



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101479325 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 26

(21) 申请号 200780023604. 6

(22) 申请日 2007. 06. 06

(30) 优先权数据

11/479, 608 2006. 06. 30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/070509 2007. 06. 06

(87) PCT申请的公布数据

W02008/005644 EN 2008. 01. 10

(73) 专利权人 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

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 程大军

(51) Int. Cl.

C08G 77/452 (2006. 01)

G02B 1/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6043328 A, 2000. 03. 28, 说明书第 2 栏第 4 行至第 22 栏第 31 行.

EP 1285943 A2, 2003. 02. 26, 说明书第 [0001]—[0060] 段.

CN 1373794 A, 2002. 10. 09, 权利要求 1—44.

EP 0820601 B1, 1999. 12. 22, 说明书第 [0001]—[0153] 段.

CN 1643033 A, 2005. 07. 20, 说明书第 1 页第 2 段至第 8 页第 2 段, 实施例 1—4.

审查员 李胤

权利要求书4页 说明书12页

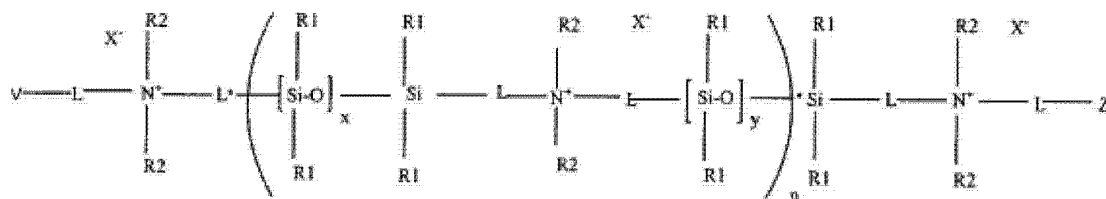
(54) 发明名称

可聚合的硅氧烷—季胺共聚物

(57) 摘要

本发明涉及可用于制造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, 它能聚合反应以形成可用于制造眼用器件的具有合乎需要的物理性质的聚合组合物。这样的性质包括能用水抽提该聚合医用器件。这样避免了使用在本领域中常用的有机溶剂。该聚合物组合物包括聚合的含硅单体, 该含硅单体由可聚合的阳离子亲水性基团封端。

1. 一种式 (I) 的单体：



式(I)

其中 L 可以相同或者不同,并选自以下组中:直接键、尿烷基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基、羧基脲基、磺酰基、直链或支链的 C1-C30 烷基、C1-C30 氟烷基、C1-C20 含酯基团、烷基醚、环烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳基烷基醚、含聚醚的基团、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 芳基烷基、取代或未取代的 C3-C30 杂环、取代或未取代的 C6-C30 杂芳基烷基、C5-C30 氟芳基或羟基取代的烷基醚、及它们的组合;

X^- 为至少带单电荷的抗衡离子；

x 和 y 独立地是 2-200,

n 是从 1 到 500 的整数；

R1 和 R2 各自独立地是直链或支链的 C1-C30 烷基、C1-C30 氟烷基、C1-C20 含酯基团、烷基醚、环烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳基烷基醚、含聚醚的基团、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 的芳基烷基、取代或未取代的 C3-C30 杂环、取代或未取代的 C6-C30 杂芳基烷基、氟、C5-C30 氟芳基、或羟基；

Z 是 R1、R2 或 V ;和

V 独立地是可聚合的烯键式不饱和有机基。

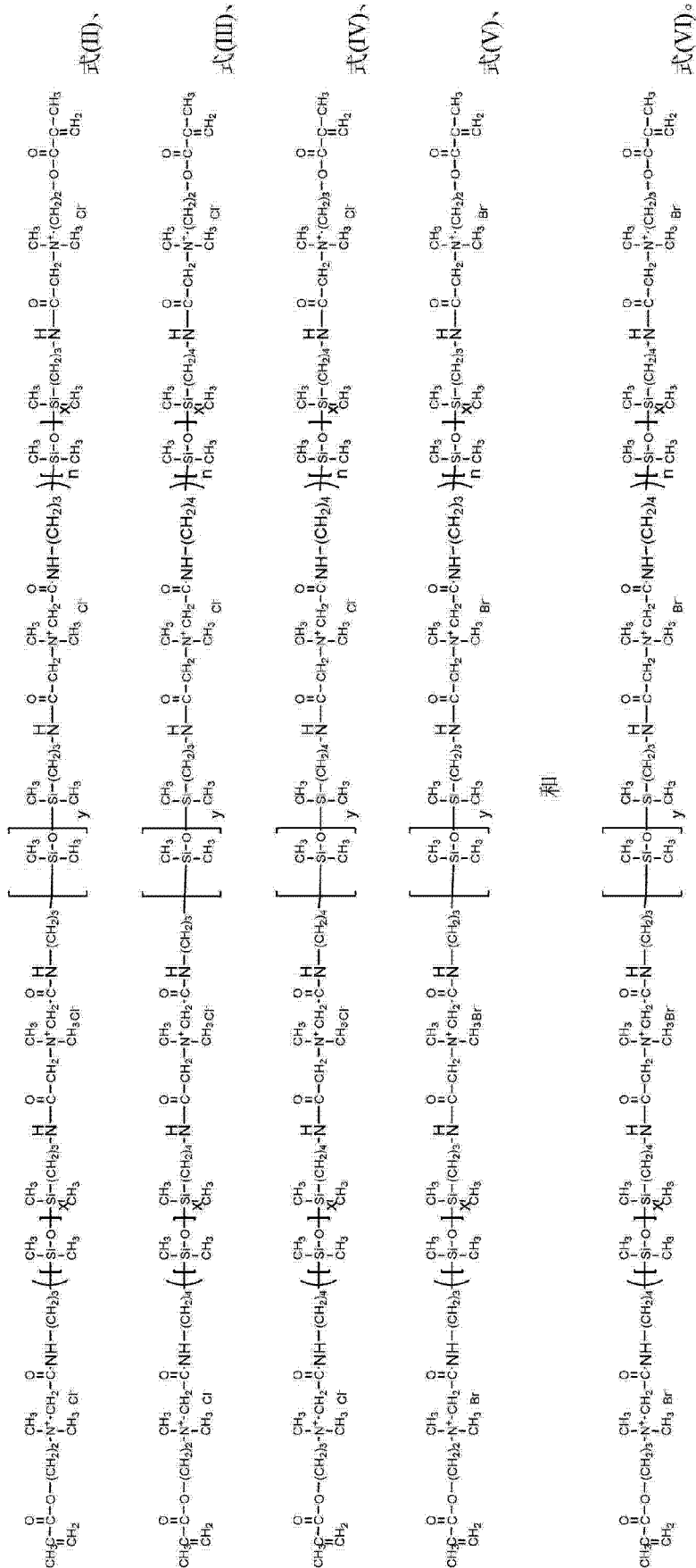
2. 权利要求 1 的单体, 其中当 L、R1 和 / 或 R2 是取代或未取代的 C3-C30 杂环时, 该 C3-C30 杂环是 C4-C30 杂环烷基。

3. 权利要求 1 的单体, 其中当 L、R1 和 / 或 R2 是取代或未取代的 C3-C30 杂环时, 该 C3-C30 杂环是 C5-C30 杂芳基。

4. 权利要求1的单体,其中X⁻选自以下组中:Cl⁻、Br⁻、I⁻、CF₃CO₂⁻、CH₃CO₂⁻、HCO₃⁻、CH₃SO₄⁻、对甲苯磺酸根、HSO₄⁻、H₂PO₄⁻、NO₃⁻、CH₃CH(OH)CO₂⁻、SO₄²⁻、CO₃²⁻、HPO₄²⁻、及它们的混合物。

5. 权利要求3的单体,其中 X^- 选自以下组中: Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $CF_3CO_2^-$ 、 $CH_3CO_2^-$ 、 HCO_3^- 、 $CH_3SO_4^-$ 、对甲苯磺酸根、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 NO_3^- 和 $CH_3CH(OH)CO_2^-$ 、及它们的混合物。

6. 权利要求 1 的单体, 其中所述单体选自具有下式的单体中:



7. 一种适用于制造聚合的生物材料的单体混合物,其包含权利要求1的至少一种单体和至少一种第二单体,其中所述第二单体选自以下组中:不饱和羧酸;丙烯酸基取代的醇;

乙烯基内酰胺 ; 丙烯酰胺 ; 甲基丙烯酸酯 ; 亲水性碳酸乙烯酯、亲水性乙烯基氨基甲酸酯单体 ; 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、及它们的混合物。

8. 权利要求 7 的单体混合物, 除第二单体外, 该单体混合物还含有疏水性单体和亲水性单体。

9. 一种适用于制造聚合的生物材料的单体混合物, 其包含权利要求 1 的至少一种单体和甲基丙烯酸或丙烯酸。

10. 一种适用于制造聚合的生物材料的单体混合物, 其包含权利要求 1 的至少一种单体和甲基丙烯酸-2- 羟乙酯或丙烯酸-2- 羟乙酯。

11. 一种适用于制造聚合的生物材料的单体混合物, 其包含权利要求 1 的至少一种单体和 N- 乙烯基吡咯烷酮 (NVP) 或 N- 乙烯基己内酯。

12. 一种适用于制造聚合的生物材料的单体混合物, 其包含权利要求 1 的至少一种单体和甲基丙烯酰胺或 N, N- 二甲基丙烯酰胺。

13. 一种适用于制造聚合的生物材料的单体混合物, 其包含权利要求 1 的至少一种单体和甲基丙烯酸烯丙酯。

14. 一种适用于制造聚合的生物材料的单体混合物, 其包含权利要求 1 的至少一种单体和二甲基丙烯酸乙二醇酯或甲基丙烯酸甲酯。

15. 一种医用器件, 其是权利要求 7-14 之一的单体混合物的聚合产物。

16. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述器件为接触镜。

17. 权利要求 16 的医用器件, 其中所述接触镜为硬性透气性接触镜。

18. 权利要求 16 的医用器件, 其中所述接触镜为软质接触镜。

19. 权利要求 16 的医用器件, 其中所述接触镜为水凝胶接触镜。

20. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述器件为人工晶状体。

21. 权利要求 20 的医用器件, 其中所述人工晶状体为有晶状体眼人工晶状体。

22. 权利要求 20 的医用器件, 其中所述人工晶状体为无晶状体眼人工晶状体。

23. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述器件为角膜植入物。

24. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述器件是外科器件。

25. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述器件是外科植入物。

26. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述器件选自以下组中 : 心脏瓣膜、血管代用品、人造乳房组织、用于肾透析机的膜片、用于心 / 肺机器的膜片及导管。

27. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述器件选自以下组中 : 血管、人造输尿管、薄膜、宫内器具、护唇、假牙内衬和眼科器件。

28. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述器件是隔膜。

29. 权利要求 15 的医用器件, 其中所述医用器件是膜片。

30. 一种制备医用器件的方法, 该方法包括 :

提供权利要求 7-14 之一的单体混合物 ;

使所述单体混合物处于聚合条件下, 以提供聚合的器件 ;

分离所述聚合的器件 ; 和

包装并消毒该聚合的器件。

31. 权利要求 30 的方法,其中所述分离的步骤用不可燃溶剂实施。
32. 权利要求 30 的方法,其中所述分离的步骤用水实施。

可聚合的硅氧烷 - 季胺共聚物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于制造生物相容的医用器件的聚合组合物。更具体地,本发明涉及特定的阳离子单体,该阳离子单体能够通过聚合以形成可用于制造眼用器件的、具有合乎需要的物理特性的聚合组合物。所述特性包括能用水对该聚合医用器件进行抽提。这样避免了使用在本领域中常用的有机溶剂。该聚合物组合物包括聚合的含硅单体,所述含硅单体由烯键式不饱和阳离子亲水性基团封端。

背景技术

[0002] 包括生物医用器件的多种制品由包含有机硅的材料形成。一类可用于生物医用器件如软质接触镜的有机硅材料为含硅的水凝胶材料。水凝胶为包含处于平衡状态的水的水合且交联的聚合体系。水凝胶接触镜具有相对高的透氧性以及合乎需要的生物相容性和舒适性。在水凝胶配制品中包含含硅材料通常可提供更高的透氧性,因为基于硅的材料具有比水更高的透氧性。

[0003] 另一类有机硅材料是用于硬质接触镜的刚性透气性材料。此类材料通常由硅或氟硅共聚物形成。这些材料是透氧性的,且比用于软质接触镜的材料更硬。可用于包括接触镜的生物医用器件的含有机硅材料公开于如下美国专利中:美国专利 No. 4,686,267(Ellis 等);美国专利 No. 5,034,461(Lai 等);和美国专利 No. 5,070,215(Bambury 等)。

[0004] 此外,传统硅氧烷 - 型单体是疏水的,并且由它们制得的镜片常要求额外处理以提供亲水表面。尽管不希望受特定理论束缚,但发明者认为,提供带电荷的硅氧烷 - 型单体如本文公开的季铵类(quaternary)硅氧烷 - 类型单体可产生亲水性硅氧烷型单体。人们认为亲水性季铵基团与极性水分子的带负电部分发生了相互作用。

[0005] 软质接触镜材料由聚合和交联亲水性单体如甲基丙烯酸 2-羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮、甲基丙烯酸和其组合而制得。由聚合这些亲水性单体而制得的聚合物本身具有显著的亲水特性,并能在其聚合物基体中吸收大量水。由于它们的吸水能力,这些聚合物常被称作“水凝胶”。这些水凝胶是光学清晰的,并且由于它们水合的大量水,其是用作制造软质接触镜的特别有用的材料。硅氧烷型单体众所周知难溶于水以及亲水性溶剂和单体,因此难以共聚合,以及通过标准水凝胶工艺进行处理。因此,存在对于在用来制造水凝胶镜片的材料中、特别是稀释剂中具有改善的溶解性的新型硅氧烷型单体的需要。进一步地,存在对这样的单体的需要,该单体产生聚合的医用器件,所述医用器件在水中而不是现有技术中所用有机溶剂中是可抽提分离的(extractable)。

[0006] “单体”这一术语及类似术语在此用来表示可通过例如自由基聚合来聚合的分子量相对较低的化合物,而且较高分子量的化合物也被称作“预聚物”、“大单体”和相关术语。

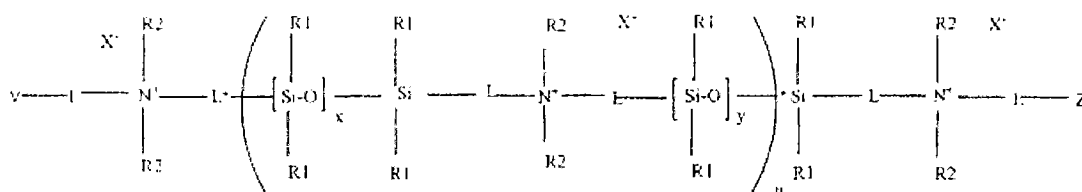
[0007] “(甲基)”这一术语在此用来表示任选的甲基取代基。相应地,术语例如“(甲基)丙烯酸酯”表示甲基丙烯酸酯或丙烯酸酯,“(甲基)丙烯酸”表示甲基丙烯酸或丙烯酸。

[0008] 本发明提供了新型阳离子型含有机硅单体,它可以用于如包括接触镜的生物医用器件的制品中。

发明内容

[0009] 在第一方面中,本发明涉及式(I)所示的单体:

[0010]



[0011]

式(I),

[0012] 其中L可以相同或者不同,并选自以下组中:直接键、尿烷(urethane)、碳酸酯、氨基甲酸酯(carbamate)、羧基脲基、磺酰基、直链或支链的C1-C30烷基、C1-C30氟烷基、C1-C20含酯基团、烷基醚、环烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳基烷基醚、含聚醚的基团、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芳基烷基、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氟芳基、或羟基取代的烷基醚及其组合。

[0013] X^- 为至少带单电荷的抗衡离子。带单电荷的抗衡离子的实例包括 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $CF_3CO_2^-$ 、 $CH_3CO_2^-$ 、 HCO_3^- 、 $CH_3SO_4^-$ 、对甲苯磺酸根、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 NO_3^- 和 $CH_3CH(OH)CO_2^-$ 。带双电荷抗衡离子的实例包括 SO_4^{2-} 、 CO_3^{2-} 和 HPO_4^{2-} 。其它带电荷抗衡离子对于本领域任一普通熟练技术人员而言显而易见。应当理解的是,余量的抗衡离子可能存在于水合产品中。因此,应当避免使用毒性抗衡离子。同样应当理解的是,对于带单电荷的抗衡离子,抗衡离子和季铵硅氧烷基(quaternary siloxanyl)之比应当是1:1。带更多负电荷的抗衡离子会引起基于该抗衡离子总电荷的不同比例。

[0014] x 和 y 独立地是2-200, n 是1到约500的整数; R_1 和 R_2 各自独立地是直链或支链C1-C30烷基、C1-C30氟烷基、C1-C20含酯基团、烷基醚、环烷基醚、环烯基醚、芳基醚、芳基烷基醚、含聚醚的基团、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芳基烷基、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、氟、C5-C30氟芳基或羟基; Z 是 R_1 、 R_2 或 V ;且 V 独立地是可聚合的烯键式不饱和有机基团。

[0015] 本申请中所用的尿烷的代表性实例包括,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,该仲胺也可以与其它基团如烷基相连接。

[0016] 本申请中所用的碳酸酯的代表性实例包括,例如碳酸烷基酯、碳酸芳基酯等。

[0017] 本申请中所用的氨基甲酸酯的代表性实例包括,例如氨基甲酸烷基酯、氨基甲酸芳基酯等。

[0018] 本申请中所用的羧基脲基的代表性实例包括,例如烷基羧基脲基、芳基羧基脲基等。

[0019] 本申请中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。

[0020] 本申请中所用的烷基的代表性实例包括,例如,含 1 到约 18 个碳原子的、包含碳和氢原子的具有或不具有不饱和性的、直链或支链烃链基,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基等。

[0021] 本申请中所用的氟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支链烷基,例如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 等。

[0022] 本申请中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。

[0023] 本申请中所用的包含醚或聚醚的基团的代表性实例包括,例如,烷基醚、环烷基醚、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、芳基和芳基烷基为以上定义的基团,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 $-\text{R}_8\text{OR}_9$ 的醚或聚醚基团,其中 R_8 为直接键、如上定义的烷基、环烷基或芳基, R_9 为如上定义的烷基、环烷基或芳基,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 等。

[0024] 此处所用酰胺基的代表性实例包括,例如,通式 $-\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 的酰胺,其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 C_1 – C_{30} 的烃基,例如, R_{10} 可以是亚烷基、亚芳基、亚环烷基, R_{11} 和 R_{12} 可以是如上定义的烷基、芳基和环烷基等。

[0025] 本申请中所用的胺基的代表性实例包括,例如,通式 $-\text{R}_{13}\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 的胺,其中 R_{13} 是 C_2 – C_{30} 的亚烷基、亚芳基或亚环烷基, R_{14} 和 R_{15} 独立地是 C_1 – C_{30} 的烃基,例如,如本文定义的烷基、芳基或环烷基等。

[0026] 此处所用脲基的代表性实例包括,例如,具有一个或多个取代基或未取代的脲基。脲基优选是 1 到 12 个碳原子的脲基。取代基的实例包括烷基和芳基。脲基的实例包括 3-甲基脲基、3,3-二甲基脲基和 3-苯基脲基。

[0027] 本申请中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 $-\text{OR}_{20}$,其中 R_{20} 是如上定义的烷基、环烷基、环烯基、芳基或芳基烷基,例如 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 或 $-\text{OC}_6\text{H}_5$ 等。

[0028] 本申请中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族的单环或多环体系,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、全氢萘基(perhydronaphthyl)、金刚烷基(adamantyl)和降冰片基桥接的环状基团或螺二环基,例如螺-(4,4)-壬-2-基等,并任选包含一个或多个杂原子,例如 O 和 N 等。

[0029] 本申请中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环的基,其直接连接到烷基上,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,其中环状环可任选包含一个或多个杂原子,例如 O 和 N 等。

[0030] 本申请中所用的环烯基的代表性实例包括,例如,取代或未取代的包含环状环的基,该环状环包含具有至少一个碳-碳双键的约 3 至约 18 个碳原子,例如,环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基等,其中所述环状环可任选包含一个或多个杂原子,例如 O 和 N 等。

[0031] 本申请中所用的芳基的代表性实例包括,例如,取代或未取代的包含约 5 到约 25 个碳原子的单芳族或多芳族基,例如,苯基、萘基、四氢萘基、茚基、联苯基等,其任选含一个

或多个杂原子,例如 O 和 N 等。

[0032] 本申请中所用的芳基烷基的代表性实例包括,例如,取代或未取代的直接连接到如上定义的烷基的如上定义的芳基,例如, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ 等,其中芳基可任选包含一个或多个杂原子,例如 O 和 N 等。

[0033] 本申请中所用的氟芳基的代表性实例包括,例如,如上定义的具有一个或多个氟原子连接到芳基的芳基。

[0034] 本申请中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,其包含碳原子和一到五个杂原子,例如氮、磷、氧、硫和其混合物。本申请中所用的合适的杂环可以是单环、二环的或三环的体系,它可以包括稠合的、桥接的或螺环体系,杂环基中的氮、磷、碳、氧或硫原子可任选氧化到各种氧化态。此外,氮原子可任选季铵化的;环基可部分或完全饱和的(即,杂芳族或杂芳基芳族化合物)。这样的杂环基的实例包括但不限于:氮杂环丁烷基、吡啶基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、二氧戊环基、吡嗪基、萘啶基、全氢吡啶基(perhydroazepinyl)、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、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、咪唑基、tetrahydroisouinolyl、哌啶基、哌嗪基、2-氧合哌嗪基、2-氧合哌啶基、2-氧合吡咯烷基、2-氧合吡啶基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑基、噁唑烷基(oxasolidinyl)、三唑基、茚满基、异噁唑基、噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢氮茚基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、噻吩基、异噻吩基、十氢异噻吩基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、二氧杂磷杂环戊烷基、噁二唑基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基等和其混合物。

[0035] 本申请中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意杂原子或碳原子连接到主结构上,从而产生稳定的结构。

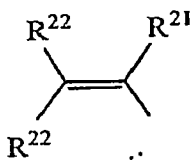
[0036] 本申请中所用的杂芳基烷基的代表性实例包括例如,直接连接到如上定义的烷基的如上定义的取代或未取代的杂芳基环基。该杂芳烷基可以从烷基的任意碳原子上连接到主结构上,从而产生稳定的结构。

[0037] 本申请中所用的杂环基的代表性的实例包括,例如,取代或未取代的如上定义的杂环基。该杂环基可以以任意杂原子或碳原子连接到主结构上,从而产生稳定的结构。

[0038] 本申请中所用的杂环烷基的代表性的实例包括,例如,取代或未取代的如上定义的杂环基,它直接连接到如上定义的烷基上。所述杂环烷基可以烷基中的碳原子连接到主结构上,从而产生稳定的结构。

[0039] “可聚合的烯键式不饱和有机基团”的代表性实例包括,例如,包含(甲基)丙烯酸酯的基团、包含(甲基)丙烯酰胺的基团、包含乙烯基碳酸酯的基团、包含乙烯基氨基甲酸酯的基团、包含苯乙烯的基团等。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:

[0040]

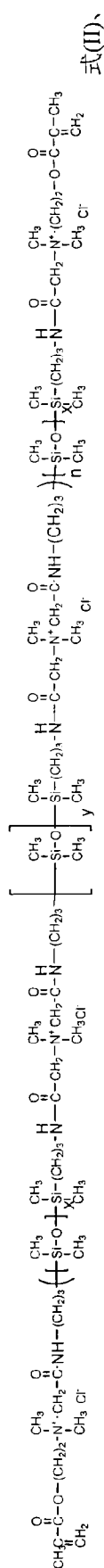


[0041] 其中 R21 是氢、氟或甲基；R22 独立地是氢、氟、或 -CO-Y-R24 基团，其中 Y 是 -O-、-S- 或 -NH-，以及 R24 为具有 1 到约 10 个碳原子的二价亚烷基。

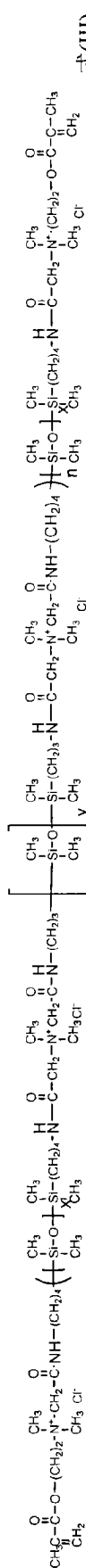
[0042] ‘取代烷基’、‘取代烷氧基’、‘取代环烷基’、‘取代环烷基烷基’、‘取代环烯基’、‘取代芳基烷基’、‘取代芳基’、‘取代杂环’、‘取代杂芳基环’、‘取代杂芳基烷基’、‘取代杂环烷基环’、‘取代环状环’和‘取代羧酸衍生物’中的取代基可以相同或不同，并包括一种或多种取代基如氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代 (= O)、硫代 (= S)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代杂环烷基环、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)、-NR_xC(O)OR_y、-NR_xR_y、-NR_xC(O)R_y、-NR_xC(S)R_y、-NR_xC(S)NR_yR_z、-SONR_xR_y、-SO₂NR_xR_y、-OR_x、-OR_xC(O)NR_yR_z、-OR_xC(O)OR_y、-OC(O)R_x、-OC(O)NR_xR_y、-R_xNR_yC(O)R_z、-R_xOR_y、-R_xC(O)OR_y、-R_xC(O)NR_yR_z、-R_xC(O)R_x、-R_xOC(O)R_y、-SR_x、-SOR_x、-SO₂R_x、-ONO₂，其中上述每一基团中的 R_x、R_y 和 R_z 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。

[0043] 优选的式 (I) 的单体为如下式 (II)–式 (VII) 所示：

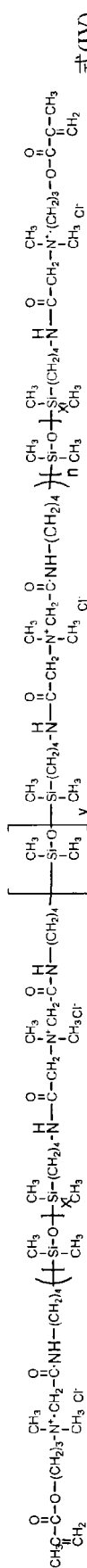
[0044]



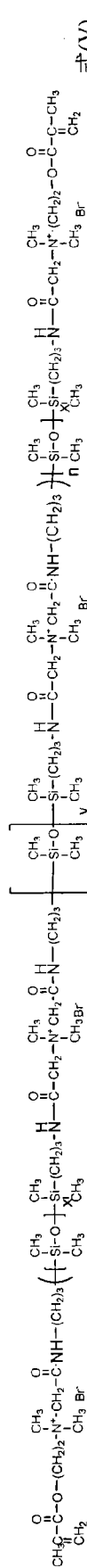
式(II)、



式(III)、



式(IV)、

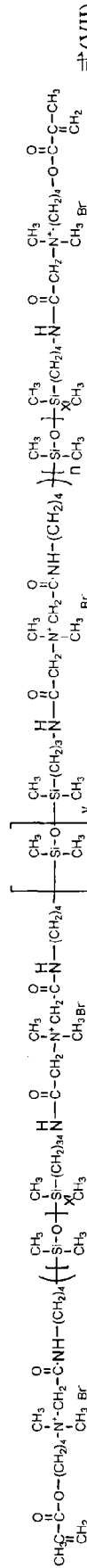


式(V)、



式(VI)、

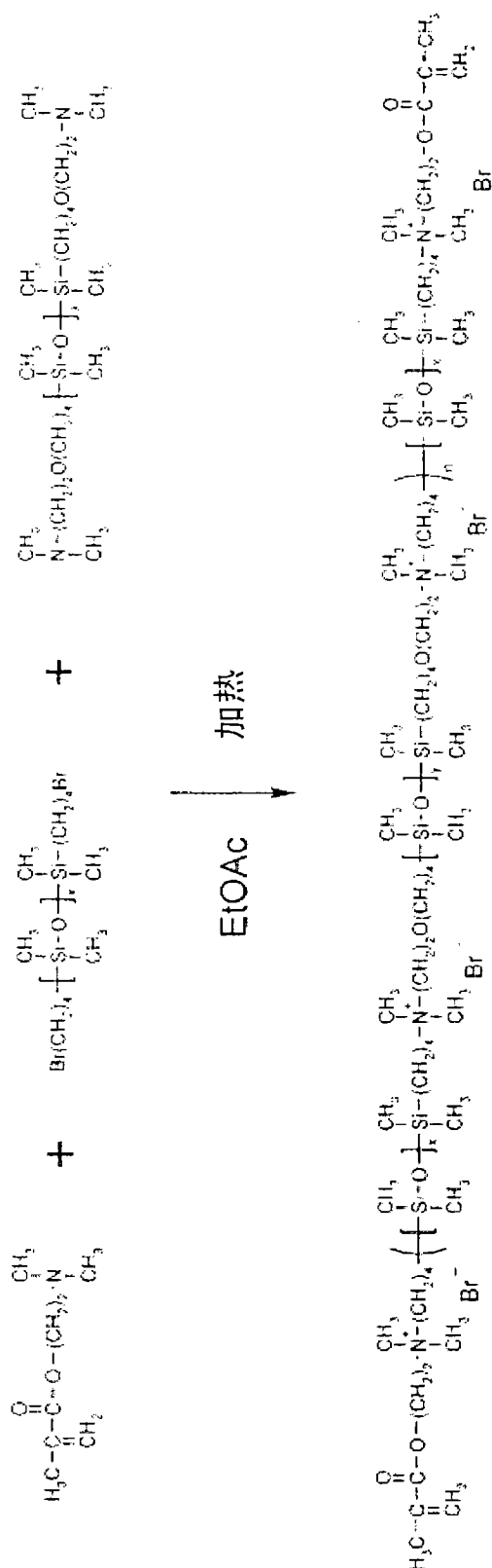
利



式(VII)

[0045] 制造此处公开的新型阳离子含硅单体合成方法的图示由下式给出：

[0046]



[0047] 在第二方面中,本发明包括由包含式(I)的单体的单体混合物所形成器件而制备的制品。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。优选的制品为光学上清澈的,可用作接触镜。

[0048] 由这些材料制得的有用的制品可能要求疏水性的、可能是含硅的单体。优选的组合具备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

选的聚合物材料为包括接触镜、有晶状体眼和无晶状体限的人工晶状体的镜片以及角膜植入物,尽管本发明范围内构思了包括生物材料的所有聚合物材料。特别优选为含硅水凝胶。

[0049] 本发明还提供医用器件如心脏瓣膜、薄膜、外科器件、血管代用品、宫内器具、膜片、隔膜、外科植入物、血管、人造输尿管、人造乳房组织、在体外与体液接触的膜片,例如用于肾透析机的膜片、用于心 / 肺机器的膜片、导管、护唇、假牙内衬、眼科器件和以及特别是接触镜

[0050] 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的单体),或者可单独使用交联剂。

[0051] 含硅接触镜材料的早期实例公开于美国专利 No. 4, 153, 641 (Deichert 等, 转让给 Bausch&Lomb Incorporated) 的。镜片由聚(有机硅氧烷)单体制得,其通过二价的烃基在 α 、 ω 末端连结到聚合的有活性的不饱和基团上。各种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。

[0052] 美国专利 No. 5, 358, 995 (Lai 等) 记载了一种含硅水凝胶,该含硅水凝胶由丙烯酸酯封端的聚硅氧烷预聚物形成,其是用大的聚硅氧烷基(甲基)丙烯酸酯单体和至少一种亲水性单体聚合的。Lai 等将其转让给 Bausch&Lomb Incorporated,其全部内容在此引入作为参考。常称作 M_2D_x 的丙烯酸酯封端聚硅氧烷预聚物由两个丙烯酸酯端基和“x”个重复二甲基硅氧烷单元组成。优选较大的(甲基)丙烯酸聚硅氧烷基烷基酯单体为 TRIS- 型(甲基丙烯酰氧丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷),亲水性单体为含丙烯酸或含乙烯基的。

[0053] 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.) 的富马酸单体,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) 的尿烷单体混合物,所有这些专利文献通常被转让给此处的受让人 Bausch&Lomb Incorporated,其全部内容在此引入作为参考。

[0054] 非硅疏水性材料的实例包括丙烯酸烷基酯和甲基丙烯酸烷基酯。

[0055] 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镜片。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)。

[0056] 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熟练技术人员而言将是显而易见的。

[0057] 疏水性的交联剂可以包括甲基丙烯酸酯,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反,包含本发明的季铵化硅单体的单体混合物是相对水溶性的。此特征提供的与常规的硅水凝胶单体混合物相比的优点在于:引起模糊镜片的不相容性相分离的风险较小,且聚合的材料是可用水抽提的。但是,当需要时还可使用常规的有机抽提方法。而且,抽提的镜片表现出透氧性 (Dk) 和低模量

的良好组合,这些性能对于获得期望接触镜是重要的。此外,由本发明的季铵化硅单体制得的透镜即使不进行表面处理也是可湿润的,其提供干的脱模,在单体混合物中不需要溶剂(尽管可以使用溶剂如丙三醇),抽提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-羟基环己基异丁烯酸酯)加入单体混合物中。其它增强剂对于本领域普通熟练技术人员来说是公知的,需要时也可使用。

[0058] 尽管本申请公开的阳离子含硅单体的优势在于它们是相对水溶性的,而且也可溶于其共聚单体中,在初始的单体混合物中可以包括有机稀释剂。本申请中所用的术语“有机稀释剂”包括将在初始单体混合物中使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,所述有机稀释剂通常相对不可燃的。

[0059] 预期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。优选有机稀释剂充分地可溶于抽提溶剂中,以促使它在抽提步骤从固化的制品中除去。其它适宜的有机稀释剂对于本领域的普通技术人员将是显而易见的。

[0060] 有机溶剂以有效提供期望效果的量加入。通常,稀释剂以基于单体混合物5到60wt%加入,特别优选为10到50wt%。

[0061] 根据本发明的方法,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型并固化。

[0062] 可通过如偶氮二异丁腈(AIBN)和过氧化物催化剂、使用引发剂并以此引入作为参考的如美国专利No. 3,808,179中提出的条件下自由基聚合形成镜片。在本领域中是公知的单体混合物聚合反应的光引发也可用于本文公开的形成制品的方法中。着色剂等可在单体聚合反应前加入。

[0063] 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。装入镜片时未聚合的单体释放到眼睛中可能导致刺激及其它问题。与其它必须使用可燃溶剂如异丙醇抽提的单体混合物不同,由于此处公开的新型季铵化硅氧烷单体的性质,可将包括水的不可燃溶剂用于抽提工艺中。

[0064] 一经由聚合包含此处公开的阳离子含硅单体的单体混合物形成的生物材料形成,就对其进行抽提,以将其制备用以包装及最终使用。抽提通过将聚合材料暴露于各种溶剂如水、叔丁醇等以不同的时间而实现。例如,一种抽提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分部分的水中约三分钟,除掉那部分水,再在水或缓冲溶液中对所述聚合材料进行高压处理。

[0065] 在抽提未反应的单体和任何有机稀释剂后,将成型的制品例如RGP镜片任选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镜片表面、车削切割镜片边缘、抛光镜片边缘或磨光镜片边缘或表面。本方法对于将透镜表面车削切割的方法特别有利,因为当表面发粘或为橡胶状时,镜片表面的机械加工特别难于进行。

[0066] 通常,这样的机械加工处理在将制品从模具部件中取出前进行。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取出后进行机械加工,然后水合化。

具体实施方式

[0067] 实施例

[0068] 所有的溶剂和试剂均从 Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI 获得,并以获得时的状态使用,除了 900-100 和 3000g/mol 的氨丙基-封端的聚(二甲基硅氧烷)是从 Gelest, Inc., Morrisville, PA 获得,以及甲基丙烯酰氧丙基三(三甲基甲硅氧烷基)硅烷是从 Silar Laboratories, Scotia, NY 获得,二者均未进行进一步提纯而使用。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提纯。

[0069] 分析测试

[0070] NMR:¹H-核磁共振(NMR)表征使用 400MHz Varian 光谱仪使用本领域的标准技术进行。将样品溶于氘代氯仿(99.8 原子%的氘),除非另有说明。通过赋值在 7.25ppm 的剩余氯仿峰值而测定化学位移。峰面积和质子比通过分离峰值基线积分而测定。当峰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)。

[0071] SEC:尺寸排阻色谱法(SEC)分析是在 35℃下向 Polymer Labs PL GelMixed Bed E(x2)柱中注入 100uL 溶解于四氢呋喃(THF)(5-20mg/mL)中的样品来进行,使用 Waters 515HPLC 泵和 HPLC 级 THF 流动相,流速为 1.0mL/分钟,且在 35℃下采用 Waters 410 Differential Refractometer 检测。 M_n 、 M_w 和多分散性(PD)数值通过与 Polymer Lab 的聚苯乙烯窄分布标样进行对照来确定。

[0072] ESI-TOF MS:电喷雾(ESI)飞行时间(TOF)MS 分析在 Applied Biosystems Mariner 仪器上进行。该仪器以正离子方式操作。该仪器使用标准溶液进行质量校准,该标准溶液包含赖氨酸、血管紧张肽素原、血管舒缓激肽(片段 1-5)和万-亲(des-Pro)血管舒缓激肽。此混合物提供从 147 到 921m/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。

[0073] 将聚合物样品的原液制备成在四氢呋喃(THF)中的 1mg/mL。从这些原液中,将用于 ESI-TOF MS 分析的样品制备成在异丁醇(IPA)中 30uM 的溶液,另外加入在 IPA 中 2 体积%的饱和 NaCl。样品以 35uL/分钟的速度直接注入 ESI-TOF MS 仪器中。

[0074] 机械性能和透气性:模量和伸长试验使用 Instron(型号 4502)拉伸机根据 ASTM D-1708a 进行,其中将水凝胶薄膜样品浸渍到硼酸盐缓冲的盐水中,薄膜样品的适当尺寸测量为长度 22 毫米、宽度 4.75 毫米,其中该样品还具有形成八字试块(dog bone)形状的末端,以适应 Instron 拉伸仪的夹具对样品的抓握,厚度为 200+50 微米。

[0075] 透气性(也称 Dk)按以下方法测定。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透气性数值。含硅水凝胶的透气性由极谱法(ANSI Z80.20-1998)使用 201T 型 O2 渗透仪(Createch, Albany, California USA)测量,该测量仪器具有在其末端包含中心、环状金阴极和与阴极绝缘的银阳极的探头。测试仅仅在预先检查无小孔的、平坦的、150-600 微米的三个不同中心厚度的含硅水凝胶薄膜样品上进行。薄膜样品的中心厚度可使用 Rehder ET-I 电子测厚仪测量。通常,薄膜样品具有圆盘形状。测量在将薄膜样品和探头浸入含有在 35℃±0.2°下平衡的循环磷酸盐缓冲盐水(PBS)的池中下进行。在将探头和薄膜样品浸入 PBS 池中前,将薄膜样品放入阴极上并以阴极为中心,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,在探头阴极和薄膜样品之间使用例如具有圆盘形状的特氟隆聚合物膜通常是有利的。在这样的情况下,先将特氟隆膜放在预先湿润的阴极上,然后将薄膜样品放到特氟隆膜上,确保没有气泡或过多的 PBS 存在于特氟隆膜或薄膜样品下。一旦测试汇总,只将相关系数值(R2) 为 0.97 或更高的数据记入 Dk 数值的计算。每个厚度获得至少两个 Dk 测量结果,并满足 R2 值。使用已知的回归分析法,透氧性 (Dk) 由具有至少三个不同厚度的薄膜样品计算。将用不同于 PBS 的溶液水合的任何薄膜样品先浸泡入纯净水中,并平衡至少 24 小时,再浸泡到 PHB 中,并使其得平衡至少 12 小时。将仪器定期清洁并用 RGP 标准品定期校准。上限和下限通过计算储存值的 $\pm 8.8\%$ 建立,该储存值是根据 William J. Benjamin 等人在 Optom Vis Sci 7(12s):95(1997) 的 The Oxygen Permeability of Reference Materials 建立,其公开内容的全部在此引入:

[0076]	材料名称	储存值	下限	上限
[0077]	Fluoroperm 30	26.2	24	29
[0078]	Menicon EX	62.4	56	66
[0079]	Quantum II	92.9	85	101

[0080] 缩写

[0081] NVP 1- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮

[0082] TRIS 甲基丙烯酰氧丙基三 (三甲基甲硅烷氧基) 硅烷

[0083] HEMA 甲基丙烯酸 -2- 羟乙基酯

[0084] v-64 2,2' - 偶氮 (2- 甲基丙腈)

[0085] PG 1,3- 丙二醇

[0086] EGDMA 二甲基丙烯酸乙二醇酯

[0087] SA 2-[3-2H- 苯并三唑 -2- 基]-4- 羟苯基] 乙基甲基丙烯酸酯

[0088] IMVT 1,4- 二 [4-(2- 甲基丙烯酰氧基乙基) 苯氨基] 蒽醌

[0089] 除非另有特别规定或清楚地给出使用说明,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。

[0090] 实施例 14- 溴丁基封端的聚 (二甲基硅氧烷) 的合成

[0091] 用三氟甲磺酸 (triflic acid) 处理 1,3- 二 (4- 溴丁基) 四甲基二硅氧烷和八甲基环四硅氧烷的溶液,使其在室温下反应 24h。用碳酸氢钠终止 (quench) 反应,并且再搅拌 24 小时。然后将压滤后的产品在真空下去除过量的试剂,直到无法再收集到额外的试剂,得到清澈液体的产品。

[0092] 实施例 2 (N, N- 二甲基氨基乙基) 丁基醚封端的聚 (二甲基硅氧烷) 的合成

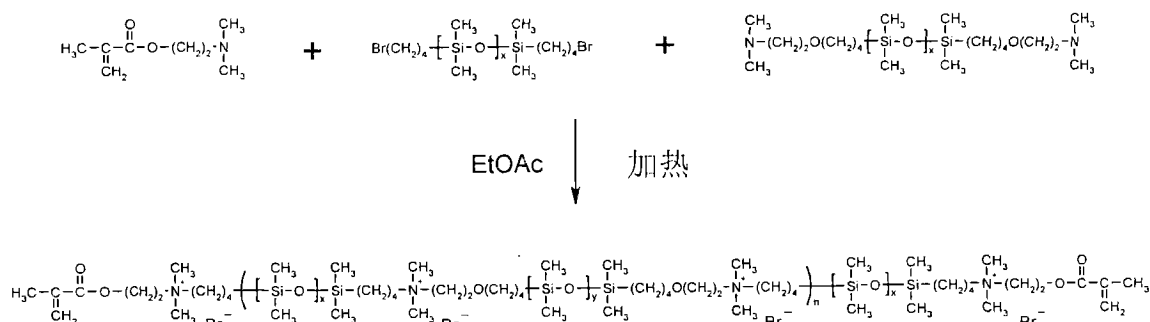
[0093] 将实施例 1 的产品溶于四氢呋喃中的溶液用导管插入到 0℃ 下的 N, N- 二甲基氨基乙氧基钠在四氢呋喃中的溶液中,并使其反应一小时。然后将所得产品溶于戊烷中,用水洗涤,经硫酸镁干燥,减压下去除溶剂得到产物。

[0094] 实施例 3 阳离子可聚合的封端的 (季铵 - 二甲基硅氧烷) 共聚物的合成

[0095] 将 N, N- 二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯、实施例 1 的 4- 溴丁基封端的聚 (二甲基硅氧烷) 和实施例 2 的 (N, N- 二甲基氨基乙基) 丁基醚封端的聚 (二甲基硅氧烷) 的乙酸乙酯溶液在 60℃ 下加热足够长的时间,利用 GPC 和 / 或其它分析方法来提供可接受的预聚物转化

率。

[0096]



[0097] 实施例 4-11 含阳离子可聚合的封端的季铵-二甲基硅氧烷共聚预聚物薄膜的聚合和加工

[0098] 将由上述实施例 3 的含阳离子封端的聚(二甲基硅氧烷)预聚物液体单体的溶液与其它单体及通用于眼科材料的添加剂(稀释剂、引发剂等)以不同的厚度夹到硅烷化玻璃板之间,并采用热分解自由基生成剂在氮气氛围中在 100℃下加热 2 小时而聚合。表 1 列举了构思的配方。

[0099] 表 1

[0100]

实施例	实施例 3	NVP	HEMA	TRIS	HFIPMA	PG	EDGMA	v-64
4	10.0	0.0	10.0	50.0	25.0	4.0	0.5	0.5
5	10.0	20.0	0.0	45.0	20.0	4.0	0.5	0.5
6	25.0	25.0	10.0	0.0	35.0	4.0	0.5	0.5
7	10.0	50.0	10.0	25.0	0.0	4.0	0.5	0.5
8	10.0	25.0	10.0	25.0	25.0	0.0	0.5	0.5
9	10.0	25.0	10.0	25.5	25.0	4.0	0.0	0.5
10	35.0	50.0	10.0	0.0	0.0	4.0	0.5	0.5
11	45.0	50.5	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.5

[0101] 实施例 12 含阳离子可聚合的封端的季铵-二甲基硅氧烷共聚预聚物的眼科透镜的聚合和加工

[0102] 将含有 13.9 重量份实施例 3 的产物、23.3 份 TRIS、41.8 份 NVP、13.9 份 HEMA、5 份 PG、0.5 份 ν -64、1.5 份 SA 和 60ppm IMVT 的 40uL 等分样品的、可溶解的液体单体混合物在惰性氮气氛围下密封于在前的聚丙烯和在后的接触镜模具之间,转移至烘箱中,并在惰性氮气氛围下于 100℃ 加热 2h。然后将冷却的模具对分开,并从模具中取出干燥的透镜,在去离子 H_2O 中水合化 / 抽提分离两次最少 3 分钟,再将其转入并且密封在包含缓冲盐水溶液的高压釜小瓶中,在 121℃ 下高压处理 30min。