

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C08G 65/323 (2006.01)

C08G 65/333 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780023693.4

[43] 公开日 2009 年 7 月 8 日

[11] 公开号 CN 101479318A

[22] 申请日 2007.6.8

[21] 申请号 200780023693.4

[30] 优先权

[32] 2006.6.30 [33] US [31] 11/480,170

[86] 国际申请 PCT/US2007/070754 2007.6.8

[87] 国际公布 WO2008/005652 英 2008.1.10

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.23

[71] 申请人 博士伦公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 D·A·绍兹曼 J·F·金茨勒

J·C·萨拉莫内

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 于 辉

权利要求书 4 页 说明书 14 页

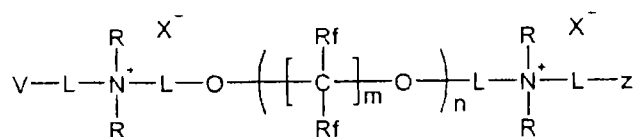
[54] 发明名称

由可聚合的阳离子亲水性基团封端的氟化聚(醚)

[57] 摘要

本发明涉及由可聚合的阳离子亲水性基团封端的氟化聚(醚)。具体地说,本发明涉及可用于制备生物相容医用器件的聚合组合物。更具体地,本发明涉及特定的阳离子单体,它能聚合以形成可用于制备眼用器件的具有合乎需要的物理性质的聚合组合物。该聚合组合物包含聚合的氟化聚醚单体,所述单体由烯键式不饱和阳离子亲水性基团封端。

1、一种式(I)的单体:



式(I),

其中, L 可以相同或不同, 选自直接键、氢、氨基甲酸酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、羧基脲基、磺酰基、直链或枝化的 C1-C30 烷基、C1-C30 氟代烷基、C1-C20 含酯基团、烷基醚、环烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳烷基醚、含有聚醚的基团、脲基、酰胺基、胺基、取代或未取代的 C1-C30 烷氧基、取代或未取代的 C3-C30 环烷基、取代或未取代的 C3-C30 环烷基烷基、取代或未取代的 C3-C30 环烯基、取代或未取代的 C5-C30 芳基、取代或未取代的 C5-C30 芳烷基、取代或未取代的 C5-C30 杂芳基、取代或未取代的 C3-C30 杂环、取代或未取代的 C4-C30 杂环烷基、取代或未取代的 C6-C30 杂芳基烷基、C5-C30 氟代芳基、羟基取代的烷基醚以及它们的组合;

X 至少是单电荷反离子;

m 为 1-5, n 为 1-10,000;

各个 Rf 独立地是氢、氟、C5-C30 氟代芳基、C1-C30 氟代烷基或它们的组合, 前提是至少一些而非全部的 Rf 是氢;

R 独立地是氢、直链或枝化的 C1-C30 烷基、C1-C20 含酯基团、烷基醚、环烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳烷基醚、含有聚醚的基团、脲基、酰胺基、胺基、取代或未取代的 C1-C30 烷氧基、取代或未取代的 C3-C30 环烷基、取代或未取代的 C3-C30 环烷基烷基、取代或未取代的 C3-C30 环烯基、取代或未取代的 C5-C30 芳基、取代或未取代的 C5-C30 芳烷基、取代或未取代的 C5-C30 杂芳基、取代或未取代的 C3-C30 杂环、取代或未取代的 C4-C30 杂环烷基、取代或未取代的 C6-C30 杂芳基烷基、或羟基;

当存在时, Z 是 R 或 V; 以及

V 独立地是可聚合的烯键式不饱和有机基团。

2、如权利要求 1 所述的单体,其中 X⁻选自 Cl⁻、Br⁻、I⁻、CF₃CO₂⁻、CH₃CO₂⁻、HCO₃⁻、CH₃SO₄⁻、对甲苯磺酸酯、HSO₄⁻、H₂PO₄⁻、NO₃⁻、CH₃CH(OH)CO₂⁻、SO₄²⁻、CO₃²⁻、HPO₄²⁻以及它们的混合物。

3、如权利要求 1 所述的单体,其中 X⁻至少是单电荷反离子并且选自 Cl⁻、Br⁻、I⁻、CF₃CO₂⁻、CH₃CO₂⁻、HCO₃⁻、CH₃SO₄⁻、对甲苯磺酸酯、HSO₄⁻、H₂PO₄⁻、NO₃⁻、CH₃CH(OH)CO₂⁻以及它们的混合物。

4、一种适用于制备聚合生物材料的单体混合物,其包含至少一种如权利要求 1 所述的单体和至少一种第二单体。

5、如权利要求 4 所述的单体混合物,除所述第二单体之外,其进一步包含疏水性单体和亲水性单体。

6、如权利要求 4 所述的单体混合物,其中所述第二单体选自不饱和羧酸;甲基丙烯酸,丙烯酸;丙烯酸取代的醇;甲基丙烯酸 2-羟乙酯,丙烯酸 2-羟乙酯;乙烯基内酰胺;N-乙烯基吡咯烷酮(NVP),N-乙烯基己内酯;丙烯酰胺;甲基丙烯酰胺,N,N-二甲基丙烯酰胺;甲基丙烯酸酯;二甲基丙烯酸乙二醇酯,甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸烯丙酯;亲水性碳酸乙烯酯,亲水性氨基甲酸乙烯酯单体;亲水性噁唑酮单体,3-甲基丙烯酰氧丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷,二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA),甲基丙烯酸烯丙酯(AMA)及其混合物。

7、一种器件,其包含如权利要求 1 所述的单体作为聚合共聚单体。

8、如权利要求 7 所述的器件,其中所述器件是隐形眼镜。

9、如权利要求 7 所述的器件,其中所述隐形眼镜是刚性的气体可渗

透的隐形眼镜。

10、如权利要求 7 所述的器件，其中所述透镜是软质隐形眼镜。

11、如权利要求 7 所述的器件，其中所述透镜是水凝胶隐形眼镜。

12、如权利要求 7 所述的器件，其中所述透镜是眼内透镜。

13、如权利要求 12 所述的器件，其中所述透镜是晶状体眼内透镜。

14、如权利要求 12 所述的器件，其中所述透镜是非晶状体眼内透镜。

15、如权利要求 7 所述的器件，其中所述透镜是角膜植入物。

16、如权利要求 7 所述的器件，其中所述器件选自心脏瓣膜、眼内透镜、薄膜、外科器件、导管代用品、宫内避孕器、膜片、隔膜、外科植入物、血管、人工输尿管、人造乳房组织、用于肾透析机的膜片、用于心/肺机的膜片、导管、护口器、义齿衬垫、眼科器件和隐形眼镜。

17、一种制备器件的方法，其包括：
提供包含如权利要求 1 所述的单体和至少一种第二单体的单体混合物；
使所述单体混合物处于聚合条件下从而提供聚合的器件；
分离所述聚合的器件；以及
包装并消毒所述聚合的器件。

18、如权利要求 17 所述的方法，其中所述分离步骤用不可燃的溶剂进行。

19、如权利要求 17 所述的方法，其中分离溶剂是水。

20、一种氟化聚醚单体，其由烯键式不饱和阳离子亲水性基团封端。

由可聚合的阳离子亲水性基团封端的氟化聚(醚)

技术领域

本发明涉及可用于制备生物相容的医用器件的聚合组合物。更具体地，本发明涉及特定的由可聚合阳离子亲水性基团封端的氟化聚(醚)，其能够聚合以形成具有用于制备眼科器件所需要的物理性质的聚合组合物。

背景技术

氟化聚(醚)(FPEs)是一类独特的化学惰性的低弹性模量的材料，其特征在于高透氧性。已经在尝试将以可聚合的甲基丙烯酸酯端基官能团化的FPEs用于隐形眼镜材料从而利用其高Dk，但由于所述氟化骨架的极度疏水性以及所导致的与其它单体和/或添加剂的不相容性使所得到的透镜不湿润、不舒服而未用于商业透镜中。

本发明提供了新型的氟化聚醚，其经化学改性而使得所述端基含有亲水性、离子可聚合基团。所述离子基团将赋予FPE亲水性并显著地改善与另外的亲水性单体和其他添加剂的相容性，与传统的氟化材料相比，提高含水量，因此得到不仅具有传统水凝胶的舒适性还具有氟化材料的透氧性的透镜。

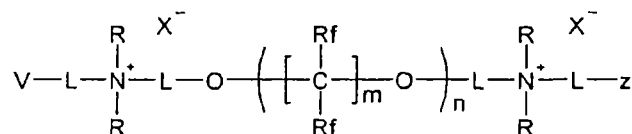
发明详述

在此使用的术语“单体”及类似术语表示通过例如自由基聚合可聚合的相对低分子量的化合物，更高分子量的化合物，也称为“预聚合物”、“大分子单体”及相关术语。

在此使用的术语“(甲基)”表示任选存在的甲基取代基。因此，术语，例如“(甲基)丙烯酸酯”表示甲基丙烯酸酯或丙烯酸酯，以及“(甲基)丙烯酸”表示甲基丙烯酸或丙烯酸。

如本文所述，FPEs(Solvay Solexis)经官能团化而含有离子性可聚合的乙烯基端基。

在第一方面中，本发明涉及式(I)的单体：



式(I)，

其中，L 可以相同或不同，选自直接键、氢、氨基甲酸酯(urethanes)、碳酸酯、氨基甲酸酯(carbamates)、羧基脲基、磺酰基、直链或枝化的 C1-C30 烷基、C1-C30 氟代烷基、C1-C20 含酯基团、烷基醚、环烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳烷基醚、含有聚醚的基团、脲基、酰胺基、胺基、取代或未取代的 C1-C30 烷氧基、取代或未取代的 C3-C30 环烷基、取代或未取代的 C3-C30 环烷基烷基、取代或未取代的 C3-C30 环烯基、取代或未取代的 C5-C30 芳基、取代或未取代的 C5-C30 芳烷基、取代或未取代的 C5-C30 杂芳基、取代或未取代的 C3-C30 杂环、取代或未取代的 C4-C30 杂环烷基、取代或未取代的 C6-C30 杂芳基烷基、C5-C30 氟代芳基、羟基取代的烷基醚以及它们的组合。

X⁻至少为单电荷反离子。单电荷反离子的例子包括 Cl⁻、Br⁻、I⁻、CF₃CO₂⁻、CH₃CO₂⁻、HCO₃⁻、CH₃SO₄⁻、对甲苯磺酸酯、HSO₄⁻、H₂PO₄⁻、NO₃⁻以及 CH₃CH(OH)CO₂⁻。双电荷反离子的例子包括 SO₄²⁻、CO₃²⁻以及 HPO₄²⁻。其他电荷反离子对本领域技术人员而言将是明显的。应该理解的是余量的反离子会存在于水合产物中。因此，不鼓励使用有毒反离子。同样地，应该理解的是，对于单电荷反离子，反离子与季铵硅氧烷基(quaternary siloxanyl)的比例将为 1:1。基于所述反离子的总电荷，更大负电荷的反离子将导致不同比例。

m 为 1-5，以及 n 为 1-10,000；各个 R_f 独立地是氢、氟、C5-C30 氟代芳基、C1-C30 氟代烷基或它们的组合，前提是至少一些而非全部的 R_f 是氢；R 独立地是氢、直链或枝化的 C1-C30 烷基、C1-C20 含酯基团、烷基醚、环烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳烷基醚、含有聚醚的基团、脲基、酰胺基、胺基、取代或未取代的 C1-C30 烷氧基、取代或未取代的 C3-C30 环烷基、取代或未取代的 C3-C30 环烷基烷基、取代或未取代的 C3-C30 环烯基、取代或未取代的 C5-C30 芳基、取代或未取代的 C5-C30 芳烷基、取

代或未取代的 C5-C30 杂芳基、取代或未取代的 C3-C30 杂环、取代或未取代的 C4-C30 杂环烷基、取代或未取代的 C6-C30 杂芳基烷基或羟基；当存在时，Z 是 R 或 V；以及 V 独立地是可聚合的烯键式不饱和有机基团。

此处所用的氨基甲酸酯类的代表性实例包括，例如与羧基连接的仲胺，该羧基还可以与进一步的基团如烷基相连接。同样地，该仲胺也可以与进一步的基团如烷基相连接。

此处所用的碳酸酯类的代表性实例包括，例如碳酸烷基酯、碳酸芳基酯等。

此处所用的氨基甲酸酯类的代表性实例包括，例如氨基甲酸烷基酯、氨基甲酸芳基酯等。

此处所用的羧基脲基类的代表性实例包括，例如烷基羧基脲基、芳基羧基脲基等。

此处所用的磺酰基的代表性实例包括，例如烷基磺酰基、芳基磺酰基等。

此处所用的烷基的代表性实例包括，例如，连接到分子剩余部分的包含 1 到约 18 个饱和或不饱和的碳原子和氢原子的直链或枝化烃链，例如甲基、乙基、正-丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基等。

此处所用的氟代烷基的代表性实例包括，例如，具有一个或多个氟原子连到碳原子的如上定义的直链或枝化烷基，例如 -CF₃、-CF₂CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂H、-CF₂H 等。

此处所用的含酯基团的代表性实例包括，例如，具有 1 到 20 个碳原子的羧酸酯等。

此处所用的包含醚或聚醚基团的代表性实例包括，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、芳基和芳烷基如上定义)，例如氧化烯、聚(氧化烯)如环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷、聚(环氧乙烷)、聚(乙二醇)、聚(环氧丙烷)、聚(环氧丁烷)和其混合物或共聚物、通式-R₈OR₉ 的醚或聚醚，其中 R₈ 为键、如上定义的烷基、环烷基或芳基，以及 R₉ 为如上定义的烷基、环烷基或芳基，例如-CH₂CH₂OC₆H₅ 和 CH₂CH₂OC₂H₅ 等。

此处所用酰胺基的代表性实例包括，例如，通式-R₁₀C(O)NR₁₁R₁₂ 的

酰胺, 其中 R10、R11 和 R12 独立地是 C1-C30 的烃基, 例如 R10 可以是亚烷基、亚芳基、亚环烷基以及 R11 和 R12 可以是如上定义的烷基、芳基和环烷基等。

此处所用的胺基的代表性实例包括, 例如, 通式-R13NR14R15 的胺, 其中 R13 是 C2-C30 亚烷基、亚芳基或亚环烷基以及 R14 和 R15 独立地是 C1-C30 的烃基例如, 如本文定义的烷基、芳基或环烷基等。

此处所用的脒基的代表性实例包括, 例如, 具有一个或多个取代基的脒基或未取代的脒基。脒基优选是具有 1 到 12 个碳原子的脒基。取代基的实例包括烷基和芳基。脒基的实例包括 3-甲基脒基、3,3-二甲基脒基和 3-苯基脒基。

此处所用的烷氧基的代表性实例包括, 例如, 如上定义的烷基通过氧连接到分子的剩余部分, 即通式-OR20, 其中 R20 是如上定义的烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基或芳基烷基, 例如-OCH3、-OC2H5 或-OC6H5 等。

此处所用的环烷基的代表性实例包括, 例如具有约 3 到约 18 个碳原子的取代或未取代的非芳香的单或多环体系, 如, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、全氢萘基、金刚烷基和降冰片烷基桥接的环状基团或螺双环基, 例如螺-(4,4)-壬-2-基等, 任选地包含一个或多个杂原子, 例如 O 和 N 等。

此处所用的环烷基烷基的代表性实例包括, 例如, 取代或未取代的含有约 3 到约 18 个碳原子的包含环状的基团直接连接到烷基, 此烷基然后以烷基的任一碳连接到单体的主结构上从而产生稳定的结构, 例如, 环丙基甲基、环丁基乙基、环戊基乙基等, 其中环状可任选地包含一个或多个杂原子, 例如 O 和 N 等。

此处所用的环烯基的代表性实例包括, 例如, 取代或未取代的含大约 3 到大约 18 个碳原子的具有至少一个碳-碳双键的含环的基团, 例如, 环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基等, 其中环状可任选地包含一个或多个杂原子, 例如 O 和 N 等。

此处所用的芳基的代表性实例包括, 例如, 取代或未取代的包含大约 5 到大约 25 个碳原子的单芳香或多芳香基团, 例如, 苯基、萘基、四氢萘基、

茛基、联苯基等，任选地含一个或多个杂原子，例如 O 和 N 等。

此处所用的芳基烷基的代表性实例包括，例如，直接连接到如上定义的烷基的如上定义的取代或未取代的芳基，例如， $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ 等，其中芳基可任选地包含一个或多个杂原子，例如 O 和 N 等。

此处所用的氟代芳基的代表性实例包括，例如，具有一个或多个氟原子连接到如上定义的芳基的芳基。

此处所用的杂环基的代表性实例包括，例如，取代或未取代的稳定的 3 到约 15 元环基团，其包含碳原子和 1-5 个杂原子，例如氮、磷、氧、硫和其混合物。此处所用的合适的杂环可以是单环、二环的或三环体系，其可以包括稠合的、桥接的或螺环体系，杂环基团中的氮、磷、碳、氧或硫原子可任选地被氧化到各种氧化态。此外，氮原子可任选地被季铵化；和环基团可部分地或完全地饱和(即，杂芳香或杂芳基芳香的)。这样的杂环基团的实例包括但不限于氮杂丁烷基、吡啶基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、咪唑基、噻吩基、二氧杂环戊基、吡嗪基、萘啶基、全氢氮杂草基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、二氮杂萘基、吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、二氮杂萘基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、咪唑基、tetrahydroisouinolyl、哌啶基、哌嗪基、2-氧杂哌嗪基、2-氧杂哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂草基、氮杂草基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡嗪基、间二氮苯基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、2,3-二氢化茛基、异噁唑基、isoxasolidinyl、吗啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、quinuclidinyl、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、硫氧化硫代吗啉基、硫代吗啉砜、二氧杂磷烷基(dioxaphospholanyl)、噁二唑基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基等和其混合形式。

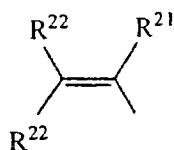
此处所用的杂芳基的代表性实例包括，例如，如上定义的取代或未取代的杂环基。该杂芳环基可以以任一杂原子或碳原子连接到主结构上从而产生稳定的结构。

此处所用的杂芳基烷基的代表性实例包括例如，直接连接到如上定义的烷基的如上定义的取代或未取代的杂芳基环基团。该杂芳基烷基可以以烷基的任一碳原子连接到主结构上从而产生稳定的结构。

此处所用的杂环基的代表性的实例包括，例如，如上定义的取代或未取代的杂环基。该杂环基可以以任一杂原子或碳原子连接到主结构上从而产生稳定的结构。

此处所用的杂环烷基的代表性的实例包括，例如，直接连接到如上定义的烷基的如上定义的取代或未取代的杂环基。该杂环烷基可以以烷基中的碳原子连接到主结构上从而产生稳定的结构。

“可聚合的烯键式不饱和有机基团”的代表性实例包括，例如，含(甲基)丙烯酸酯的基团、含(甲基)丙烯酰胺的基团、含碳酸乙烯酯的基团、含氨基甲酸乙烯酯的基团、含苯乙烯的基团等。在一个实施方案中，可聚合的烯键式不饱和有机基团可由如下通式表示：



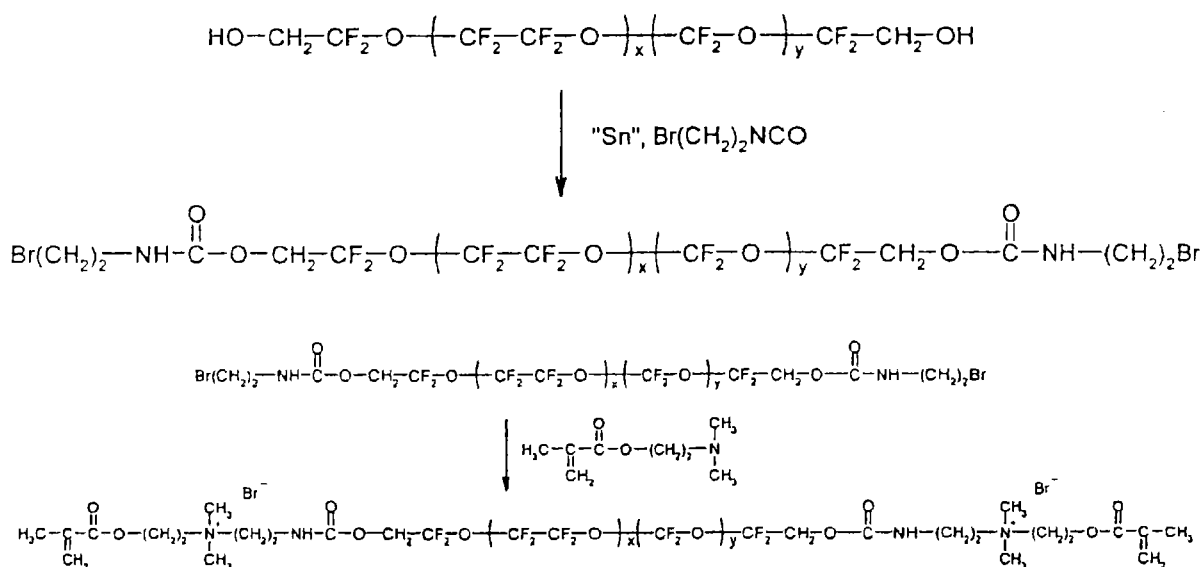
其中 R21 是氢、氟或甲基；R22 独立地是氢、氟、或-CO-Y-R24 基团，其中 Y 是-O-、-S-或-NH-以及 R24 为具有 1 到约 10 个碳原子的二价亚烷基。

‘取代的烷基’、‘取代的烷氧基’、‘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’、‘取代的杂芳基环’、‘取代的杂芳基烷基’、‘取代的杂环烷基环’、‘取代的环’和‘取代的羧酸衍生物’中的取代基可以相同或不同，包括一种或多种取代基如氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的链烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代的杂环烷基环、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的胍、-COOR_x、-C(O)R_x、-C(S)R_x、-C(O)NR_xR_y、-C(O)ONR_xR_y、-NR_xCONR_yR_z、-N(R_x)SOR_y、-N(R_x)SO₂R_y、-(=N-N(R_x)R_y)、

-NRxC(O)ORy、-NRxRy、-NRxC(O)Ry-、-NRxC(S)Ry-NRxC(S)NRyRz、
-SONRxRy-、-SO2NRxRy-、-ORx、-ORxC(O)NRyRz、-ORxC(O)ORy-、
-OC(O)Rx、-OC(O)NRxRy、-RxNRyC(O)Rz、-RxORy、-RxC(O)ORy、
-RxC(O)NRyRz、-RxC(O)Rx、-RxOC(O)Ry、-SRx、-SORx、-SO2Rx、-ONO2、
上述每一基团中的 Rx、Ry 和 Rz 可以相同或不同，可以是氢原子、取代或
未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的链烯基、取代或
未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或
未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或
未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代的杂环烷基环、取代或未取
代的杂芳基烷基或者取代或未取代的杂环。

用于制备本文所公开的新型的含氟化聚(醚)的阳离子单体的合成方法的
示意图如下：



在第二方面中，本发明包括由包含式(I)的单体的器件形成单体混合物形
成的制品。根据优选实施方案，该制品为包含上述阳离子单体和至少一种
第二单体的混合物的聚合产物。优选的制品是光学清澈的并可用作隐形眼
镜。

由这些材料制得的有用的制品可能要求疏水的可能的含硅单体。优选的
组合物具有亲水性和疏水性的单体。本发明适用于多种聚合材料，刚性或
柔性的均可。特别优选的聚合物材料是包括隐形眼镜、晶状体和非晶状体

的眼内透镜的镜片以及角膜植入物，尽管包括生物材料的所有聚合物材料都落入本发明的范围内。特别优选的是含硅水凝胶。

本发明还提供医用器件如心脏瓣膜和膜层、外科器件、导管代用品、宫内避孕器、膜片、隔膜、外科植入物、血管、人工输尿管、人造乳房组织和设计用于接触体外体液的膜片，例如用于肾透析和心/肺机等膜片、导管、护口器(mouth guard)、义齿衬垫(denture liner)、眼科器件，特别是隐形眼镜。

含硅水凝胶通过聚合包含至少一种含硅单体和至少一种亲水性单体的混合物而制备。含硅单体可起交联剂的作用(交联剂定义为具有多个可聚合官能团的单体)或者可使用单独的交联剂。

含硅隐形眼镜材料的早期实例为公开于美国专利 No.4,153,641(Deichert 等，转让给 Bausch & Lomb Incorporated)。透镜由聚(有机硅氧烷)单体制得，其中聚(有机硅氧烷)单体通过二价烃基 α 、 ω 末端键合到聚合的活化不饱和基团。将不同的疏水性含硅预聚物如 1,3-双(甲基丙烯酰氧烷基)聚硅氧烷与已知的亲水性单体如甲基丙烯酸 2-羟乙酯(HEMA)共聚。

美国专利 No.5,358,995(Lai 等)记载了一种含硅水凝胶，它包含与大量的聚硅氧烷基(甲基)丙烯酸酯单体聚合的丙烯酸酯封端的聚硅氧烷预聚物和至少一种亲水性单体。Lai 等转让给 Bausch & Lomb Incorporated，其全部内容在此以引用的方式加入本文。丙烯酸酯封端的聚硅氧烷预聚物，常已知为 M_2D_x ，由两个丙烯酸酯端基和“x”个重复二甲基硅氧烷单元组成。优选的大量的聚硅氧烷基(甲基)丙烯酸酯单体是具有亲水性单体是含丙烯酸或含乙烯基的三-型(甲基丙烯酰氧丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷)。

可用于本发明的含硅单体混合物的其它实例包括如下：如公开于美国专利 Nos.5,070,215 和 5,610,252(Bambury 等)的乙烯基碳酸酯和乙烯基氨基甲酸酯单体混合物；如公开于美国专利 Nos.5,321,108；5,387,662 和 5,539,016(Kunzler 等)的氟硅单体混合物；如公开于美国专利 Nos.5,374,662；5,420,324 和 5,496,871(Lai 等)的富马酸酯单体混合物以及如公开于美国专利 Nos. 5,451,651；5,648,515；5,639,908 和 5,594,085(Lai 等)的氨基甲酸酯单体混合物，所有这些共同被转让给受让人 Bausch & Lomb Incorporated，它们的全部内容在此以引用的方式加入本文。

非硅疏水性材料的实例包括烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

阳离子含硅单体可与多种亲水性单体共聚以制得硅水凝胶透镜。合适的亲水性单体包括：不饱和羧酸类如甲基丙烯酸和丙烯酸；丙烯酸取代的醇类如甲基丙烯酸 2-羟乙酯和丙烯酸 2-羟乙酯；乙烯基内酰胺如 N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)和 1-vinylazonan-2-one；和丙烯酰胺如甲基丙烯酰胺和 N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)。

更进一步的实例是公开于美国专利 Nos.5,070,215 的亲水性乙烯基碳酸酯或乙烯基氨基甲酸酯单体，和公开于美国专利 No.4,910,277 的亲水性噁唑酮单体。其它合适的亲水性单体对于本领域技术人员而言将是明显的。

疏水性的交联剂包括甲基丙烯酸酯如二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)和甲基丙烯酸烯丙酯(AMA)。与常规的硅水凝胶单体混合物相比，本发明的包含季铵化的硅单体的单体混合物是相对水溶性的。此特征提供与常规的硅水凝胶单体混合物相比的优点在于：引起模糊透镜的不相容性相分离的风险较小，聚合的材料是可用水分离的。然而当需要时，还可使用常规的有机分离方法。而且，分离的透镜表现出氧渗透性(Dk)和低模量的优良组合，这对于获得期望的隐形眼镜已知是重要的性能。此外，由本发明的季铵化的硅单体制得的透镜即使不进行表面处理也是可湿润的，提供干的脱模，在单体混合物中不需要溶剂(尽管可以使用溶剂如丙三醇)，分离的聚合材料无细胞毒性，接触时表面润滑。在含本发明的季铵化硅单体的聚合单体混合物不显示出期望的撕裂强度的情况下，可将增韧剂如 TBE(4-叔丁基-2-羟基环己基甲基丙烯酸酯)加入到单体混合物中。其他增强剂对于本领域技术人员来说是公知的，需要时也可使用。

尽管本文所公开的含氟化聚(醚)阳离子单体的优点在于它们与亲水性共聚单体的相对相容性，在初始的单体混合物中可以包括有机稀释剂。此处所用的术语“有机稀释剂”包括将在初始单体混合物中组分的不相溶性最小化且对于初始混合物中的组分基本上是非反应活性的有机化合物。此外，有机稀释剂用来使由聚合单体混合物制得的聚合产物的相分离减到最低程度。并且，有机稀释剂通常相对不可燃。

预计的有机稀释剂包括叔-丁醇(TBA)；二醇，如乙二醇和多元醇如丙三醇。优选地，有机稀释剂充分地可溶于分离溶剂中，以促使它在分离步

骤中从固化的制品中除去。其他适宜的有机稀释剂对于本领域技术人员将是明显的。

有机溶剂以提供期望效果的有效量加入。通常，稀释剂以基于单体混合物 5 到 60 重量%加入，特别优选为 10 到 50 重量%。

根据本方法，将包含至少一种亲水性单体、至少一种阳离子含硅单体和任选存在的有机稀释剂的单体混合物通过常规方法如静态浇注或旋转浇注成形并固化。

可通过如偶氮二异丁腈(AIBN)和过氧化物催化剂使用引发剂并在如美国专利 No.3,808,179(在此以引用的方式加入本文)中提出的条件下自由基聚合成形成透镜。单体混合物聚合反应的光引发在本领域中是公知的，也可用于本文公开的制品的方法。着色剂等可在单体聚合反应前加入。

随后，将大量未反应的单体和如果存在的有机稀释剂从固化制品中去除以改善制品的生物相容性。佩带透镜时未聚合的单体释放到眼睛中可能导致刺激及其它问题。

一旦由在此公开的包含阳离子含硅单体的聚合的单体混合物形成的生物材料形成，它们被分离以制备用于包装及最终使用。分离通过将聚合材料暴露于各种溶剂如水、叔丁醇等不同的时间而实现。例如，一种分离工艺是将聚合材料浸入水中约三分钟，除去水，然后将聚合材料浸入另一等量水中约三分钟，除掉那部分等量水，在水或缓冲溶液中对聚合材料高压消毒。

随后分离出未反应的单体和任何有机稀释剂，将成形的制品例如 RGP 透镜任选地通过现有技术中已知的各种工艺进行机械加工。机械加工步骤包括车削切割透镜表面、车削切割透镜边缘、抛光透镜边缘或磨光透镜边缘或表面。本方法对于将透镜表面车削切割的工艺特别有利，因为当表面发粘或为橡胶状时，透镜表面的机械加工特别难于进行。

通常，这样的机械加工处理在将制品从模具部件中脱模前进行。在机械加工后，透镜可从模具部件中脱模并水合化。或者，可将制品在从模具中脱模后进行机械加工，然后水合化。

实施例

所有的溶剂和试剂均从 Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI 获得, 并以原样使用, 例外的是氟化聚(醚), 商品名为 ZDOL, 从 Solvay Solexis, Thorofare, NJ 获得, 其未经进一步纯化即使用。所述单体甲基丙烯酸 2-羟乙酯和 1-乙烯基-2-吡咯烷酮使用标准技术纯化。

分析测量

NMR: ^1H -核磁共振(NMR)表征使用 400 MHz Varian 光谱仪使用本领域的标准技术表征。除非另有说明, 将样品溶于氯仿- d (99.8 原子%D)中。通过将剩余氯仿峰确定在 7.25 ppm 而测定化学位移。峰面积和质子比通过分离峰值基线积分而测定。当存在且清晰可分辨时, 记录分离模式(s =单峰、 d =双峰、 t =三重峰、 q =四重峰、 m =多重峰、 br =宽)和偶合常数(J/Hz)。

SEC: 空间排阻色谱(SEC)分析按如下进行: 在 35°C 下将 100 μL 溶解于四氢呋喃(THF)中的样品(5-20 mg/mL)注射加载到 Polymer Labs PL Gel Mixed Bed E(x2)柱上, 使用 Waters 515 HPLC 泵及 HPLC 级 THF 流动相流速 1.0 mL/min, 并在 35°C 下通过 Waters 410 差示折光计检测。通过与 Polymer Lab Polystyrene 窄分布标准相比确定 M_n 、 M_w 和多分散性(PD)值。**ESI-TOF MS:** 电喷雾(ESI)飞行时间(TOF)MS 分析在 Applied Biosystems Mariner 仪器上进行。该仪器以正离子模式操作。该仪器使用标准溶液集中校准, 其中标准溶液包含赖氨酸、血管紧张素、缓激肽(片段 1-5)和 des-Pro 缓激肽。此混合物提供从 147 到 921 m/z 的七点校准。外加电压参数由从同一标准溶液获得的信号优化。

在四氢呋喃(THF)中以 1 mg/mL 制备聚合物样品的储备溶液。从这些储备溶液, 将样品制备为在异丙醇(IPA)中的 30 μM 溶液, 外加按体积计 2% 在 IPA 中的饱和 NaCl, 用于 ESI-TOF MS 分析。将样品以 35 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的速度直接注入到所述 ESI-TOF MS 仪器中。

机械性能和氧渗透性: 模量和拉伸试验使用拉伸强度试验(型号 4502)仪根据 ASTM D-1708a 进行, 其中将水凝胶薄膜样品浸入硼酸酯缓冲盐水中, 将适当尺寸的薄膜样品测量长度 22 毫米和宽度 4.75 毫米, 其中该样品进一步具有形成狗骨状(dog bone)的末端以适应应用拉伸强度试验仪的夹具对样品的抓握, 厚度为 200+50 微米。

氧渗透性(也称 Dk)由如下方法测定。也可以使用其他方法和/或仪器,只要能由此获得相当于所述方法的氧渗透性值。含硅水凝胶的氧渗透性由极谱法(ANSI Z80.20-1998)使用 O2 Permeometer Model 201T 仪器(Createch, Albany, California USA)测量,该仪器具有在其末端包含中心、环状金阴极的探头和与阴极绝缘的银阳极。测试仅仅在预先检查无小孔的、平坦的,三个不同中心厚度介于 150 到 600 微米的含硅水凝胶膜样品上进行。薄膜样品的中心厚度测量可使用 Rehder ET-I 电子测厚仪测量。通常,薄膜样品具有圆盘形状。对薄膜样品进行测量,将探头浸入在 $35^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}$ 下校准的包含循环磷酸盐缓冲盐水(PBS)的浴中。在将探头和薄膜样品浸入 PBS 浴中前,将薄膜样品放入并以阴极为中心,该阴极用平衡的 PBS 预先湿润,以确保没有气泡或过多的 PBS 存在于阴极和薄膜样品之间,然后将薄膜样品用固定帽固定到探头上,使探头的阴极部分仅与薄膜样品接触。对于含硅水凝胶薄膜,常可在探头阴极和薄膜样品之间使用特氟隆聚合物薄膜,例如具有圆盘形状。在这样的情况下,先将特氟隆薄膜放在预先湿润的阴极上,然后将薄膜样品放到特氟隆薄膜上,确保没有气泡或过多的 PBS 存在于特氟隆薄膜或薄膜样品下。一旦汇总测试,只有相关系数值(R^2)为 0.97 或更高的数据记入 Dk 数值的计算。每个厚度至少获得两个 Dk 测量,并满足 R^2 值。使用已知的回归分析法,氧渗透性(Dk)由具有至少三个不同厚度的薄膜样品计算。将用 PBS 外的溶液水合的任何薄膜样品先浸泡入净化的水中并平衡至少 24 小时,再浸泡到 PHB 中并使得平衡至少 12 小时。将仪器定期清洁并用 RGP 标准定期校准。上下限通过计算储存值(Repository values)的 $\pm 8.8\%$ 而建立,其中的储存值由 William J. Benjamin 的 The Oxygen Permeability of Reference Materials, Optom Vis Sci 7 (12s): 95(1997)等建立,在此以引用的方式加入全部内容:

材料名称	储存值	下限	上限
Fluoroperm 30	26.2	24	29
Menicon EX	62.4	56	66
Quantum II	92.9	85	101

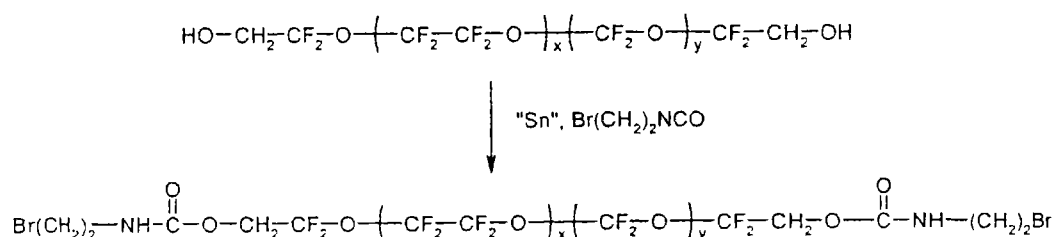
缩写

NVP 1-乙烯基-2-吡咯烷酮

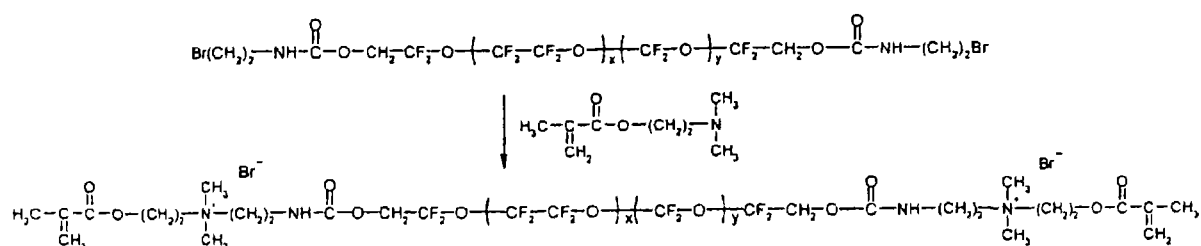
TRIS	甲基丙烯酰氧丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷
HEMA	2-羟乙基甲基丙烯酸酯
v-64	2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)
PG	1,3-丙二醇
EGDMA	二甲基丙烯酸乙二醇酯
SA	2-[3-2H-苯并三唑-2-基]-4-羟苯基]甲基丙烯酸乙酯
IMVT	1,4-二[4-(2-甲基丙烯酰氧乙基)苯氨基]蒽醌

除非另有特别规定或通过其使用而明确, 实施例中所用的全部数字都当视为用术语“约”修饰, 并且为重量百分比。

实施例 1: 溴乙基封端的 PFPE 的合成: 用 3 滴二月桂酸锡处理氟化聚醚(FOMBLIN (R) ZDOL, Solvay Solexis, 1950 g/mol, 7.01 g)和异氰酸 2-溴乙酯(0.65 mL, 7.2 mmol)在 1,1,2-三氯-三氟乙烷(7 mL)的溶液, 并使所述溶液搅拌过夜。将得到的混合物经 0.5 μm 的 PTFE 过滤器过滤而后在减压下除去溶剂从而得到 7.07 g 产物。



实施例 2: 溴化甲基丙烯酸铵封端的 PFPE 的合成: 将实施例 1 得到的产物溶解于乙酸乙酯和 α,α,α -三氟甲苯的混合物中, 用甲基丙烯酸 N,N-二甲基氨基乙酯(1.6 mL)处理并加热直至由质子 NMR 谱监测到充分的转化。然后可以在减压下除去溶剂。所述阳离子可聚合氟化聚(醚)的结构由 ESI-MS 确认。



实施例 3-11：含预聚合物的薄膜的聚合和加工：将含有来自实施例 2 的氟化聚醚单体的液体单体溶液与通用于眼科材料的其它单体和添加剂(稀释剂、引发剂等)一起以不同的厚度夹在硅烷化玻璃板之间，并使用通过在氮气氛下在 100℃下加热 2 小时热分解所述自由基发生添加剂来聚合。配方列于表 1 中。

表 1

实施例	实施例 2	NVP	HEMA	TRIS	HFIPMA	PG	EGDMA	v-64
3	10.0	0.0	10.0	50.0	25.0	4.0	0.5	0.5
4	10.0	20.0	0.0	45.0	20.0	4.0	0.5	0.5
5	25.0	25.0	10.0	0.0	35.0	4.0	0.5	0.5
6	10.0	50.0	10.0	25.0	0.0	4.0	0.5	0.5
7	10.0	25.0	10.0	25.0	25.0	0.0	0.5	0.5
8	10.0	25.0	10.0	25.5	25.0	4.0	0.0	0.5
9	35.0	50.0	10.0	0.0	0.0	4.0	0.5	0.5
10	45.0	50.5	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.5

实施例 11：将薄膜从玻璃板上移出并在去离子 H₂O 中水合化/分离至少 4 h，转入到新鲜的去离子 H₂O 中并在 121℃下高压灭菌 30 min。然后分析冷却的薄膜对用于所述眼科材料中的选定性质。机械测试根据上述的 ASTM D-1708a 在硼酸盐缓冲盐水中进行。如以上讨论，使用三种不同厚度的合格的薄膜在 35℃下在磷酸盐缓冲盐水中测量氧渗透性，以 Dk(或 barrer)为单位。

实施例 12：含有氟化聚醚单体的眼科透镜的聚合和加工。

在惰性氮气氛下将 40 uL 可溶液体单体混合物的等分样品(含有 13.9 重量份得自实施例 2 的产物、23.3 重量份 TRIS、41.8 重量份 NVP、13.9 重量份 HEMA、5 重量份 PG、0.5 重量份 v-64、1.5 重量份 SA 以及 60 ppm 的 IMVT)密封在前面的聚丙烯与后面的隐形眼镜模具之间，移入烤箱并在 100℃在惰性氮气氛下加热 2 h。将冷却后的模具对分离，从所述模具中移出干的透镜，在去离子 H₂O 中水合化/分离两次至少 3 min，转入并密封于包含缓冲盐水溶液的高压灭菌瓶中并在 121℃下高压灭菌 30 min。