

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08F290/06

C08G 18/50 C12N 5/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96192999.5

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1121430C

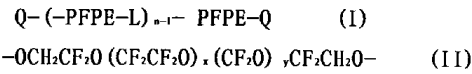
[22] 申请日 1996.3.27 [21] 申请号 96192999.5
[30] 优先权
[32] 1995. 4. 4 [33] AU [31] PN2160
[32] 1995. 5. 17 [33] AU [31] PN3025
[86] 国际申请 PCT/EP96/01340 1996.3.27
[87] 国际公布 WO96/31548 英 1996.10.10
[85] 进入国家阶段日期 1997.9.30
[71] 专利权人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
共同专利权人 联邦科学和工业研究组织
[72] 发明人 G·F·梅斯 B·G·雷科克
M·C·格里费斯 E·彻昂格
J·G·斯逊尔 G·约翰逊
[56] 参考文献
US4440918 1984.04.03 C08F4/18

US4818801 1989.04.04 C09F4/18
US4929692 1990.05.29 C08F16/24
审查员 裴少平
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 刘金辉

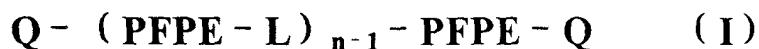
权利要求书 2 页 说明书 31 页

[54] 发明名称 细胞生长基质聚合物
[57] 摘要

本发明描述了包含式 I 的大单体的细胞生长基质聚合物：其中 n 为至少 1.0；各个 PFPE 可相同或不同，为式 II 的全氟化聚醚；其中 CF₂CF₂O 和 CF₂O 单元可无规分布或以嵌段分布在链中，其 x, y 可相同或不同，这样全氟聚醚的分子量范围为 242-4000，L 为双官能结合基团；以及在大单体的各个末端的 Q 可相同或不同并为可聚合基团。细胞生长基质聚合物可用于制备角膜植入物。

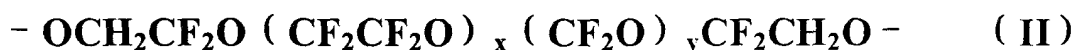


1. 聚合物作为细胞生长基质的用途, 所述聚合物包括式 I 的大单体:



其中 n 为至少 1.0;

各 PFPE 可相同或不同并为式 II 的全氟化聚醚



其中 CF_2CF_2O 和 CF_2O 单元可无规分布或以嵌段分布在链中, 其中 x 和 y 可相同或不同, 这样全氟聚醚的分子量范围为 242 - 4000, L 为双官能连接基团; 以及

在大单体的各个末端的 Q 可相同或不同, 并为可聚合基团。

2. 根据权利要求 1 的聚合物的用途, 其中 n 为 1 - 5。

3. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 n 为 1 - 4。

4. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 Q 为包含烯属不饱和部分的可聚合基团。

5. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 Q 选自丙烯酰基、异丁烯酰基、苯乙烯基、丙烯酰氨基、丙烯酰氨基烷基、尿烷异丁烯酸酯, 或其任何取代的衍生物。

6. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 L 为二异氰酸酯的二价残基 ($-C(O)-NH-R-NH-C(O)-$)。

7. 根据权利要求 6 的聚合物的用途, 其中二价残基衍生自选自三甲基亚己基二异氰酸酯 (TMHMDI)、异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI)、亚甲基二苯基二异氰酸酯 (MDI) 和 1,6-亚己基二异氰酸酯 (HMDI) 的二异氰酸酯。

8. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 x 为 0 - 20。

9. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 x 为 8 - 12。

10. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 y 为 0 - 25。

11. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 y 为 10 - 14。

12. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物的用途, 其中 n 为 1-5, L 为衍生自三甲基亚己基二异氰酸酯 (TMHMDI) 的二价残基, Q 为衍生自异丁烯酸异氰酸基乙酯的残基。

13. 根据权利要求 1 的聚合物的用途, 其中大单体具有式 III:

$$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) \text{COOC}_2\text{H}_4\text{NHCO} - (- \text{PFPE} - \text{CONH} - \text{R} - \text{NHCO} -)_{n-1} - \text{PFPE} - \text{CONH} \text{C}_2\text{H}_4\text{OCOC}(\text{CH}_3) = \text{CH}_2 \quad (\text{III})$$

其中 PFPE 为式 II 的全氟化聚醚

$$- \text{OCH}_2\text{CF}_2\text{O}(\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O})_x(\text{CF}_2\text{O})_y\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O} - \quad (\text{II})$$

其中 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O}$ 和 CF_2O 单元可无规分布或以嵌段分布在链中, n 为至少 1.0, R 为 TMHMDI 的三甲基亚己基组分, 和其中 x 为 8-10, y 为 10-14。

细胞生长基质聚合物

技术领域

本发明涉及生物相容的聚合物以及由其形成的产物，特别是涉及细胞生长物质和由其形成的植入物。

背景技术

文献中有广泛的关于组织细胞与准备用于植入物中的合成聚合物物质表面之间的相互作用的报导。大多数报导都是来自于目的在于设计能支持组织细胞与聚合表面的非常紧密和有效结合的聚合物表面的研究。这些聚合物表面将被用于某些需要的植入物应用，例如皮肤接触装置的组织接触表面。另一种应用是用作小直径血管植入物的腔表面，其中内皮细胞将覆盖聚合物的表面。在这些应用中，细胞与合成聚合物表面的紧密结合是植入物有效所必需的。

在以前的研究中，已证实组织细胞，例如内皮细胞和成纤维细胞不能有效地粘附于疏水性的聚合物表面（例如固着空气-水接触角为约90度或者更高的聚合物表面）。现有技术广泛报导为了产生有效的组织细胞的初始结合，疏水性聚合物表面需要进行化学改性以使其具有一定可湿性（例如，固着空气-水接触角为80 - 40度）。组织细胞与这种“可润湿聚合物”的初始结合的生化机理也成为研究的主题，且已表明细胞结合取决于糖蛋白在含有细胞结合位点的聚合物表面上的吸附。这种糖蛋白包括在血清和组织细胞外基质中发现的纤连蛋白和在血清中发现的玻连蛋白。因此现有技术教导对于组织细胞与合成聚合物表面的有效结合，聚合物应具有“可润湿的”表面化学，并应有效吸附某些组织细胞可能与其结合的糖蛋白。在其它的植入物应用中，例如可被放进结缔组织的植入物，其中细胞密度低，细胞的紧密结合可能对植入物的有效是非必需的，疏水性聚合物可能是可接受的。对于某些植入物，例如眼内镜片，或替代膀胱，细胞结合是明显不利的。

通常认为细胞与合成疏水性聚合物基质的粘附需要对合成聚合物的表

面化学或局部化学进行特定改性以便于细胞的粘附和生长。现有技术中的一些用于这些聚合物的改性方法为辉光放电，等离子聚合和辐射接枝。还描述了细胞与合成疏水性聚合物表面的结合也可通过吸附或共价结合一种或多种细胞粘附分子或其片段到聚合物表面来促进，例如纤连蛋白，玻连蛋白，胶原蛋白等。

到目前为止，用人工角膜替代角膜组织(即基质组织)的移植实践包括在角膜上进行切割，接着在上皮层后面切出一个深的袋以移出受损的角膜；将移植角膜放进这个袋中，通过缝合封闭切割处的外科方法。在这种情况下植入物上的细胞生长是不需要和不期望的。最近提出的用于纠正屈光误差的方法为将透镜植入角膜上皮。这种上皮内透镜植入通常通过刮去角膜上皮细胞层，接着将合成的透镜直接放在角膜组织上并与其紧密接触来进行。在放置以后立即通过如下方法将合成透镜固定：

- (i) 合成透镜的材料特点允许它与下层组织粘附，或
- (ii) 通过使用生物相容性胶，或
- (iii) 通过缝合。

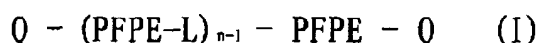
为了使这种上皮内植入物有效，关键是植入物的表面和设计应支持角膜上皮组织对透镜前表面的初始覆盖，和上皮组织随后的持久和有效的粘附。然而基质内植入物不期望获得紧密的细胞粘附，上皮内植入物需要角膜上皮细胞和组织的紧密和全面覆盖，这样可发挥角膜上皮形成对外界环境的屏障并提供泪膜基层的正常功能。从现有技术预测为了满足这种要求，需要对疏水性聚合物进行化学表面改性以产生可润湿表面，或用促进细胞结合的糖蛋白或其片段处理。

美国专利 4,440,918 和 4,818,801 描述了将远整全氟聚醚单体和组合物用于制备接触透镜和其它具有改进的氧渗透性和抗污染的眼用装置。美国专利 4,440,918 和 4,818,801 主要涉及接触透镜，其中蛋白质或其它生物成分的沉积导致视力下降，并且其中细胞生长被认为对使用远整全氟化聚醚作为接触透镜或其它眼用装置，例如眼内透镜是有害的。这些物质还被建议用在例如为了纠正视觉困难将角膜植入物移入眼内的其它用途中。现已知的植入物包括眼内透镜和将透镜植入角膜基质中，尤其在角膜基质的后部。在这些情况下，聚合物的生物相容性将取决于植入物对营养物和

小分子量分子的渗透性以及植入物的抗污染性。在基质内植入物的情况下，既未预计到也不知道紧密的细胞粘附是植入物有效所需要的。

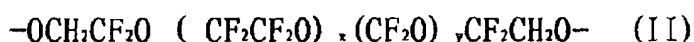
目前可获得的用作细胞生长基质的生物相容性聚合物具有许多缺点，例如被蛋白质、碳水化合物和其它这类物质污染，不良的生物稳定性以致当被用于移植时聚合物分解，以及与其它加工步骤有关的费用，例如使合成聚合物支持细胞粘附和生长的表面改性，因为人的细胞通常在由聚合物质制成的产品表面上显示出很小的均匀生长的倾向。

发明内容 我们已发现在不需要其它处理步骤下，远整全氟化聚醚聚合物促进细胞的粘附和生长。这些聚合物尤其适合于用作需要上皮形成的类型的角膜植入物。因此本发明提供了一种细胞生长基质聚合物，包括式 I 的聚合大单体。



其中 n 为至少 1.0；

各 PFPE 可相同或不同，为式 II 的全氟化聚醚：



其中 CF_2 、 CF_2O 和 CF_2O 单元可无规分布或以嵌段分布在链中，其 x 和 y 可相同或不同，以使全氟聚醚的分子量范围为 242-4000；

L 为双官能连接基团；以及在大单体的各个末端的 Q 可相同或不同，并为可聚合基团。

优选 n 是 1 至 5，较优选是 1 至 4。

Q 优选为含有可参加聚合反应的烯属不饱和部分的可聚合基团。在大单体的各个末端的可聚合基团 Q 可相同或不同。优选 Q 为式 A 基团



其中 P_1 是可游离基聚合基团；

Y 为 $-CONHCOO-$ 、 $-CONHCONH-$ 、 $-OCONHCO-$ 、 $-NHCONHCO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NHCoo-$ 或 $-OCONH-$ ；

m 和 p 各自独立地为 0 或 1;

R' 是具有至多 20 个碳原子的有机化合物的二价基团;

X_1 为 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 或 $-OCONH-$ 。

可游离基聚合基团 P_1 为例如具有至多 20 个碳原子的链烯基、链烯基芳基或链烯基亚芳基烷基。链烯基的实例为乙烯基、烯丙基、1-丙烯-2-基、1-丁烯-2-基、-3-基和-4-基、2-丁烯-3-基、和戊烯基、己烯基、辛烯基、癸烯基和十一碳烯基的异构体。链烯基芳基的实例为乙烯基苯基、乙烯基萘基或烯丙基苯基。链烯基亚芳基烷基的实例为邻、间或对乙烯基苄基。

P_1 优选为具有至多 12 个碳原子的链烯基或链烯基芳基，尤其优选具有至多 8 个碳原子的链烯基，最优选具有至多 4 个碳原子的链烯基。

Y 优选为 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OCONH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-CONH-$ ，尤其优选 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NHC(O)-$ 、或 $-CONH-$ ，最优选 $-COO-$ 或 $-OCO-$ 。

X_1 优选为 $-NHCONH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 或 $-OCONH-$ ，尤其优选 $-NHC(O)O-$ 或 $-OCONH-$ 。

在一个优选的实施方案中符号 m ， p 不同时为 0。如果 p 为 0， m 优选 1。

R' 优选亚烷基、亚芳基、具有 6 - 20 碳原子的饱和二价环脂族基、亚芳基亚烷基、亚烷基亚芳基、亚烷基亚芳基亚烷基或亚芳基亚烷基亚芳基。

R' 优选为具有至多 12 个碳原子的二价基团，尤其优选具有至多 8 个碳原子的二价基团。在一个优选的实施方案中， R' 进一步为具有至多 12 个碳原子的亚烷基或亚芳基。 R' 尤其优选的实施方案为低级亚烷基，尤其是具有至多 4 个碳原子的低级亚烷基。

尤其优选的是 Q 选自丙烯酰基、异丁烯酰基、苯乙烯基、丙烯酰氨基、丙烯酰氨基烷基、尿烷异丁烯酸酯或其任意取代的衍生物。最优选 Q 为式 A 化合物，其中 P_1 为至多 4 个碳原子的链烯基， Y 为 $-COO-$ ， R' 为至多 4 个碳原子的亚烷基， X_1 为 $-NHC(O)O-$ ， m 和 p 均为 1。

适宜的取代基可选自：具有至多 10 个碳原子的烷基、链烯基、炔基、芳基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、卤代芳基、羟基、烷氧

基、链烯氧基、芳氧基、卤代烷氧基、卤代链烯氧基、卤代芳氧基、氨基、烷基氨基、链烯基氨基、炔基氨基、芳基氨基、酰基、芳酰基、链烯基酰基、芳基酰基、酰基氨基、烷基磺酰氧基、芳基亚磺酰氧基、杂环基、杂环氧基、杂环氨基、卤代杂环基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、芳硫基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、二烷基氨基和二烷基磺酰基。

连接基团 L 可为能与羟基反应的任何双官能部分。L 适宜的前体为 α, ω -二环氧化物、 α, ω -二异氰酸酯、 α, ω -二异硫氰酸酯、 α, ω -二酰基卤化物、 α, ω -二硫代酰基卤化物、 α, ω -二羧酸、 α, ω -二硫代羧酸、 α, ω -二酐、 α, ω -二内酯、 α, ω -二烷基酯、 α, ω -二卤化物、 α, ω -二烷基醚、 α, ω -二羟基甲基酰胺。优选连接基团为二异氰酸酯的二价残基 $(-C(O)-NH-R-NH-C(O)-)$ ，其中 R 为具有至多 20 个碳原子的二价有机基团。

二价基团 R 为例如具有至多 20 个碳原子的亚烷基、亚芳基、亚烷基亚芳基、亚芳基亚烷基或亚芳基亚烷基亚芳基、具有 6 - 20 个碳原子的饱和二价环脂族基团或具有 7 - 20 个碳原子的亚环烷基亚烷基亚环烷基。

在一个优选的实施方案中，R 为具有至多 14 个碳原子的亚烷基、亚芳基、亚烷基亚芳基、亚芳基亚烷基或亚芳基亚烷基亚芳基或具有 6 - 14 个碳原子的饱和二价环脂族基团。在一个尤其优选的实施方案中，R 为具有至多 12 个碳原子的亚烷基或亚芳基或具有 6 - 14 个碳原子的饱和二价环脂族基团。

在一个优选的实施方案中，R 为具有至多 10 个碳原子的亚烷基或亚芳基或具有 6 - 10 个碳原子的饱和二价环脂族基团。

尤其优选的含义是，R 为来自二异氰酸酯的基团，例如来自己烷 1, 6 - 二异氰酸酯、2, 2, 4 - 三甲基己烷 1, 6 - 二异氰酸酯、四亚甲基二异氰酸酯、亚苯基 1, 4 - 二异氰酸酯、甲苯 2, 4 - 二异氰酸酯、甲苯 2, 6 - 二异氰酸酯、间或对四甲基二甲苯二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯或环己烷 1, 4 - 二异氰酸酯。

芳基为碳环芳基，它未被取代或优选被低级烷基或低级烷氧基取代。实例为苯基、甲苯基、二甲苯基、甲氧基苯基、叔丁氧苯基、萘基和菲基。

亚芳基优选为亚苯基、亚萘基，它未被取代或被低级烷基或低级

烷氧基取代, 尤其为 1, 3 - 亚苯基、1, 4 - 亚苯基或甲基 - 1, 4 - 亚苯基、1, 5 - 亚萘基或 1, 8 - 亚萘基。

饱和二价环脂族基团优选为亚环烷基, 例如亚环己基或亚环己基(低级亚烷基), 例如亚环己基亚甲基, 它未被取代或被一个或多个低级烷基, 例如甲基取代, 例如三甲基亚环己基亚甲基, 例如二价异佛尔酮基团。

用于本发明的目的, 除非另有说明, 与基团和化合物有关的术语“低级”尤其是指具有至多 8 个碳原子的基团或化合物, 优选具有至多 4 个碳原子。

低级烷基尤其具有至多 8 个碳原子, 优选至多 4 个碳原子, 为例如甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基或异己基。

亚烷基具有至多 12 个碳原子, 可为直链或支链。适宜的实例为亚癸基、亚辛基、亚己基、亚戊基、亚丁基、1, 2 - 亚丙基、1, 2 - 亚乙基、亚甲基、2 - 亚丙基、2 - 亚丁基、3 - 亚戊基等。

低级亚烷基为具有至多 8 个碳原子的亚烷基, 尤其优选至多 4 个碳原子。低级亚烷基尤其优选的含义是 1, 2 - 亚丙基、1, 2 - 亚乙基和亚甲基。

亚烷基亚芳基或亚芳基亚烷基中的亚芳基单元优选为亚苯基, 它未被取代或被低级烷基或低级烷氧基取代, 其中的亚烷基单元优选为低级亚烷基, 例如亚甲基或 1, 2 - 亚乙基, 尤其为亚甲基。因此, 这些基团优选亚苯基亚甲基或亚甲基亚苯基。

低级烷氧基尤其具有至多 8 个碳原子, 优选至多 4 个碳原子, 为例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基或己氧基。

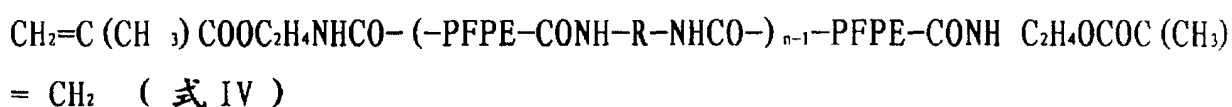
亚芳基亚烷基亚芳基优选为在亚烷基单元中具有至多 8 个碳原子的亚苯基(低级亚烷基)亚苯基, 尤其在亚烷基单元中具有至多 4 个碳原子, 例如亚苯基亚乙基亚苯基或亚苯基亚甲基亚苯基。

产生二价残基的优选的二异氰酸酯的一些实例包括三甲基亚己基二异氰酸酯(TMMDI)、异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)、亚甲基二苯基二异氰酸酯(MDI)和 1, 6 - 亚己基二异氰酸酯(HMDI)。

式 II 中的 x 优选范围为 0 - 20, 较优选范围为 8 - 12, y 的范围为 0 - 25, 较优选范围为 10 - 14。

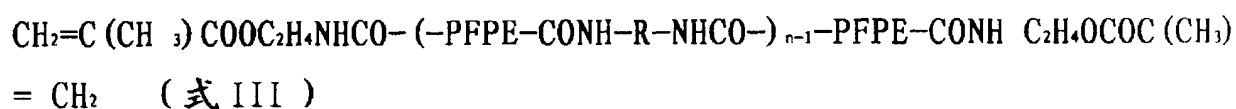
优选的大单体为其中 n 的范围为 $1 - 4$ ， L 为来自三甲基亚己基二异氰酸酯(TMHMDI)的二价残基， Q 为来自异丁烯酸异氰酸基乙酯的残基的大单体。

本发明优选的实施方案涉及包含式 IV 的聚合大单体的细胞生长基质聚合物:



其中 PFPE 为如本文定义的式 II 的全氟化聚醚，其中 x 为 $8 - 10$ ， y 为 $10 - 14$ ， $n > 1.0$ ， R 为具有至多 12 个碳原子的亚烷基或亚芳基或具有 6 - 14 个碳原子的饱和二价环脂族基团。

在本发明一个尤其优选的实施方案中，提供了一种包含式 III 的聚合大单体的细胞生长基质聚合物:



其中 PFPE 为如本文定义的式 II 的全氟化聚醚， n 为至少 1.0， R 为 TMHMDI 的三甲基亚己基组分，其中 x 为 $8 - 10$ ， y 为 $10 - 14$ 。

我们还发现与现有技术描述的内皮细胞和成纤维细胞与合成聚合物的结合不同的是，在远整全氟化聚醚聚合物的情况下，角膜上皮细胞的初始结合不依赖于来自培养基的糖蛋白纤连蛋白或玻连蛋白的吸附。我们的发现表明远整全氟化聚醚聚合物直接支持角膜内皮细胞的粘附。

另一方面，本发明提供了一种用于体外人或动物细胞的结合和生长的物质，其中该物质包含本文定义的细胞生长基质聚合物。

另一方面，本发明提供了一种用于体内人或动物细胞结合的物质，其中该物质包含本文定义的细胞生长基质聚合物。

另一方面，本发明提供了一种用于人或动物细胞的结合和生长的物质，该物质包含本文所定义的细胞生长基质聚合物，此外还包括被吸附或被偶连的粘附糖蛋白。优选地，该粘附糖蛋白选自纤连蛋白、玻连蛋白、胶原蛋白、层粘连蛋白和血小板反应蛋白。

另一方面，本发明提供了一种制备细胞生长基质聚合物的方法。在存

在适宜的引发剂时可将本发明的大单体共聚或均聚以提供透明的聚合物。可以使用现有技术中已知的进行聚合的标准方法，优选游离基聚合。游离基聚合可在适宜的容器或器皿中通过照射(使用紫外线)含有UV引发剂例如苯偶姻甲基醚的单体混合物来简单地进行。将该混合物照射足够长的时间以使聚合作用发生。另一方面，可采用使用热引发剂，例如偶氮二异丁腈的热引发作用。

可直接或在存在一种或多种溶剂时将大单体转化成聚合物。虽然大单体的结构对产生的模量具有最重要的影响，但是溶剂和共聚用单体的选择也具有作用。有用的溶剂包括选自下面种类的那些：酯，醇，醚和卤代溶剂。氟化溶剂尤其有用，它们与来自上面种类的其他溶剂结合使用(比例为1:9-9:1)是尤为需要的。在聚合混合物中需要的溶剂浓度为0-70% w/w，尤其是10-50% w/w。优选的溶剂包括乙酸酯，尤其是乙酸异丙酯和乙酸叔丁酯，2-(三氟甲基)-2-丙醇，氯氟烷烃，尤其是三氯三氟乙烷，和全氟化的烷烃，例如全氟-1,3-二甲基环己烷等。

可掺入包含一种或多种可进入反应形成共聚物的烯属不饱和基团的共聚用单体。烯属不饱和基团优选选自丙烯酰基、异丁烯酰基、苯乙烯基、丙烯酰氨基、丙烯酰氨基烷基，尿烷异丁烯酸酯，或其任何取代的衍生物。适宜的共聚用单体包括含有氟和硅的丙烯酸烷基酯和亲水性的共聚用单体，对于本领域技术人员它们可选自宽范围的可获得的物质和它们的混合物。

存在于新的聚合物中的共聚用单体可为亲水性或疏水性的或它们的混合物。适宜的共聚用单体尤其是通常用在生产接触透镜和生物药物的物质中的那些。疏水性的共聚用单体是指通常产生不溶于水的均聚物并能吸收少于10%(重量)的水的单体。类似地亲水性的共聚用单体是指通常产生可溶于水或可吸附至少10%(重量)水的单体。

适宜的疏水性共聚用单体是，但不限于，丙烯酸和异丁烯酸的 $C_1 - C_{18}$ 烷基酯和 $C_3 - C_{18}$ 环烷基酯、 $C_3 - C_{18}$ 烷基丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺、丙烯腈、甲基丙烯腈、 $C_1 - C_{18}$ 链烷酸乙烯酯、 $C_2 - C_{18}$ 链烯烃、 $C_2 - C_{18}$ 卤代链烯烃、苯乙烯、(低级烷基)苯乙烯、低级烷基乙烯基醚、丙烯酸和异丁烯酸的 $C_2 - C_{10}$ 全氟烷基酯和相应的部分氟化的丙烯酸酯和异丁烯酸酯、丙烯

酸和异丁烯酸的 $C_3 - C_{12}$ 全氟烷基乙硫基羰基氨基乙酯、丙烯酰氧基-和异丁烯酰氧基烷基硅氧烷、N-乙烯基吡啶、马来酸、富马酸、衣康酸、中康酸等的 $C_1 - C_{12}$ 烷基酯。

优选的实例为丙烯腈、具有 3 - 5 个碳原子的烯属不饱和羧酸的 $C_1 - C_4$ 烷基酯或具有至多 5 个碳原子的羧酸乙烯酯。

适宜的疏水性共聚用单体的实例为丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸异丙酯、丙烯酸环己酯、丙烯酸 2-乙基己酯、异丁烯酸甲酯、异丁烯酸乙酯、异丁烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、戊酸乙烯酯、苯乙烯、氯丁二烯、氯乙烯、1, 1-二氯乙烯、丙烯腈、1-丁烯、丁二烯、甲基丙烯腈、乙烯基甲苯、乙烯基乙醚、异丁烯酸全氟化己基乙硫基羰基氨基乙酯、异丁烯酸异冰片酯、异丁烯酸三氟乙酯、异丁烯酸六氟异丙酯、异丁烯酸六氟丁酯、异丁烯酸三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙酯(下文: 三异丁烯酸酯)、丙烯酸三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基丙酯(下文: 三丙烯酸酯)、3-异丁烯酰氧丙基五甲基二硅氧烷和双(异丁烯酰氧丙基)四甲基二硅氧烷。

疏水性共聚用单体的优选实例为异丁烯酸甲酯、三丙烯酸酯、三异丁烯酸酯和丙烯腈。

适宜的亲水性共聚用单体为, 但不限于, 羟基取代的丙烯酸低级烷基酯和异丁烯酸低级烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、(低级烷基)丙烯酰胺和异丁烯酰胺、乙氧基化的丙烯酸酯和异丁烯酸酯、羟基取代的(低级烷基)丙烯酰胺和异丁烯酰胺、羟基取代的低级烷基乙烯基醚、乙烯基磺酸钠、苯乙烯磺酸钠、2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸、N-乙烯基吡咯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮、2-乙烯基噁唑啉、2-乙烯基-4, 4'-二烷基噁唑啉-5-酮、2-和4-乙烯基吡啶、具有总共 3 - 5 个碳原子的烯属不饱和羧酸、氨基(低级烷基)-(这里术语“氨基”还包括季铵)、一(低级烷基氨基)(低级烷基)和二(低级烷基氨基)(低级烷基)丙烯酸酯和异丁烯酸酯、烯丙基醇等。优选的实例为例如 N-乙烯基-2-吡咯烷酮、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、羟基取代的丙烯酸低级烷基酯和异丁烯酸低级烷基酯、羟基取代的(低级烷基)丙烯酰胺和异丁烯酰胺和具有总共 3 - 5 个碳原子的烯属不饱和羧酸。

适宜的亲水性共聚用单体的实例为异丁烯酸羟基乙酯(HEMA)、丙烯酸羟基乙酯、丙烯酸羟基丙酯、异丁烯酸 2 - 羟基丙酯三甲基铵盐酸盐(Blemer[®]QA, 例如购自 Nippon Oil), 异丁烯酸二甲基氨基乙酯(DMAEMA)、二甲基氨基乙基(甲基)丙烯酰胺、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、N, N - 二甲基丙烯酰胺(DMA)、烯丙基醇、乙烯基吡啶、异丁烯酸甘油酯、N - (1, 1 - 二甲基 - 3 - 氧代丁基)丙烯酰胺、N - 乙烯基 - 2 - 吡咯烷酮(NVP)、丙烯酸、异丁烯酸等。

优选的亲水性共聚用单体为异丁烯酸 2 - 羟基丙酯三甲基铵盐酸盐、异丁烯酸 2 - 羟基乙酯、异丁烯酸二甲基氨基乙酯、异丁烯酸 2 - 羟基丙酯三甲基铵盐酸盐、N, N - 二甲基丙烯酰胺和 N - 乙烯基 - 2 - 吡咯烷酮。

尤其优选的共聚用单体包括丙烯酸二氢全氟烷基酯, 例如丙烯酸二氢全氟辛酯和丙烯酸 1, 1 - 二氢全氟丁酯、丙烯酸三氢全氟烷基酯, 丙烯酸四氢全氟烷基酯、异丁烯酸或丙烯酸的三(三甲基甲硅烷基氧基)丙酯, 和含有胺的共聚用单体, 例如异丁烯酸 N, N - 二甲基 - 氨基乙酯、N, N - 二甲基丙烯酰胺和 N, N - 二甲基氨基乙基丙烯酰胺。向配方中加入的各共聚用单体的优选范围为 0 - 60 % (重量), 最优选占配方组成的 0 - 40 % (重量)。式 I 的大单体的混合物还可与其他共聚用单体一起或单独用来制备适宜的共聚物。

如果需要, 可通过加入交联剂, 例如多不饱和的交联共聚用单体来加强聚合物网络。在这种情况下, 使用术语交联的聚合物。因此, 本发明进一步涉及包含式(I)的大单体的聚合产物的交联聚合物, 如果需要, 具有至少一种乙烯基共聚用单体和至少一种交联共聚用单体。

常用的交联共聚用单体的实例为(甲基)丙烯酸烯丙酯、二(甲基)丙烯酸低级亚烷基二醇酯、二(甲基)丙烯酸聚(低级亚烷基)二醇酯、二(甲基)丙烯酸低级亚烷基酯、二乙烯基醚、二乙烯基砜、二和三乙烯基苯、三(甲基)丙烯酸三羟甲基丙酯、四(甲基)丙烯酸季戊四醇酯、二(甲基)丙烯酸双酚 A 酯、亚甲基双(甲基)丙烯酰胺、邻苯二甲酸三烯丙酯和邻苯二甲酸二烯丙酯。

如果使用交联共聚用单体, 采用的量为聚合物预期总重量的 0.05 - 20 %, 优选共聚用单体为 0.1 - 10 %, 较优选为 0.1 - 2 %。

作为实例，在生产细胞生长物质和这些聚合物的植入物中将适宜量的可聚合单体，溶剂（如果需要）和光引发剂混和在一起形成聚合混合物。接着用氮洗涤该聚合混合物并将需要量的聚合混合物分配到适宜的模具中。关上模具并夹紧，将组件放到装有 365nmUV 灯的照射室中。进行一段所需时间的照射，接着分开模具的一半。在适宜溶剂（例如乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯/氟化的溶剂混合物）中萃取聚合的物质。接着用醇（例如，异丙醇），随后用盐水交换溶剂得到产物。

大单体可与其他添加剂，例如辅助剂或生长因子，包括纤连蛋白、玻连蛋白、胶原蛋白、层粘连蛋白和血小板反应蛋白，聚合形成细胞生长基质聚合物。

对于本领域普通技术人员来讲显而易见的是，聚合还可在另一基质的表面或在支持基质内部进行，这样基质将被覆盖有全氟化聚醚聚合物。

本发明的细胞生长基质聚合物还可用于制备多孔基质。孔隙率可由材料的固有的孔隙率提供。另外，可通过在 WO 90/07575, WO91/07687, 美国专利 No 5, 244, 799, 美国专利 No 5, 238, 613, 美国专利 No 4, 799, 931 和美国专利 No 5, 213, 721 中描述的各种方法将孔引入聚合物中，它们的内容被本文引作参考。

通过适宜的选择，得到的细胞生长基质聚合物是光学透明的，具有提供与含水介质，组织和细胞物质的良好匹配性的折光率。结果该聚合物可理想地用作眼科修复物例如角膜配戴物（onlay）或植入物。

可使用本领域已知的常规的模塑和加工技术将本发明的聚合物制成其它有用的细胞生长基质。

该聚合物具有使它们适宜用作体内或体外人或动物细胞的结合和生长物质，医学植入物（例如可移植的半渗透膜物质，美容外科手术中的组织植入物，含有激素分泌细胞例如胰岛细胞的植入物，乳房植入物，人造关节等），用在人造器官中，生物反应器（例如用于通过细胞培养生产有价值的蛋白质和其他成分的那些）中的组织培养装置（例如瓶，浅盘，碟等），光学仪器中，作为显微镜载玻片等中的性质。

眼科修复物，例如角膜植入物，可通过在模具中聚合来制备，任选地，所得的聚合物可被加工或制造成所需形态。可通过本领域技术人员已知的

其他方法制造眼科修复物。孔隙率可由上面描述的来提供。

角膜植入物可通过在角膜上皮组织之下，之中或内部，或在角膜基质或角膜的其他组织层中的常规外科手术方法放入。这些植入物可改变角膜的光学性能（例如纠正视觉的缺陷）和/或改变眼睛的外观，例如瞳孔的着色。角膜植入物可包括在移植中覆盖瞳孔以及提供视觉分辨能力的光轴区域，以及围绕光轴区域周围的不太透明的区域。另外该植入物在其面积上具有相同的视觉分辨能力。

已经发现高分子量的组织液成分，例如蛋白质和糖蛋白（例如生长因子，肽和蛋白质激素，和与必需金属转运有关的蛋白质）等穿过角膜植入物的流动，即上皮细胞和基质细胞，甚至内皮层及其以外之间的流动，对于角膜植入物前后的组织的长期维持和存活率是非常重要的。因此角膜植入物有利的是制成具有足以允许分子量大于约 10000 道尔顿的组织液成分通过其中的孔隙率，从而除了小分子量的营养物（例如葡萄糖，脂肪和氨基酸）和植入物前的细胞与植入物后的细胞间的呼吸气体外，也为组织液成分提供了流动。

角膜植入物优选具有足以使分子量高达和大于 10000 道尔顿，例如从 10000 - 1000000 道尔顿的蛋白质和其它生物大分子通过，但不足以允许细胞和组织进入角膜配戴物的光轴区域的孔隙率。在植入物的孔隙率由孔来提供时，光轴区域包括许多孔，它的数量没有限制，但它足以提供组织成分在植入物的前面和后面的区域之间的流动。优选地，在光轴区域内形成的孔不使可见光的折射达到对于视力校正将导致任何问题的程度。应该理解术语孔未对可能为规则或不规则形态的孔的性质进行任何几何限制。应该理解并非所有的孔都为相同的直径。

在光轴区域的外面，角膜植入物可能具有与光轴区相同的孔隙率。另外，围绕光轴区域周围的植入物的这部分区域，它可被称为边缘区域，可能使角膜的细胞向内生长，从而帮助将植入物固定在眼睛上。

边缘的孔隙率可能是形成边缘的物质的固有特性。在这方面应该理解边缘可由与光轴区域相同的物质形成，并可与其成为一体。在这种情况下，在光轴区域和边缘可能形成直径不同的孔。另外，边缘可由与光轴区域不同的物质形成，该物质具有比光轴区域高的孔隙率以允许该组织向内生

长。边缘优选可由与光轴区域相同的光学透明聚合物组成，但是另一方面，边缘可由光学不透明物质组成或可由为光学不透明的多孔材料组成。

贯穿说明书和下面的权利要求书，除非本文另有要求，术语“包括”将被理解为指包括所述的整体或一组整体，但不排除任何其它的整体或一组整体。

具体实施方式

在下面的非限制性实施例中将进一步描述本发明。除非另有说明，所有份数按重量计。温度为摄氏度。除非另有说明，大物质或聚合物的分子量为数均分子量。

实施例 1：本实施例说明式 I 的大单体的制备 ($n=2.9$)，其中 Q 为来自异丁烯酸异氰酸基乙酯的残基，L 为来自三甲基六亚甲基二异氰酸酯 (TMHMDI) 的二价残基，x 为 10，y 为 14。向安装有搅拌棒的 250ml 烧瓶中加入 100g 商业可购得的羟基数目为 55.4 的羟基封端的 PFPE (购自 Minnesota Mining and Manufacturing Company, St Paul, Minnesota, 为实验产品 L-12875)。向其中加入 6.76g 蒸馏的三甲基六亚甲基二异氰酸酯。用力摇晃烧瓶数分钟，并接着加入 0.06g 二月桂酸二丁基锡。再振荡数分钟后，混合物搅拌过夜。在最初的半小时内观察到温和放热。16 小时后，红外光谱证实异氰酸酯被完全消耗掉，接着向反应混合物中加入 5.36g 刚蒸馏的异丁烯酸异氰酸基乙酯。再用力摇晃烧瓶数分钟，混合物搅拌过夜。记录红外光谱以证实异氰酸酯完全消失。

这种方法是一种通用的方法，使用改变的化学剂量法可制备式 I ($n>1$) 的其它大单体，其中 Q 是来自异丁烯酸异氰酸基乙酯的残基，L 是来自三甲基六亚甲基二异氰酸酯 (TMHMDI) 的二价残基。

实施例 2：下面所示出方法被用于评价细胞结合和细胞生长

将直径为 6 毫米的盘从要评价的聚合物下切下，并转移至各含有五毫升没有血清的 DMEM/Ham' sF12 (比例 1: 1, v/v) 培养基 (SFM) 的消毒管形瓶中，通过每周用另外的五毫升新鲜的培养基改变 SFM 将其洗涤三周时间。4 °C 下在无菌条件下储存洗涤的聚合物和聚合物调节的 SFM 直至需要用时。

细胞培养：将在 2 - 6 道之间的外缘 (limbal origin) 的牛角膜上

皮 (BCEp) 细胞用于各种分析。培养基由 DMEM/Ham' sF12 (1:1) 组成, 并补充有 20 % (v/v) 胎牛血清 (FBS), 5 μ g/ml 胰岛素, 5 μ g/ml 运铁蛋白, 5 ng/ml 亚硒酸, 60 μ g/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素。37 °C 下将细胞保温在含有 5 % CO₂ 的增湿空气中。培养基二天换一次。对于一些生长分析, 将排除了细胞附着血清糖蛋白玻连蛋白和纤连蛋白的 FBS 与完整的 FBS 平行使用。

用上面的方法培养牛角膜成纤维细胞 (BCF), 不同的是培养基补充有 10 % (v/v) 胎牛血清。通过下面的方法用 BCF 代替 BCEp 细胞进行 BCF 分析。

角膜上皮细胞生长分析: 生长分析如下进行。将四个直径各为六毫米的盘放进 96 孔组织培养盘的各孔中, 并用 100 μ l 无菌 SFM 漂洗。接着将 BCEp 细胞以 8.5×10^3 细胞/孔的密度接种到样品中, 并培养六天。还将等量的细胞接种到组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 孔中作为阳性对照参考表面。去除时间点复制物 (time-point replicate), 在适宜的时间间隔用甲醛盐水固定, 接着在 4 °C 下储存至需要用时。接着用亚甲基蓝将固定的细胞染色以观察和定量细胞结合。在平板读数器上用比色分析确定细胞结合, 吸收率以在组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 上发现的细胞的平均 ($\pm$ sd) 百分数表示。

角膜上皮细胞增生分析 - 外植体增生分析: 将直径为六毫米的牛角膜组织钮放在重复的样品上, 从该牛角膜组织钮中去除了内皮细胞和大于 90 % 的基质。将外植体培养在无血清的培养基中, 该培养基由 DMEM/Ham' sF12 , 其补充有 ITS (5 μ g/ml 胰岛素, 5 μ g/ml 运铁蛋白, 5ng/ml 亚硒酸), 1 % (v/v) 非必需氨基酸, 60 μ g/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素组成。监测增生八天, 在第三天和第六天更换培养基, 此后通过图象分析 (Quantimet570, LeicaCambridge) 测量增生面积。通过将各外植体最终的扩展面积除以其初始的组织面积来计算迁移指数。培养在通过电晕放电使细胞结合和生长最佳化来进行处理的组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 上的外植体被用作比较对照。

实施例 3: 下面组合物被放置在聚丙烯扁平模具中 (0.5mm 厚), 在来自 365nmUV 灯的照射下聚合 16 小时。

	重量份
实施例 1 的大单体 (n=2.9)	80
乙酸异丙酯	20
苯偶姻甲基醚	0.3

脱模后, 在 37 °C 下将得到的扁平盘在 PF5060 (可购得的全氟化溶剂, 从 Minnesota Mining and Manufacturing Company (3M) 获得) 中提取 3 小时, 接着放置在乙酸异丙酯 (IPAc) 中过夜, 接着放置在 50/50 (v/v) IPAc/ 异丙醇 (IPA) 中三小时, 并放置在新的 IPA 中另外三小时。在盐水中被水合几天之前, 30°C 下在真空炉中将盘放置在滤纸上干燥过夜。聚合物的固着接触角为 94 度。接着如实施例 2 中所述测定水合的聚合物盘的角膜细胞的结合和生长, 并与作为阳性对照的组织培养聚苯乙烯进行比较。

培养七天后, BCEp 细胞与聚合物盘的结合和生长的相对水平为阳性对照表面 (组织培养聚苯乙烯 (TCPS)) 的 $80 \pm 10.7\%$, 而 BCF 的结合为 TCPS 上的 $72.3 \pm 8.8\%$ 。

这表明聚合物具有与组织培养聚苯乙烯相似的促进细胞结合和生长活性。聚合物表面上细胞的形态为良好分散的细胞, 与组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 表面上的细胞形态类似。

实施例 4 : 将下面组合物放置在聚丙烯扁平模具中 (0.5mm 厚) 并在来自 365nmUV 灯的照射下聚合 16 小时。

	重量份
实施例 1 的大单体 (n=2.9)	60
丙烯酸二氢全氟辛酯 (DHPFOA)	5
异丁烯酸 N,N-二甲基氨基乙酯 (DMAEMA)	20
乙酸异丙酯	20
苯偶姻甲基醚	0.3

脱模后, 在室温下将得到的扁平盘在 PF5060 (可购得的全氟化溶剂, 从 Minnesota Mining and Manufacturing Company (3M) 获得) 中提取 3 小

时,接着放置在乙酸异丙酯 (IPAc) 中过夜,接着放置在 50/50 (v/v) IPAc/异丙醇 (IPA) 中三小时,并放置在新的 IPA 中另外三小时。在盐水中被水合几天之前, 30°C 下在真空炉中将盘放置在滤纸上干燥过夜,接着如实施例 2 中所述测定角膜细胞的结合和生长;使用组织培养聚苯乙烯作为阳性对照。该聚合物显示出良好的细胞结合,等于第一天的组织培养聚苯乙烯上的细胞结合。在第六天,具有良好的细胞生长,并且存在的细胞数目为组织培养聚苯乙烯中的细胞数目的约 80 %。

根据上面的方法还可制备聚合物,其中 DHPFOA 含量为 10, 15 和 20 重量份,同时保持实施例 1 的大单体 (60 重量份), DMAEMA (20 份) 和 IPAc (20 份) 的相对比例。

实施例 5: 将下面组合物的配方,其中异丁烯酸 N, N - 二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 含量为 0 - 20 % (w/w), 放置在聚丙烯扁平模具 (0.5mm 厚) 中,并在来自 365nmUV 灯的照射下聚合 16 小时。

聚合物	实施例 1 的大单体的重量份 (n=2.9)	异丁烯酸 N, N-二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 的重量份	乙酸异丙酯的重量份	苯偶姻甲基醚的重量份
5.1	80	0	20	0.3
5.2	75	5	20	0.3
5.3	70	10	20	0.3
5.4	65	15	20	0.3
5.5	60	20	20	0.3

脱模后,使用实施例 4 的方法提取得到的扁平盘,并接着如上面实施例 2 所述评价牛角膜上皮细胞结合,使用第 4 道的外周来源的牛角膜上皮细胞来进行结合分析。

测量在 90 分钟的温育阶段,接着是在相同系列的聚合物上的较长的 24 小时结合之后的初始的细胞结合。90 分钟温育后,所有试验样品支持了细胞结合。异丁烯酸 N, N - 二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 含量为 5 % 和 10

%的聚合物上的细胞数目类似于在组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 对照表面上发现的, 而异丁烯酸 N, N - 二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 含量为 0 % 和 20 % 的聚合物具有少量减少的, 但是非常重要的阳性粘附水平。虽然与组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 表面上的那些相比扩展稍微不好, 但试验样品上的细胞通常扩展良好, 异丁烯酸 N, N - 二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 含量为 20 % 的组显示出与组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 组最接近的形态。细胞的分布在试验聚合物全部表面上均匀。温育 24 小时后, 细胞仍与所有的试验表面结合, 所有试验聚合物上的细胞的相对数目被发现与组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 参考表面上的那些非常相似。在异丁烯酸 N, N - 二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 含量为 10 % 的样品上发现的形态类似于组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 上的细胞, 而异丁烯酸 N, N - 二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 含量为 5 % 的组显示出比 0 % 或组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 更均匀的分布。异丁烯酸 N, N - 二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 含量为 20 % 的样品上的细胞显示出比 10 % 更好的扩展, 在表面具有通常更均匀的分布, 但是 10 % 通常支持细胞结合。

总之, 细胞结合比例看来类似于在组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 上发现的那些。对于异丁烯酸 N, N - 二甲基氨基乙酯 (DMAEMA) 含量为 10 % 和 5 % 的聚合物, 细胞的形态和与组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 表面结合的牛角膜上皮细胞的形态相差不大。

在一个单独的试验中, 脱模后, 如实施例 3 所述提取聚合物盘, 并接着如上实施例 2 所述测定牛角膜上皮细胞和成纤维细胞的结合。七天后的结果示于表 A 中, 它表明该聚合物支持牛角膜上皮细胞和牛角膜基质成纤维细胞的结合和生长。聚合物表面上的细胞形态是扩散良好的细胞, 在形态上类似于组织培养聚苯乙烯表面上的细胞。

表 A

聚合物	相对于 TCPS 的 BCEp 细胞的结合数目 ($\pm$ sd)	相对于 TCPS 的 BCF 细胞的结合数目 ($\pm$ sd)
TCPS	100.0 ($\pm$ 0.0) %	100.0 ($\pm$ 0.0) %
5.1	80.1 ($\pm$ 10.7) %	72.3 ($\pm$ 8.8) %

5.2	59.5 (± 17.2) %	40.4 (± 2.5) %
-----	-----------------------	----------------------

实施例 6：根据实施例 2 的方法测试根据实施例 3 和 4 制备的聚合物的细胞结合和生长，其中使用完整的 FBS，或除去细胞粘附血清糖蛋白，玻连蛋白和纤连蛋白的 FBS。作为阳性对照参考，分析组织培养聚乙烯上的表面细胞生长和结合。

培养 6 天后，实施例 3 和 4 的聚合物以非常显著的程度出人意料地支持 BCEp 细胞的结合和生长。这些结果是从以前用其它细胞，例如内皮细胞并且使用其中不能以相当大的程度发生细胞结合的疏水性或亲水性的聚合物表面时获得的结果中不能预料到的。角膜上皮细胞的这种结合和生长不依赖于外源纤连蛋白或外源纤连蛋白或外源玻连蛋白在聚合物表面上的吸附。这些结果表明聚合物的表面化学适宜于角膜上皮细胞通过细胞与聚合物表面的直接结合的机理的结合和生长。聚合物的表面还能通过涉及糖蛋白例如纤连蛋白和玻连蛋白在含有细胞结合位点的聚合物表面上吸附或存在的机理支持角膜上皮细胞的结合。

实施例 7：在上面的实施例中，已表明本发明的聚合物支持角膜细胞的结合和生长，并为用于眼科植入物的适宜生物材料。然而，还发现该聚合物在长期细胞生长分析中的作用可为次优的，除非聚合物被适当处理以去除可提取的物质。如果可提取的物质未从聚合物有效去除，那么聚合物上角膜上皮细胞的结合和生长受到抑制。本实施例说明适宜的提取方法。

将由实施例 1 的大单体 ($n=2.9$)，(60%w/w)，丙烯酸二氢全氟辛酯 (20 % w/w)，引发剂 (苯偶姻甲基醚，0.3 % w/w) 和溶剂 (乙酸异丙酯，20 % w/w) 组成的聚合物配方浇铸到 0.2mm 扁平模具中，在 U. V. 照射 (350nm) 下聚合 3 小时。固化完成后，从模具中取出“扁平物”，35 °C 下在真空炉中在滤纸上干燥过夜。在此阶段，通过对每一提取步骤使用体积对每 5 个扁平物为 50 毫升的溶剂，用一个下面不同的提取方法来提取聚合的扁平物。

提取方法 1：使用上面实施例 4 的方法提取和水合扁平物。提取量约为原有重量的 5.03%。这些聚合物在表 1 中被称为方法 1。

提取方法 2：室温下，在 PF5060 中将扁平物提取 6 小时，随后放置在

乙酸异丙酯 (IPAc) 中过夜, 接着在 IPAc/异丙醇 (IPA) 的 50/50 (v/v) 混合物中 3 小时, 并置于新 IPA 中另外 3 小时。在盐水中水合数天之前, 将扁平物在真空炉中在滤纸上干燥过夜。提取量占原来重量的约 5.20%。这些聚合物在表 1 中称为“方法 2”。

提取方法 3: 在 37 °C 下, 在 PF5060 中将扁平物提取 3 小时, 接着放置在乙酸异丙酯 (IPAc) 中过夜, 接着在 IPAc/异丙醇 (IPA) 的 50/50 (v/v) 混合物中 3 小时, 并置于新的 IPA 中另外 3 小时。在盐水中水合数天之前, 将扁平物在真空炉中在滤纸上干燥过夜。提取量为原来重量的约 5.45%。这些聚合物在表 1 中称为“方法 3”。

提取方法 4: 在室温下, 在 PF5060 中将扁平物提取 3 小时, 随后放置在二异丙基醚中过夜, 接着用 IPAc 提取过夜, 再在 50/50 (v/v) 的 IPAc/异丙醇 (IPA) 的混合物中 3 小时, 并置于新的 IPA 中另外 3 小时。所有这些提取步骤均在室温中进行, 在盐水中水合数天之前, 将扁平物在真空炉中在滤纸上干燥过夜。提取量占原来重量的约 5.00%。这些聚合物在表 1 中称为“方法 4”。

细胞培养和生长分析: 将用上面一种方法提取的聚合物扁平物转移至含有磷酸盐缓冲盐水, pH7.4 (PBS) 的 McCartney 瓶中, 在 121 °C, 105kPa 下高压灭菌 20 分钟。用消毒的 dermapunch 从高压灭菌材料上切下直径为 6mm 的盘, 将重复样品放置在 96 孔组织培养盘的各孔中。以每孔 5×10^4 细胞/毫升将牛角膜上皮细胞接种到各孔中并培养四天。比色测定提取样品上的粘附细胞数目, 以表 1 中与对照组织培养聚苯乙烯 (TCPS) 表面结合的细胞的平均数目的平均百分数 ($\pm$ 标准偏差) 表示。

表 1: 提取方法的效果

提取方法	相对于 TCPS 的结合细胞数目 % ($\pm$ 标准偏差)
方法 1	118.7 (± 4.8)
方法 2	121.9 (± 1.2)
方法 3	134.3 (± 9.7)
方法 4	103.3 (± 6.2)
TCPS 标准	100 (± 6.1)

表1表明用这4种提取方法(方法1-4)中的一种提取的聚合物在4天培养期间支持角膜上皮细胞的结合和生长的程度等于或稍好于为阳性对照的组织培养聚苯乙烯(TCPS)表面。这4种提取方法的每一种成功地从共聚物上除去了可浸出的细胞毒性成分。用这些方法提取之后的聚合物样品上的牛角膜上皮细胞生长水平为用无血清培养基提取3周的聚合物样品上发现的水平。

实施例8(“Z1.0”)：从Minnesota Mining and Manufacturing Company, St Paul, Minnesota, USA以实验产品L-9629获得式1的大单体(n=1)。将下列组合物放置在聚丙烯扁平模具中(0.5毫米厚)，并在来自365nmUV灯的照射下聚合16小时。

	重 量 份
式1的大单体(n=1)	80
乙酸异丙酯	20
苯偶姻甲基醚	0.3

脱模后，如上面实施例3中所述提取聚合物以得到固着接触角为125度的透明聚合物，并接着如实施例2中所述测定牛角膜上皮细胞和成纤维细胞与组织培养聚苯乙烯相对照。结果示于表2中，表明该聚合物支持角膜上皮细胞和角膜基质成纤维细胞的结合和生长。聚合物表面上的细胞形态是扩展良好的细胞，在形态上与组织培养聚苯乙烯表面上的细胞类似。表3表明与阳性对照组织培养聚苯乙烯相比该聚合物支持角膜组织从角膜组织钮增生的相对能力。外植体生长分析在培养8天期间进行。该表表明该聚合物支持角膜上皮组织迁移进入聚合物中。

表2：细胞结合研究

实施例	聚合物名称	相对于 TCPS 的细胞结合数目 % (±标准偏差)	
		BCEp	BCF
	TCPS	100.0 (±2.0)	100.0 (±0.3)
实施例8	Z 1.0	96.5 (±1.0)	63.6 (±4.0)

实施例 9	Z 2.0	66.3 (± 2.0)	69.4 (± 0.6)
实施例 3	Z 2.9	95.0 (± 4.0)	92.6 (± 2.3)
实施例 10	Z 4.0	71.8 (± 6.1)	4.6 (± 1.5)
实施例 11	Z 1.2	77.1 (± 6.9)	—
实施例 12	Z 1.3	64.9 (± 6.1)	—

表 3：增生研究

实施例	聚合物名称	迁移指数 ($\pm$ 标准偏差)
	TCPS	4.6 (± 0.1)
实施例 8	Z 1.0	2.8 (± 0.6)
实施例 9	Z 2.0	3.2 (± 0.6)
实施例 3	Z 2.9	4.1 (± 0.6)
实施例 10	Z 4.0	2.7 (± 0.3)
实施例 11	Z 1.2	5.7 (± 0.3)
实施例 12	Z 1.3	6.3 (± 0.3)

实施例 9 (“Z2.0”)：使用实施例 1 中描述的一般方法，制备式 1 的大单体 ($n=2$)。将下列组合物放置在聚丙烯扁平模具中 (0.5mm 厚)，并在来自 365nmUV 灯的照射下聚合 16 小时。

	重量份
式 1 的大单体 ($n=2$)	80
乙酸异丙酯	20
苯偶姻甲基醚	0.3

脱模后，如上面实施例 3 中所述提取聚合物，以得到固着接触角为 109 度的透明聚合物，并接着如上面实施例 2 中所述测定牛角膜上皮细胞和成纤维细胞的结合。结果示于表 2 中，表明该聚合物支持角膜上皮细胞和角膜基质成纤维细胞的结合和生长。聚合物表面上的细胞形态是扩展良好的细胞，在形态上与组织培养聚苯乙烯表面上的细胞类似。表 3 表明与阳性对照组织培养聚苯乙烯相比，该聚合物支持角膜组织从角膜组织钮增生的

相对能力。外植体生长分析在 8 天的培养期间进行。该表表明了该聚合物支持角膜上皮组织迁移进入聚合物中。

实施例 10 (“Z4.0”) : 使用实施例 1 中描述的一般方法, 制备式 1 的大单体 (n=4)。将下列组合物放置在聚丙烯扁平模具中 (0.5mm 厚), 并在来自 365nmUV 灯的照射下聚合 16 小时。

	重 量 份
式 1 的大单体 (n=4)	80
乙酸异丙酯	20
苯偶姻甲基醚	0.3

脱模后, 如上面实施例 3 中所述提取疏水性聚合物盘, 以得到固着接触角为 116 度的透明聚合物, 并接着如上面实施例 2 中所述测定牛角膜上皮细胞和成纤维细胞的结合。结果示于表 2 中, 表明该聚合物支持角膜上皮细胞和角膜基质成纤维细胞的结合和生长。聚合物表面上的细胞形态是扩展良好的细胞, 在形态上与组织培养聚苯乙烯表面上的细胞类似。表 3 表明与阳性对照组织培养聚苯乙烯相比, 该聚合物支持角膜组织从角膜组织增殖的相对能力。外植体生长分析在 8 天的培养期间进行。该表表明了该聚合物支持角膜上皮组织迁移进入聚合物中。

实施例 11 (“Z1.2”) : 微孔聚合物盘的制备: 通过含有式 I 的大单体 (n=1) 和异丙醇的热力学稳定, 透明均匀的混合物的紫外 (UV) 游离基引发聚合反应合成多孔聚合物盘。式 I 的大单体 (n=1) 从 Minnesota Mining and Manufacturing Company, St Paul , Minnesota, USA 以实验产品 L - 9629 获得。(L - 9629 是末端具有二个可聚合的异丁烯酸酯官能度, 并具有约 2000 分子量的全氟聚醚)。下面的组合物用于制备这些盘:

	重 量 份
式 I 的大单体 (n=1)	54
异丙醇	43
Zonyl FS-300 (Du Pont)	2.25
Darocur 1173 (Ciba-Geigy)	0.15

将大单体，溶剂和表面活性剂加入到装有 PTFE 涂覆的磁性搅拌棒的玻璃螺钉封盖的管形瓶中。接着将玻璃管形瓶放置在磁力搅拌盘上十分钟，以使三种组分充分混和。接着加入自由基引发剂 Darocur1173，继续混和五分钟。在氮气下接着将产生的混合物放入聚丙烯扁平模具中（0.2mm 厚度），在来自 365nmUV 灯的照射下聚合三小时。

聚合作用完成以后，将产生的扁平的聚合物盘脱模，并在异丙醇中提取过夜（每 10 个盘使用 60 毫升溶剂）。接着将溶剂倾析出并以乙酸异丙酯替代。在 37℃ 下放置四小时后，将该溶剂用 PF5060 替代。37℃ 下四小时后，将 PF5060 倾析出，室温下，将盘静置直至过量的 PF5060 蒸发掉。最终将盘贮存在乙醇中。

通过这种方法，获得了为扁平盘的微孔形式的实施例 8 的聚合物。得到的多孔盘的水合的水含量（% w/w）通过将盘的水合重量与脱水重量进行比较来确定。37℃ 下在真空炉中将盘干燥过夜，接着称重。通过乙醇，75% 乙醇-水，50% 乙醇-水，25% 乙醇-水，最终水的梯度溶剂交换方法完成水合。盘在各溶液中花费约五分钟。接着将水合盘放置在质量优良的无棉绒组织上以将过量的表面湿气干燥，最终称量水合重量。通过该方法测定的水合盘的水含量为 52%。盘对葡萄糖（分子量 = 181），菊糖（分子量 = 5500）和白蛋白（分子量 = 67000）的渗透性确定如下：

	渗透性 cm/s
葡萄糖	2.1×10^{-4}
菊粉	8.3×10^{-5}
白蛋白	1.4×10^{-5}

根据葡萄糖，菊糖和白蛋白通过 Nuclepore 50 nm 和 Poretics 25nm 孔径盘的渗透性测定全氟化盘的渗透性，PCT/EP94/03680 描述的孔隙率适宜于人造角膜配戴物。

	渗透性 cm/s		
	葡萄糖	菊糖	白蛋白
Nuclepore 50nm	4.7×10^{-4}	1.7×10^{-4}	2.2×10^{-5}
Poretics 25nm	4.6×10^{-5}	1.1×10^{-5}	0.6×10^{-6}

这表明本实施例的聚合物具有介于Nucleopore和Poretics膜之间的孔隙率，因此具有适宜的孔隙率以提供角膜配戴物的营养物质和高分子量蛋白质的充分流动。

如实施例2中所述测定多孔聚合物的牛角膜上皮细胞和成纤维细胞的结合。结果示于表2中，表明该聚合物支持角膜上皮细胞和角膜基质成纤维细胞的结合和生长。聚合物表面上的细胞形态为良好扩展的细胞，在形态上类似于组织培养聚苯乙烯表面上的细胞。表3显示了与阳性对照组织培养聚苯乙烯相比，聚合物支持角膜组织从角膜组织钮增生的相对能力，外置体生长分析在八天的培养期间进行。该表表明聚合物支持角膜上皮组织迁移到聚合物中，并在此目的中优于组织培养聚苯乙烯。

实施例12(“Z1.3”)：以另外的微孔盘形式获得实施例8的聚合物。将下面的混合物浇铸在7×10聚丙烯膜模具中，使用与实施例11相同的方法，用广谱UV灯聚合3小时。

	重量份
式1的大单体 (n=1)	70
异丙醇	35
Darocur 1173(Ciba-Geigy)	0.19

使用实施例11中说明的方法，测定水的含量为33%。渗透性如下：

	渗透性 cm/s
葡萄糖	9.18×10^{-5}
菊糖	3.21×10^{-5}
白蛋白	0.86×10^{-5}

如实施例2中所述测定多孔聚合物的牛角膜上皮细胞和成纤维细胞的结合。结果示于表2中，表明该聚合物支持角膜上皮细胞和角膜基质成纤维细胞的结合和生长。聚合物表面上的细胞形态为良好扩展的细胞，在形态上类似于组织培养聚苯乙烯表面上的细胞。表3显示了与阳性对照组织培养聚苯乙烯相比，聚合物支持角膜组织从角膜组织钮增生的相对能力，外植体生长分析在八天的培养期间进行。该表表明聚合物支持角膜上皮组

织迁移到聚合物中，并在此目的中优于组织培养聚苯乙烯。

实施例 13(“Z1.1”): 以另外的微孔盘形式获得实施例 8 的聚合物。将下面的混合物浇铸在 7×10 聚丙烯膜模具中，使用与实施例 11 相同的方法，用广谱 UV 灯聚合三小时。

	重 量 份
式 I 大单体 (n=1)	40
异丙醇	40
Zonyl FS-300 (Du Pont)	12
Darocur 1173 (Ciba-Geigy)	0.31

使用实施例 1 所描述的方法测定水的含量为 52 %。渗透性为:

	渗 透 性 cm/s
葡 萄 糖	1.2×10^{-4}
菊 糖	4.5×10^{-5}
白 蛋 白	0.8×10^{-5}

评价多孔聚合物支持角膜组织在眼睛上增生的能力。具体的目标是根据在体内对角膜上皮细胞的初始结合，增生的支持和粘附的牢固性来评价透镜的作用。通过用 4mm 直径的圆锯切割实施例 8 的聚合物 (0.2mm 厚度) 获得透镜。

植入物方法和临床观察: 研究的方法和操作描述在 Animal Ethics Committee of The University of New South Wales 批准的下文中。试验中采用五只二至四岁龄的成年猫。所有的猫无活性眼科或全身疾病。进行角膜完整性的基准测定，包括狭缝-灯评价和用超声测厚计 (VIDA55) 测量角膜的厚度。移植前，从所有动物的两只眼睛中除去瞬膜。随意选择每只猫的一只眼睛用于移植。在去除瞬膜的最短二个星期内，根据下面的方法进行外科手术。使用 15 - 20mg/kg 体重的氯胺酮和 0.5-1mg/kg 体重的赛拉嗪肌内注射将猫麻醉到阶段 3 水平 2 的深度。中心角膜用 4mm 直径的圆

锯标记（设置为 20 μ m 深度）。用刮料刮刀刮去标记范围内的上皮细胞。用 2mm 直径的圆锯（设置为 100 至 150 μ m）在中心角膜中进行圆形角膜切开术。用边缘锋利的角膜解剖器在角膜基质部制备向边缘扩展的 2mm 宽的环状基质袋。袋的最顶端部分向顶端边缘扩展 3mm，这样袋的最顶端边缘距离袋口约 5mm。用切料刀片沿着袋的顶端边缘在袋的深度上切下一个 5mm 长的弧形切口。使用一个扁平刮勺将透镜沿该切口放进基质袋中。用 10 - 0 尼龙线的 4-5 处间断的缝线封闭该切口。手术后对手术的眼睛局部施用 Sofradex (0.5%硫酸新霉素 B 和 0.5%地塞米松钠) 眼药水。手术后的护理包括对手术的眼睛局部施用类固醇和抗生素两周（每天三次滴用 Sofradex 眼药水，加上每晚涂抹氯霉素眼膏）。在剩下的观察期间将这种方案减少为一天一次。手术五周后摘除手术缝线。

移植的眼睛临床观察如下。用狭缝 - 灯对手术的眼睛进行通常外观和荧光素染色检查。使用分级体系对透镜表面的上皮细胞生长进行定量分析（见下文）。还评价了术后并发症的严重性（如果有的话）和植入物的完整性。对所有的动物评价约九周。63 - 68 天后，将动物杀死，对移植的和对照眼睛进行组织学评价（组织学方法见下文）。注意：如果观察到任何严重的并发症例如角膜溃疡、炎症或前面基质因透镜突出而软化，立即使用致死过量的戊巴比妥钠杀死动物；然而在本实验中的动物没有产生任何这种并发症。

用于划分组织对移植透镜的反应的临床评分系统：

参数：在透镜表面没有上皮细胞覆盖：分数 = 0。

参数：上皮细胞覆盖透镜表面 25 %：分数 = 1

参数：上皮细胞覆盖透镜表面 50 %：分数 = 2

参数：上皮细胞覆盖透镜表面 75 %：分数 = 3

参数：上皮细胞覆盖透镜表面 100 %：分数 = 4

参数：完全厚度的上皮细胞覆盖透镜表面 100 %：分数 = 5。这种评分方法用于临床评价。

临床观察经手术放入五只猫内的植入物 63 天 - 68 天。在所有情况下，角膜上皮组织的增生被观察在手术后首先三天内开始，在 5 - 18 天后（平均值为 10 天）观察到植入物被上皮细胞全部覆盖。虽然在开始的覆盖

后观察到有一些上皮细胞覆盖的损失，但是重新获得了上皮组织的重新生长和覆盖。表5描述了上皮细胞覆盖的临床特点。

表5：上皮细胞生长的临床特征和并发症

猫	观察期(天数)	上皮细胞初始生长时的天数	上皮细胞完全覆盖时的天数	上皮细胞损失/再生长时的天数(位置)	杀死时的临床分数	并发症(开始时的天数)
A	64	1	18	16/18(大部分区域) 29/32(中心) 33/36(中心) 49/54(鼻) 55/-(中心)	3	前部基质软化(12)
B	63	1	5	26/28(中心) 32/36(顶端) 63/-(中心)	3.7	前部基质软化(54)
C	63	1	6	12/14(中心) 48/49(中心)	5	前部基质软化(24) 血管形成(52)
D	65	2	12	55/59(下部)	1	前部基质软化(4)
E	68	3	11	42/47(中心)	4.5	前部基质软化(9)

植入物的免疫组织学评价方法：用下面方法对角膜组织的冰冻切片进行免疫组织化学学评价。将刚切除的角膜放置在冷的 PBS 中，修剪产生横

跨角膜的从边缘到边缘的条。用于冰冻切片的组织没有被固定以保持抗原位点。角膜条包埋在Tissue Tek OCT (Miles, USA) 中, 用CO₂ (CIG, Australia) 气将冰冻部分紧压到金属夹盘中。 - 20 °C 下使用致冷器 (SLEE, UK) 将冰冻横切切片切为 7 - 8 μm。将切片收集至铬 - 明矾明胶覆盖的玻璃显微镜载片上, 37 °C 下干燥并接着用箔片包裹并在 - 70 °C 下储存。使用之前, 将切片放在室温下 15 分钟, 去包裹并在 37 °C 干燥 5 分钟。室温下将切片在 2 % (w/v) 牛血清白蛋白 (BSA, 级份 V, 来自 Boehringer - Mannheim, Germany) 的 PBS 溶液中温育 60 分钟以减少非特异性结合。封闭之后, 用在 1 % (w/v) BSA 中以 1/100 稀释的被选择的第一抗体 (参考表 4) 覆盖切片, 并在室温下轻柔振摇 30 分钟, 37 °C 下进一步温育 30 分钟。在 PBS 中漂洗 3 次后, 将切片用适宜的荧光素异硫氰酸盐偶联的第二抗体覆盖 (参考表 4), 室温下轻轻摇晃 3 分钟, 接着在 37 °C 下温育 30 分钟。在此温育期间将切片免于光照。在 PBS 中漂洗三次后, 在二次蒸馏水中进行最后漂洗, 将切片放置在甘油/PBS 中, 在染色的同一天进行观察。通常用包括抗体染色的各个实验步骤来进行反面对照。这些由将类似的角膜组织切片在 1/100 稀释度的预免疫血清 (来与产生第一抗体的物种匹配) 中温育, 接着荧光第二抗体被用于试验切片, 用装有氩激光源的 Nikon 透射显微镜 (来自 BioRad 实验室的 MRC - 500, USA) 观察所有切片。得到使用彩色透明胶卷成像的双相/荧光图像。

表 4: 用于免疫细胞化学的第一抗体和第二抗体

识 别	使用的第一抗体	使用的第二抗体
上 皮 组 织	抗细胞角蛋白 3 的 AE5 (ICN#69-143)	兔抗鼠 IgG FITC* (Dakopatts #F-232)
粘附配合物成分	大泡天庖疮样抗血清 (来自于医院的赠品)	兔抗人 IgG FITC* (Dakopatts #F-202)

*FITC = 荧光素异硫氰酸酯偶联

通过对上皮细胞角蛋白和存在的粘附配合物成分进行免疫组织化学染色来评价植入物的角膜上皮组织覆盖。通过与 AE5 抗血清的阳性免疫染色,

证实植入物的前表面上的组织覆盖为上皮性的。而且，该植入物的上皮覆盖的基底细胞被证实与 Bullus 血清具有阳性免疫染色，这表明粘附配合物成分的存在。粘附配合物被已知参与角膜上皮组织与下面的基质的粘附，这个结果说明在植入物的前面的角膜上皮组织具有类似的这些粘附促进成分的表达。

这些结果表明本发明的大孔形式的物质支持了角膜上皮组织的初始结合和增生以覆盖角膜上层植入物。在植入物的数天内，这种物质促进了角膜上皮组织覆盖的产生。而且该物质可支持功能性角膜上皮组织覆盖的产生，且组织覆盖具有与在正常角膜上皮细胞中以及在基底上皮细胞层中粘附配合物结构的成分的表达中见到的分层现象类似的有组织性的结构。

实施例 14 (“Z1.4”)：通过实施 11 的方法聚合下面的混合物而获得实施例 8 的其它微孔形式的聚合物。

	重量份
式 I 大单体 (n=1)	85
异丙醇	25
Darocur 1173 (Ciba-Geigy)	0.30

使用实施 11 中说明的方法，水的含量被测定为 15%，渗透性为：

	渗透性 cm/s
葡萄糖	1.3×10^{-5}
菊糖	0.4×10^{-5}
白蛋白	9.0×10^{-8}

实施例 15：使用与本领域已知的类似的方法，用胶原蛋白覆盖实施 11，12，13，14 的聚合物。接着评价这些物质支持组织从角膜上皮组织增殖的能力。还测定了未被覆盖的物质。

通过实施例 2 中描述的方法确定该物质支持角膜上皮组织增生的能力。表 6 表明该物质支持角膜上皮组织增生的程度等于实施例 8 的聚合物。而且，当聚合物用胶原蛋白覆盖物预覆盖时，该物质还支持角膜上皮组织

的增生。

表 6

实施例	聚合物名称	迁移指数(±标准偏差)
	TCPS	7.3(±1.1)
实施例 13	Z1.1	4.3(±0.6)
	Z1.1+胶原蛋白	4.5(±0.2)
实施例 11	Z1.2	4.1(±0.2)
	Z1.2+胶原蛋白	5.7(±1.7)
实施例 12	Z1.3	5.1(±0.7)
	Z1.3+胶原蛋白	6.0(±0.0)
实施例 14	Z1.4	5.2(±0.9)
	Z1.4+胶原蛋白	7.8(±0.6)
实施例 8	Z1.0	4.1(±0.6)

实施例 16：该实施例说明式 I (n=1.0) 的大单体的制备，其中 Q 为来自异丁烯酰氯的残基，x 为 10，y 为 14。将羟基封端的 PFPE (n=1.0)，107g，放置在一个分离漏斗中，并用 20ml 石油溶剂油洗涤。将 PFPE 级份转移到一个装有磁性搅拌棒的圆底烧瓶中，并在 105℃ 下真空 (0.1mmHg) 干燥过夜。

冷却下，将 20.02g (9.9mmol) 的 PFPE 放置于装有磁性搅拌棒，滴液漏斗，氮气入口和气体鼓泡器的三颈圆底烧瓶中。将 PFPE 用 3.06g (30.1mmol) 三乙胺 (Aldrich) 和 20ml 三氯三氟乙烷 (TCTFE) 稀释，同时将 3.06g (29.3mmol) 异丁烯酰氯 (Aldrich) 用 20ml TCTFE 稀释，接着倒入滴液漏斗中。室温搅拌下将异丁烯酰氯缓慢滴加到 PFPE 混合物中。一旦完成加入，在室温氮气氛下，让反应过夜。

过滤除去三乙胺盐酸盐。将含有大单体的溶液放置于分液漏斗中，用 30ml 水洗涤，接着硫酸镁干燥。过滤被干燥的溶液，减压除去溶剂产生 PFPE 二异丁烯酸酯，为透明淡黄色油状物。将溶液储存在冷藏柜中，使用前过滤。

实施例 17：将下面组合物放置在聚丙烯扁平模具中(0.2mm 厚)，在来自 365nmUV 灯的照射下聚合三小时：

	重 量 份
来自实施例 16 的大单体	32
乙酸异丙酯	8
EGDMA (二异丁烯酸乙二醇酯)	0.7
Darocur 1173 (Ciba-Geigy)	0.1

脱模以后，使用实施例 3 的方法提取产生的扁平盘。接着根据实施例 2 的方法评价聚合物盘的角膜上皮细胞结合，当在相同条件下测定时显示出与实施例 3 的聚合物相似的细胞密度和形态。这表明聚合物支持细胞生长。

本领域技术人员应该理解本文描述的发明除了具体描述的那些外可允许变化和修改。应该理解本发明包括落入本发明实质和范围中的所有的变异和修改。本发明还分别或共同包括所有在本说明书提到和指出的步骤、特征、组合物和化合物以及任何两个或多个所述步骤或特征的任意和所有组合。