL)。一旦内部温度达到0°C,在2小时期间内滴加2-溴丙酰溴/乙醚溶液。用剩余的乙醚洗涤加料漏斗,搅拌反应并允许达到室温过夜。第二天,将反应混合物用150mL的10% (v:v) HCL溶液处理3次,用150mL的去离子水处理3次,和用150mL的5% (w:v) NaCl溶液处理1次。收集有机层并用硫酸镁干燥1小时,过滤并在减压下除去溶剂。然后使用硅胶柱作为固定相并使用95:5 (v:v) 庚烷:乙酸乙酯作为流动相对粗材料进行柱清洗。

[0191] 步骤2-2-((乙氧基碳硫酰基)硫代)丙酸十八烷基酯的合成。

[0192] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、氮气层和温度探针的250mL圆底3颈烧瓶中将步骤1的2-溴丙酸十八烷基酯 (6.350) 溶解在70mL的乙醚中,并在氮气下吹扫30分钟。将反应烧瓶

置于冰/水浴中,并且一旦内部温度达到0℃,使用粉末漏斗加入乙基黄原酸钾(3.484g)。用7mL的乙醇洗涤粉末漏斗,并且搅拌反应混合物并允许达到室温过夜。第二天,将反应混合物用50mL的2:1庚烷:乙醚提取4次。收集有机层,用硫酸镁干燥1小时并过滤。在减压下除去溶剂。然后使用硅胶柱作为固定相并且使用99:1(v:v)庚烷:乙酸乙酯作为流动相对粗材料进行柱清洗。

[0193] 步骤3-使用2-((乙氧基碳硫酰基)硫代)丙酸十八烷基酯聚合N-乙烯基吡咯烷酮。

[0194] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器、氮气入口的250mL圆底3颈烧瓶中装入NVP(40g)、1,4-二噁烷(40mL)和步骤2的2-((乙氧基碳硫酰基)硫代)丙酸十八烷基酯(0.301g)。将反应混合物在氮气下吹扫1小时。在吹扫反应混合物后,将AIBN(11.1mg)加入到反应烧瓶中并放入预热的60℃油浴中。允许聚合运行26小时。在26小时后,允许反应烧瓶冷却至室温,并将反应混合物沉淀到2600mL的乙醚中。过滤、收集所得的聚合物并在减压下干燥过夜。将聚合物压碎并储存在存储在干燥箱中的琥珀色玻璃瓶中。聚合物的GPC结果(RI-GPC): $M_n=31,300\text{Da}$ ;  $M_w=41,300\text{Da}$ 和 $PD=1.32$ ,产率=74%。

[0195] 步骤4-RAFT基团的去除。

[0196] 向配备有磁力搅拌器、冷凝器和氮气入口的500mL圆底2颈烧瓶中加入步骤3的聚合物(70g)和异丙醇(280mL)。将反应混合物在氮气下吹扫1小时。在吹扫反应混合物后,将AIBN(4.52g)加入到反应烧瓶中并将反应烧瓶放入预热的60℃油浴中。允许反应运行20小时。在20小时后,允许反应烧瓶冷却至室温并将反应混合物沉淀到2600mL的乙醚中。过滤并收集聚合物,并将所收集的聚合物在减压下干燥过夜。将所得的聚合物压碎并储存在存储在干燥箱中的琥珀色玻璃瓶中。

[0197] 应当理解,可以对本文公开的实施例进行各种修改。因此,以上描述不应被解释为限制,而仅是优选实施例的示例。例如,上述功能以及作为用于操作本发明的最佳模式而实施的功能仅用于说明目的。在不脱离本发明的范围和精神的情况下,本领域技术人员可以实施其他布置和方法。此外,本领域技术人员将设想在所附的特征和优点的范围和精神内的其他修改。