

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

G02B 1/04

A61L 27/00 C08F 2/50

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807360.9

[43]公开日 2000年8月23日

[11]公开号 CN 1264472A

[22]申请日 1998.7.14 [21]申请号 98807360.9

[30]优先权

[32]1997.8.7 [33]US [31]08/910,966

[86]国际申请 PCT/US98/14418 1998.7.14

[87]国际公布 WO99/08135 英 1999.2.18

[85]进入国家阶段日期 2000.1.18

[71]申请人 阿尔康实验室公司

地址 美国得克萨斯

[72]发明人 A·R·莱伯伊弗 M·卡拉凯勒

[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

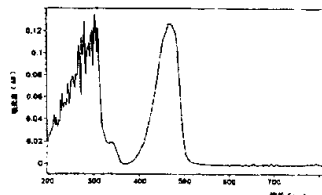
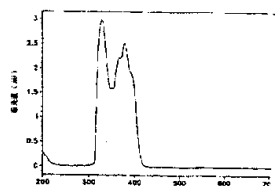
代理人 任宗华

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 折叠式亲水性眼组织材料的制备方法

[57]摘要

折叠式亲水性眼组织材料是以苯甲酰氧化磷为光敏引发剂经蓝光照射固化的。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种制备具有高折射率的折叠式丙烯酸眼组织材料的方法，该方法包括下列步骤：

a) 制备含有苯甲酰氧化磷光敏引发剂与选自甲基丙烯酸 2-羟乙基酯、丙烯酸 2-羟乙基酯、N-乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸甘油酯、丙烯酸甘油酯、一和二甲基丙烯酸聚环氧乙烷酯以及一和二丙烯酸聚环氧乙烷酯的一种或多种形成眼组织的亲水性单体的形成眼组织的混合物；

b) 将混合物置于蓝光光源下照射足够的时间以使该眼组织材料固化。

2. 权利要求 1 的方法，其中亲水性单体选自甲基丙烯酸 2-羟乙基酯和 N-乙烯基吡咯烷酮。

3. 权利要求 1 的方法，其中眼组织材料的玻璃化转变温度不高于 25℃，伸长率至少为 150%。

4. 权利要求 1 的方法，其中眼组织材料中亲水性单体的总量为至少 50(重量/重量)。

5. 权利要求 4 的方法，其中眼组织材料中亲水性单体的总量为至少 70%(重量/重量)。

6. 权利要求 5 的方法，其中眼组织材料中亲水性单体的总量至少为 80%(重量/重量)。

7. 权利要求 1 的方法，其中形成眼组织的混合物还包含选自丙烯酸、丙烯酸 C₁-C₈芳基烷基酯、丙烯酸 C₁-C₈烷基酯、丙烯酸 C₁-C₈环烷基酯、N-烷基丙烯酰胺(其中烷基=C₁-C₄)、丙烯酸苯氧烷基酯(其中烷基=C₁-C₈)以及它们对应的甲基丙烯酸酯的一种或多种其它的形成眼组织的单体。

8. 权利要求 7 的方法，其中其它的形成眼组织的单体的总量为 45%(重量/重量)或以下。

9. 权利要求 1 的方法，其中苯甲酰氧化磷引发剂选自 2,4,6-三

甲基苯甲酰二苯基氧化膦、双-(2,6-二氯苯甲酰)-4-N-丙苯基氧化膦及双-(2,6-二氯苯甲酰)-4-N-丁苯基氧化膦。

10. 权利要求 9 的方法，其中苯甲酰氧化膦引发剂是 2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦。

11. 权利要求 1 的方法，其中苯甲酰氧化膦引发剂的用量低于约 3%(重量/重量)。

12. 权利要求 13 的方法，其中苯甲酰氧化膦引发剂的用量为约 1%(重量/重量)。

13. 权利要求 1 的方法，其中形成眼组织的混合物还包括选自可共聚交联单体、紫外吸收生色团及蓝光吸收生色团的一种或多种成分。

14. 权利要求 1 的方法，其中蓝光光源的强度为约 1-约 40 毫瓦/厘米²，形成眼组织的混合物在蓝光下的照射时间为约 5 分钟至约 4 小时。

15. 权利要求 14 的方法，其中蓝光光源的强度为约 10-约 15 毫瓦/厘米²。

折叠式亲水性眼组织材料的制备方法

发明领域

本发明涉及可光聚合的丙烯酸眼组织 (ophthalmic device) 材料。本发明涉及采用苯甲酰氧化磷引发剂在蓝光作用下对折叠式亲水性眼组织材料实施固化的应用。

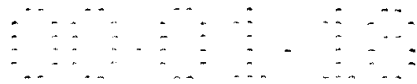
本发明背景

用于制备眼组织材料的两类最常用的聚合引发剂是热引发剂和光敏引发剂。对于一般包括自由基引发剂 (如过氧化物) 在内的热引发剂来说, 引发的聚合作用随温度上升而提高。在某些情况下, 涉及到两个或三个温度范围, 因此固化过程涉及温度/时间组合的安排问题。热引发通常需要将单体组成在高温下保持一段较长的时间, 固化时间需要 24 小时不是少见的, 例如, 参见美国专利 5290892。

光敏引发剂通常具有固化时间较短的优点, 而且与热引发剂不同, 它可在室温条件引发固化, 因而不需要高温设备或专用炉。光敏引发剂可被一种或多种特定波长的光所激活, 而不是以热来激活的。眼用晶体材料的光引发是众所周知的, 例如参见美国专利 5290892。

已知的或用于固化眼用晶体聚合物的最常用的光敏引发剂是紫外光敏引发剂。然而, 紫外光敏引发剂不适用于含有紫外吸收生色团的眼用晶体材料。存在于眼用晶体组合物中的紫外吸收生色团会干扰 UV 光敏引发剂有效地固化组合物的能力。现今, 为了减少或阻断紫外光到达视网膜, 常常在眼用晶体材料中掺入紫外吸收生色团。虽然, 可在加工过程中采用暂时封闭紫外吸收生色团防止干扰紫外引发剂的某些已知方法, 但这些方法需要在组合物固化后对紫外吸收剂“解除封闭”。紫外生色团或可通过化学方法或通过热方法得以“解除封闭”。

“解除封闭”的过程通常是复杂的, 需要增加 4-6 小时处理时间, 因此, 部分或全部抵消了采用光敏引发剂所获得的缩短固化时间的优



点。

除紫外光敏引发剂外，可见光引发剂也是众所周知的，例如美国专利 5224957 公开了用于现场形成人工晶体的可光聚合的组合物。该组合物是被送入天然眼晶状体弹性囊内或被送入薄的塑性外壳代用品中进行聚合的。可供参考的组合物含 90 - 99.99 (重量)% 至少一种多官能丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯。适用的酸酯包括以环氧乙烷或环氧丙烷链增长的双酚 A 或双羟基聚烷氧基双酚 A 衍生物。

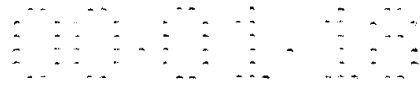
美国专利 5224957 中的组合物是用吸收 400 - 500 纳米波长光的光敏引发剂固化的。适用的引发剂包括 α - 二酮，尤其是樟脑醌、苯偶酰和菲醌，以及单和双酰基氧化膦。根据美国专利 5224957，特别优选的引发剂是例如 2, 4, 6 - 三甲基苯甲酰二苯基氧化膦和双 - (2, 6 - 二氯苯甲酰) - 4 - 正丙苯基氧化膦或双 - (2, 6 - 二氯苯甲酰) - 4 - 正丁苯基氧化膦 (见第 3 栏 12 - 16 行)。

国际专利申请 WO 96/28762 也公开了包含丙烯酸组分的可光固化组合物。该组合物含有一定量的双酚 A 或双酚 F 的二(甲基)丙烯酸酯、聚(甲基)丙烯酸酯、氨基甲酸酯(甲基)丙烯酸酯以及低聚的二(甲基)丙烯酸酯。所用的光敏引发剂可以是“当受适当辐照时能形成自由基的任何光敏引发剂”。适用类型包括苯偶姻醚、乙酰苯、苯偶酰、蒽醌、苯甲酰氧化膦(如 2, 4, 6 - 三甲基苯甲酰二苯基氧化膦)、二苯酮。特别适用于受氩离子激光器辐照的光敏引发剂包括 2, 4, 6 - 三甲基苯甲酰二苯基氧化膦。

发明概述

本发明涉及含有苯甲酰氧化膦光敏引发剂和形成眼组织的亲水性材料的折叠式亲水性眼组织材料的制备方法，该亲水性材料选自甲基丙烯酸 2 - 羟乙基酯、丙烯酸 2 - 羟乙基酯、N - 乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸甘油酯、丙烯酸甘油酯、一和二甲基丙烯酸聚环氧乙烷酯以及一和二丙烯酸聚环氧乙烷酯。该制备方法包括用蓝光光源激活苯甲酰氧化膦光引发剂。

在其它一些因素中，本发明基于发现了眼组织材料可通过蓝光光



源和苯甲酰氧化膦引发剂(2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦)而有效地固化。相反,以在蓝光区域的吸光度高于2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦的樟脑醌代替苯甲酰氧化膦引发剂时,同样的眼组织材料不能有效地固化。

附图的简要说明

图1显示了苯甲酰氧化膦引发剂2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦样品在丙烯酸2-苯基乙基酯溶剂中的紫外-可见光谱。

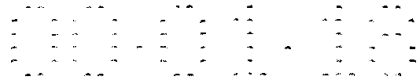
图2显示了 α -二酮引发剂樟脑醌样品在丙烯酸2-苯基乙基酯溶剂中的紫外-可见光谱。

本发明和优选实施方案的详细说明

根据本发明,包含一种或多种选自甲基丙烯酸2-羟乙基酯、丙烯酸2-羟乙基酯、N-乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸甘油酯、丙烯酸甘油酯、一和二甲基丙烯酸聚环氧乙烷酯以及一和二丙烯酸聚环氧乙烷酯的亲水性单体的折叠式亲水性眼组织材料是利用蓝光光源和苯甲酰-氧化膦引发剂制备的。首先制备包含一种或多种上述亲水性单体和苯甲酰氧化膦引发剂眼组织材料混合物,然后,将混合物置于蓝光光源下足够的时间以便使该眼组织材料固化。

上述亲水性单体是众所周知的并可商购或采用已知方法合成。优选的亲水性单体是甲基丙烯酸2-羟乙基酯和N-乙烯基吡咯烷酮。

本发明折叠式眼组织材料中亲水性单体的确切用量随亲水性单体性质、该材料中其它任何形成眼组织的单体性质以及所应具有的性能而定。例如,为了使人工晶体在室温下可被压扁和便于折叠,折叠式人工晶体优选是由玻璃化转变温度不高于室温(如约20-25℃)的聚合物制成的。玻璃化转变温度是在室温下用示差扫描量热仪以10℃/分的加热速率测定的。此外,由于这类人工晶体必须具有足够的强度,才能在折叠时不发生破碎,因而最好采用室温下的伸长率至少150%(用Instron拉伸试验机测定,十字头速率为50厘米/分)的材料来制备折叠式人工晶体。对制备折叠式人工晶体来说,伸长率至少200%的聚合物是更优选的。



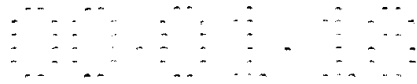
一般来说,本发明的可折叠式眼组织材料应含总计至少 50%(重量/重量)的一种或多种指定的亲水性单体。优选的眼组织材料应包含总重量的 70%(重量/重量)或以上,最优选包含总重量的 80%(重量/重量)或以上的一种或多种亲水性单体。

本发明的组合物中除了指定的亲水性单体外,还可任选包含其它形成眼组织的单体。许多这类形成眼组织的单体都是已知的,任何已知的单体只要它们与所选的亲水性单体是相容的,并不会干扰苯甲酰氧化膦光敏引发剂对置于蓝光光源下的组合物的固化作用,都是可采用的。除上述亲水性单体外的适用作形成眼组织的单体包括(但不受此限制)丙烯酸、丙烯酸 $C_1 - C_8$ 芳基烷基酯、丙烯酸 $C_1 - C_8$ 烷基酯、丙烯酸 $C_1 - C_8$ 环烷基酯、N-烷基丙烯酰胺(其中烷基= $C_1 - C_4$)、丙烯酸苯氧基烷基酯(其中烷基= $C_1 - C_8$),以及它们对应的甲基丙烯酸酯。

对于亲水性单体来说,任何存在于本发明眼组织材料中的其它形成眼组织的单体的数量应随所选亲水性单体的性质,根据需要所选的形成眼组织的单体性质以及聚合的眼用材料所应具有机械性能而定。通常,对于折叠式人工晶体的应用来说,本发明的眼组织材料除包含指定的亲水性单体外,还可含约 45%(重量/重量)或以下,优选约 30%(重量/重量)或以下的其它形成眼组织的单体。

除了形成眼组织的单体外,本发明的眼组织材料还包含作为光敏引发剂的苯甲酰氧化膦。苯甲酰氧化膦引发剂是众所周知的并可商购。苯甲酰氧化膦引发剂的实例包括 2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦、双-(2,6-二氯苯甲酰)-4-N-丙苯基氧化膦和双-(2,6-二氯苯甲酰)-4-N-丁苯基氧化膦。最优选是 2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦,该光敏引发剂可从 BASF Corporation(Charlotte, North Carolina)商购,其商标为 Lucirin® TPO。

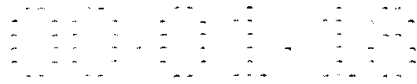
苯甲酰氧化膦引发剂在本发明的眼组织材料中的用量应根据该材料中的其它成分的性质、光通量和其它加工条件如所要求的固化时间及阻聚剂(如氧)的存在而定。不过,一般来说,苯甲酰氧化膦引发剂的用量为约 3%或以下,优选约 2%或以下,最优选约 1%。



根据需要，本发明的眼组织材料中可包含紫外吸收生色团，这类生色团能阻止或抑制紫外光对眼睛的伤害。对人工晶体情况来说，紫外吸收剂的存在可使人工晶体对紫外光的吸光度与人眼天然晶状体相接近。本发明的眼组织材料中的紫外吸收生色团可以是吸收波长短于400纳米的光、但不会显著吸收可见光，并与本发明材料中形成眼组织的单体相容的任何化合物。紫外吸收化合物可混入单体混合物中并在单体混合物聚合时夹入聚合物基体中。适用的紫外吸收化合物包括取代的二苯酮如2-羟基二苯酮和2-(2-羟基苯基)-苯并三唑。最好采用可与上述形成眼组织的单体共聚合从而与聚合物基体形成共价键的紫外吸收化合物。这样就可使紫外吸收化合物从眼组织中渗出而进入眼腔内的可能性降至最低。适用的可共聚合的紫外吸收化合物是公开在美国专利4304895中的取代2-羟基二苯酮和公开在美国专利4528311中的2-羟基-5-丙烯酰氧苯基-2H-苯并三唑。最优选的紫外吸收化合物是2-(3'-甲代烯丙基-2'-羟基-5'-甲基苯基)苯并三唑。

虽然不是必不可少的，但本发明的眼组织材料可任选地包含一种或多种可共聚的交联单体。采用交联单体是优选的。根据需要，适用的交联单体包括几乎所有含一个以上不饱和基团的端基烯属不饱和化合物。适用的交联剂包括：例如二甲基丙烯酸乙二醇酯、二甲基丙烯酸二甘醇酯、二丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸烯丙基酯、丙烯酸烯丙基酯、二甲基丙烯酸1,3-丙二醇酯、二甲基丙烯酸1,6-己二醇酯、二甲基丙烯酸1,4-丁二醇酯、一和二丙烯酸聚环氧乙烷酯以及一和二甲基丙烯酸聚环氧乙烷酯等。在二丙烯酸聚环氧乙烷酯或二甲基丙烯酸聚环氧乙烷酯被选作形成眼组织的亲水性单体的某些情况中，不需要任何辅助交联剂就可达到足够的交联程度。优选的交联剂是二丙烯酸1,4-丁二醇酯(BDDA)。交联剂的用量一般是低于约10%(重量/重量)或更低，优选约5%(重量/重量)或更低。

本发明的眼组织材料中也可任选地包含蓝光吸收化合物。该蓝光吸收化合物(如黄色染料)的用量应不会明显地干扰蓝光光源激活苯甲



的模具在蓝光照射后最好不要立即打开，而让其保持关闭约 1 小时以完成全部固化反应。

根据本发明制备的眼组织材料可用来制造几乎任何类型的眼组织，其中包括隐形眼镜、人工角膜 (intracorneal lens) 和人工晶体。虽然利用本发明公开的材料可设计构成各类眼用晶体，但优选用于制备可压扁的或可折叠的、并能经过较小的切口嵌入眼内的人工晶体 (IOL)。例如人工晶体可以有通常所说的单片式或多片式设计。一般来说，人工晶体包括光学部和至少一个接触部 (haptic)，光学部是指作为晶状体的部分，而接触部是连在光学部上的、象将光学部固定在眼内适当位置上的曲臂 (arm)。光学部和接触部可以是同种材料、也可以是不同材料制成的，接触部可通过常规技术而与光学部相连接。对单片式眼用晶体来说，光学部和接触部是由一片材料制成的。根据材料的不同，可从制备人工晶体的材料切出或以车床车出接触部。除了眼用晶体外，根据本发明方法制备的材料也可用来制造其它的眼组织，其中包括 (但不受此限制) 角膜修复材料和角膜镶嵌物或环 (corneal inlays or rings)。

如果眼组织 (如人工晶体光学部) 是在两个聚丙烯半模之间进行模塑的话，则模塑和钻孔操作是容易进行的。将含有经固化的眼组织材料的模具置于车床上，车出所需的形状。然后，在卸去半模前可容易地将模具安装好以进行钻孔操作。为使车削和钻孔操作便于进行，可在实施这两项操作前将模具/眼组织置于冷藏箱中冷却至低于 10℃，优选低于 0℃，如果一个或两个半模发生过早脱模的话，那末必须采用夹具或另一种模具材料或者对该半模表面进行处理。

通过下列实施例对本发明作进一步的说明，这些实施例只是说明性的，而不是对本发明的限制。

实施例

制备下表 1 中所列的混合物并将它们转入模具中固化：

表 1

	1	2	3
HEMA	99		
NVP		75	100
苯乙烯		25	
BDDA	1	1	

HEMA=甲基丙烯酸 2-羟乙基酯

NVP= N-乙烯基吡咯烷酮(通过酸性矾土)

BDDA= 二丙烯酸 1,4-丁二醇酯

* 所有数值都以重量份表示

然后,将实施例 1-3 的组合物按下表 2 中所列的三种不同的固化方式分别实施固化:热固化系统采用热引发剂 Perkadox 16、在 70℃ 下固化 1 小时;两种光敏引发剂分别是樟脑醌和 Lucirin®TPO,采用蓝光光源照射时间为 15、30 和 60 分钟。完成固化后,所有模具都不打开保持约 1 小时。打开模具后,记录模塑件的物理状态或外观。“液态”表示样品没有发生任何明显的固化,“凝胶状粘液”表示样品已固化到一定程度,但仍显现原来的液态,“凝胶”表示样品已固化呈疏松固态,“固态”表示样品表现为已充分或完全固化。

记录每一样品的物理外观后,将被评定为“固态”的样品用丙酮提取。称重样品(初始重量),然后放入热(接近沸腾)的丙酮中 2 小时,其后再放入循环空气炉内干燥 2 小时。干燥后,再称重样品(最后重量)。按下式计算可提取物百分比: $(\text{初始重量} - \text{最后重量}) / (\text{初始重量}) \times 100$ 。对于被评定为“液态”的样品,经丙酮提取后已无重量,这种样品的可提取百分比规定为 100%。对于被评定为“凝胶状粘液”或“凝胶”的样品,经提取后已无重量,这些样品的可提取百分比规定为 >95%。表 1 中每一样品的物理外观和可提取量列于下表 2。

表 2

固化方式	1hr/70C 加热炉	15/30/60min 14mW/cm ² 蓝光	15/30/60min 14mW/cm ² 蓝光
引发剂 (浓度)	Perkadox-16 (1%)	d1 - 樟脑醌 (0.5%)	Lucirin® TPO (0.5%)
实施例	固化结果		
1	固态	凝胶状粘液/凝胶状 粘液/固态	固态/固态/固态
2	液态	液态/液态/液态	液态/液态/液态
3	液态	凝胶/凝胶/凝胶	固态/固态/固态
	%丙酮可提取物		
实施例			
1	<1	>95	>95 3.0 <1 <1 <1
2	100	100	100 100 100 100 100 100
3	100	ND	ND ND ND ND ND ND

*ND=未测定

根据各样品中的形成眼组织的单体类型对表 2 结果加以讨论:

a) 甲基丙烯酸羟烷基酯聚合物(实施例 1)

TPO 引发系统甚至在经最短照射时间(15 分钟)后就有很好的固化效果, 而 CQ 引发系统直至照射 1 小时还未达到良好的固化效果, 可提取物比经最短照射时间后的 TPO 固化系统高三倍。甲基丙烯酸 2-羟乙基酯(HEMA)通常能迅速固化, 但采用 CQ 引发系统只能固化成粘液



状。

b) 乙烯基单体(实施例 2 和 3)

NVP/苯乙烯样品(实施例 2)用任何引发剂都能很好地固化。NVP 样品(实施例 3)用 CQ 引发系统固化效果不良, 但用 TPO 引发剂能很好地固化。然而, 用丙酮提取时, NVP 样品表现出明显的溶解性, 这种现象可解释是由于聚乙烯基吡咯烷酮的非交联性质所致。

用 TPO 引发剂能获得优良的结果, 但 CQ 引发系统在蓝光区域的吸光度高于 TPO 引发剂(见图 1 和 2), 可预期应有较高的活性, 由此看来固化结果是出人意料的。

应该指出的是, 对于经充分说明的本发明来说, 只要不违背本发明的宗旨和基本特征, 它还可以有其它的具体形态或变体。因此, 从各方面来看, 上述实施方案应被认为是对本发明的说明, 而不是对本发明的限制, 本发明的范围是由所附权利要求书而不是上述说明书规定的, 所有根据权利要求书的含义和范围所作的变更都属本发明。

说明书附图

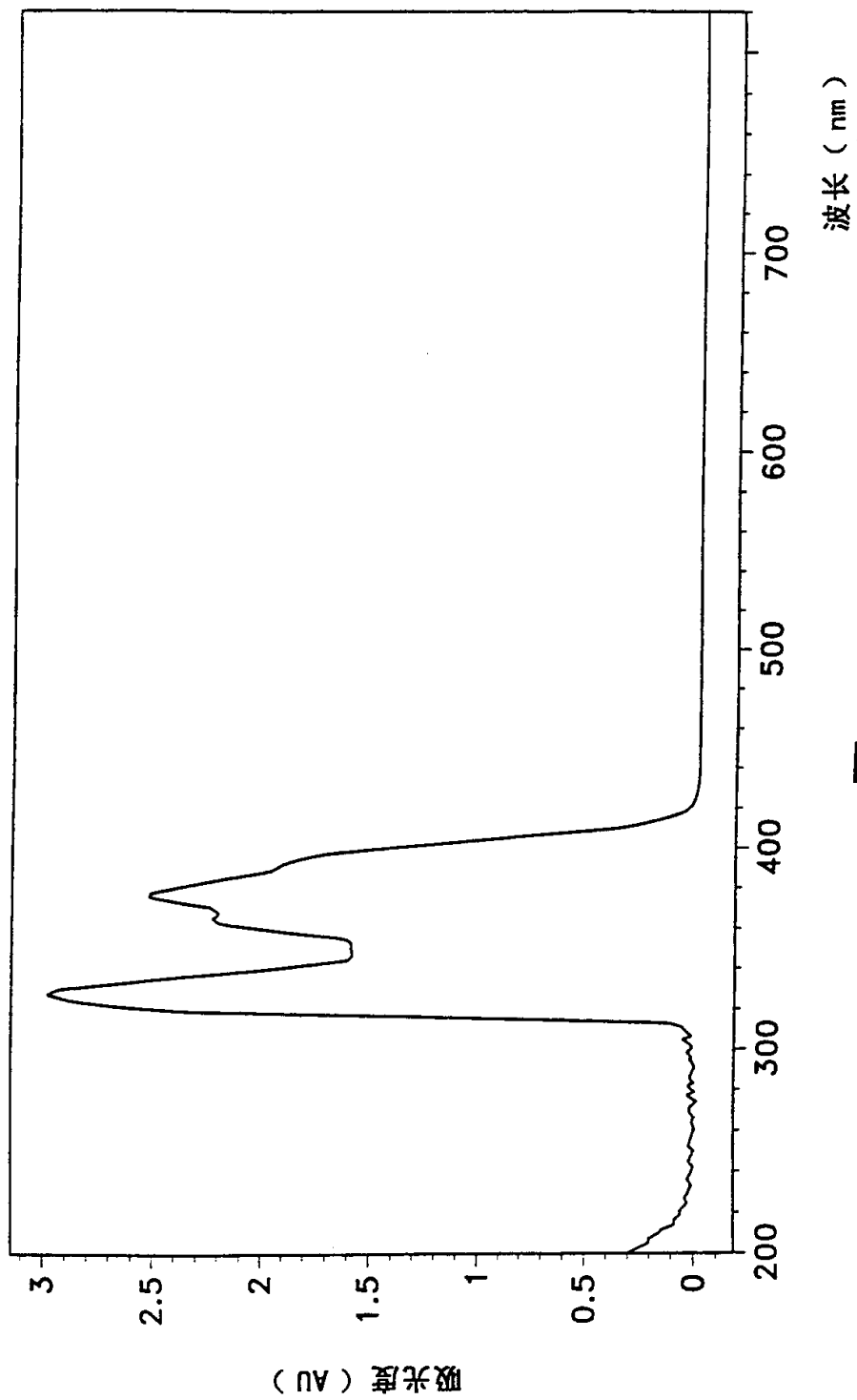


图 1

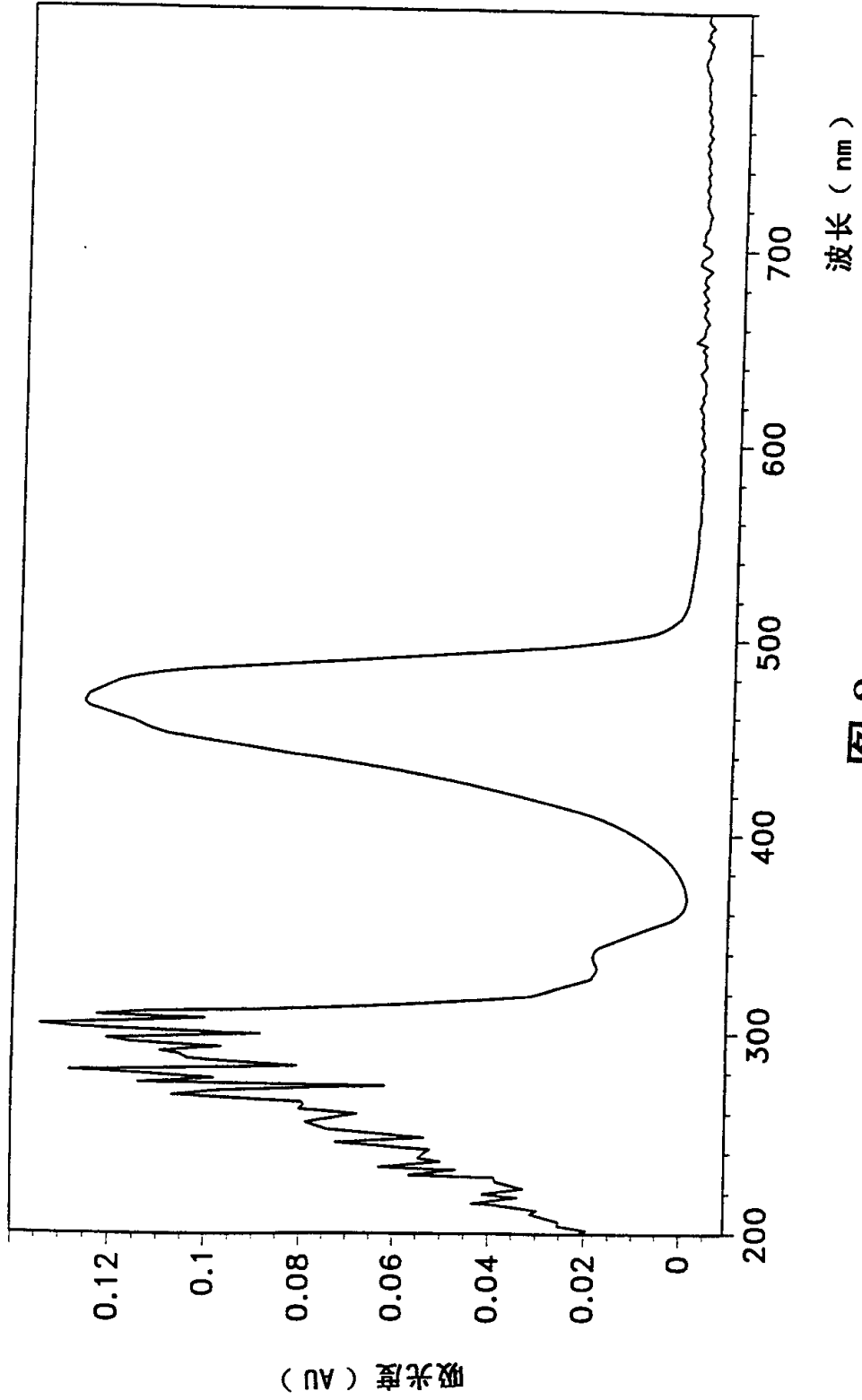


图 2