



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101815542 A

(43) 申请公布日 2010.08.25

(21) 申请号 200880110261.1

A61F 2/16 (2006.01)

(22) 申请日 2008.10.01

G02B 1/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/976,969 2007.10.02 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.04.02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/078362 2008.10.01

(87) PCT申请的公布数据

W02009/046045 EN 2009.04.09

(71) 申请人 爱尔康公司

地址 瑞士哈楠波格

(72) 发明人 W·R·拉雷多

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 刘金辉 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61L 27/16 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

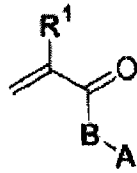
含有烷基乙氧基化物的眼科和耳鼻喉科装置材料

(57) 摘要

本发明公开了软质高折射率丙烯酸系装置材料。该材料含有官能化烷基乙氧基化物以减少反光点。

1. 一种聚合物眼科或耳鼻喉科装置材料,所述装置材料含有:

a) 75-97% (w/w) 式 [1] 的单官能丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯单体:



[1]

其中:

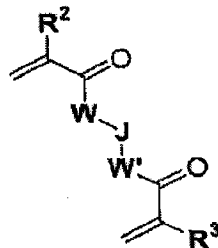
B = O(CH₂)_n、NH(CH₂)_n 或 NCH₃(CH₂)_n;

R¹ = H、CH₃、CH₂CH₃ 或 CH₂OH;

n = 0-12;

A = C₆H₅ 或 O(CH₂)_mC₆H₅, 其中 C₆H₅ 基团任选被 -(CH₂)_nH、-O(CH₂)_nH、-CH(CH₃)₂、-C₆H₅、-OC₆H₅、CH₂C₆H₅、F、Cl、Br 或 I 取代;和 m = 0-22;

b) 式 [2] 的双官能丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯交联单体:



[2]

其中:

R²、R³ 独立为 H、CH₃、CH₂CH₃ 或 CH₂OH;

W、W' 独立为 O(CH₂)_d、NH(CH₂)_d、NCH₃(CH₂)_d、O(CH₂)_dC₆H₄、O(CH₂CH₂O)_dCH₂、O(CH₂CH₂CH₂O)_dCH₂、O(CH₂CH₂CH₂CH₂O)_dCH₂ 或不存在;

J 为 (CH₂)_a、O(CH₂CH₂O)_b、O 或不存在,条件是如果 W 和 W' 不存在,则 J 不能不存在;

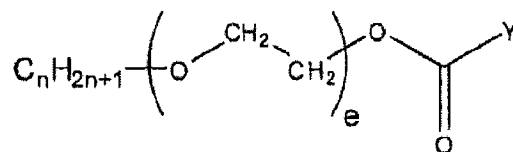
d = 0-12;

a = 1-12;和

b = 1-24;

和

c) 1-20% (w/w) 式 [3] 的烷基乙氧基化物单体:

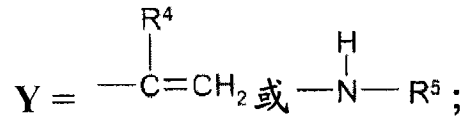


[3]

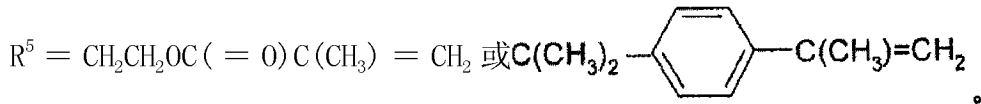
其中：

$n = 12, 13$ 或 14 ；

$e = 1-100$ ；



$R^4 = H, CH_3, CH_2CH_3, CH_2OH$ ；和



2. 权利要求 1 的聚合物装置材料，其中：

$B = O(CH_2)_n$ ；

$R^1 = H$ 或 CH_3 ；

$n = 1-4$ ；和

$A = C_6H_5$ 。

3. 权利要求 1 的聚合物装置材料，其中：

R^2, R^3 独立为 H 或 CH_3 ；

W, W' 独立为 $O(CH_2)_d, O(CH_2)_dC_6H_4$ 或不存在；

J 为 $O(CH_2CH_2O)_b$ 或不存在，条件是如果 W 和 W' 不存在，则 J 不能不存在；

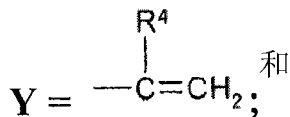
$d = 0-6$ ；和

$b = 1-10$ 。

4. 权利要求 1 的聚合物装置材料，其中：

$n = 12, 13$ 或 14 ；

$e = 8-50$ ；

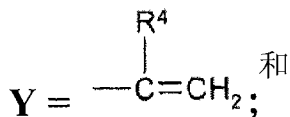


$R^4 = H$ 或 CH_3 。

5. 权利要求 4 的聚合物装置材料，其中：

$n = 13$ ；

$e = 15-40$ ；



$R^4 = H$ 或 CH_3 。

6. 权利要求 1 的聚合物装置材料，其中式 [1] 的单体选自甲基丙烯酸苄基酯、甲基丙烯酸 2-苄基乙基酯、甲基丙烯酸 3-苄基丙基酯、甲基丙烯酸 4-苄基丁基酯、甲基丙烯酸 5-苄基戊基酯、甲基丙烯酸 2-苄氧基乙基酯、甲基丙烯酸 2-(2-苄氧基乙氧基)乙基酯、甲基丙烯酸 2-苄氧基乙基酯、甲基丙烯酸 2-(2-(苄氧基)乙氧基)乙基酯、甲基丙烯酸 3-苄氧基丙基酯、丙烯酸苄基酯、丙烯酸 2-苄基乙基酯、丙烯酸 3-苄基丙基酯、丙烯酸 4-苄基丁基酯、丙烯酸 5-苄基戊基酯、丙烯酸 2-苄氧基乙基酯、丙烯酸 2-(2-苄氧基乙氧基)乙基

酯、丙烯酸 2- 苄氧基乙基酯、丙烯酸 2-(2-(苄氧基) 乙氧基) 乙基酯和丙烯酸 3- 苄氧基丙基酯。

7. 权利要求 1 的聚合物装置材料,其中式 [2] 的单体选自二甲基丙烯酸乙二醇酯、二甲基丙烯酸二甘醇酯、二甲基丙烯酸三甘醇酯、二甲基丙烯酸 1,6- 己二醇酯、二甲基丙烯酸 1,4- 丁二醇酯、二甲基丙烯酸 1,4- 苯二甲醇酯、二丙烯酸乙二醇酯、二丙烯酸二甘醇酯、二丙烯酸三甘醇酯,二丙烯酸 1,6- 己二醇酯、二丙烯酸 1,4- 丁二醇酯和二丙烯酸 1,4- 苯二甲醇酯。

8. 权利要求 1 的聚合物装置材料,其中单体 [1] 的量为 80-95% (w/w)。

9. 权利要求 1 的聚合物装置材料,其中单体 [2] 的量为 0.5-3% (w/w)。

10. 权利要求 1 的聚合物装置材料,其中单体 [3] 的量为 1-15% (w/w)。

11. 权利要求 10 的聚合物装置材料,其中单体 [3] 的量为 1-10% (w/w)。

12. 权利要求 1 的聚合物装置材料,所述聚合物装置材料还含有选自可聚合 UV 吸收剂和可聚合着色剂的成分。

13. 权利要求 12 的聚合物装置材料,所述聚合物装置材料含有 0.1-5% (w/w) 的可聚合 UV 吸收剂和 0.01-0.5% (w/w) 的可聚合着色剂。

14. 一种眼科或耳鼻喉科装置,所述眼科或耳鼻喉科装置含有权利要求 1 的装置材料,其中所述眼科或耳鼻喉科装置选自眼内透镜、隐形眼镜、人工角膜、角膜嵌体或环、耳科通气管和鼻科植入体。

15. 权利要求 14 的眼科或耳鼻喉科装置,其中所述眼科或耳鼻喉科装置为眼内透镜。

含有烷基乙氧基化物的眼科和耳鼻喉科装置材料

发明领域

[0001] 本发明涉及改善的眼科和耳鼻喉科装置材料。特别地,本发明涉及具有改善的防反光性的软质高折射率丙烯酸系装置材料。

[0002] 发明背景

[0003] 随着小切口白内障外科手术的最新进展,更多的重点已放在开发适用于人造透镜的软质可折叠材料上。一般而言,这些材料分为三类:水凝胶、聚硅氧烷和丙烯酸系树脂。

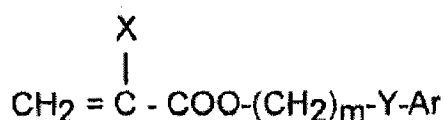
[0004] 一般而言,水凝胶材料具有相对低的折射率,这使得它们与其它材料相比不太理想,因为达到给定折射能力需要更厚的透镜镜片。常规聚硅氧烷材料通常比水凝胶具有更高的折射率,但是在以折叠状态放入眼内后倾向于急速打开。急速打开可潜在地损伤角膜内皮和/或破坏天然晶状体囊。丙烯酸系材料是理想的,因为它们通常具有高折射率,且与常规聚硅氧烷材料相比更缓慢或可控地打开。

[0005] 美国专利号 5,290,892 公开了适用作眼内透镜(“IOL”)材料的高折射率丙烯酸系材料。这些丙烯酸系材料含有两种芳基丙烯酸系单体作为主要组分。可卷绕或折叠由这些丙烯酸系材料制成的 IOL 以通过小切口插入。

[0006] 美国专利号 5,331,073 还公开了软质丙烯酸系 IOL 材料。这些材料含有两种由其相应均聚物的性能定义的丙烯酸系单体作为主要组分。将第一种单体定义为其中其均聚物的折射率为至少约 1.50 的单体。将第二种单体定义为其中其均聚物的玻璃化转变温度小于约 22°C 的单体。这些 IOL 材料还含有交联组分。此外,这些材料可任选含有不同于先前三组分的第四种组分,其衍生自亲水单体。这些材料优选具有总计小于约 15 重量%的亲水组分。

[0007] 美国专利号 5,693,095 公开了可折叠的高折射率眼科透镜材料,其含有至少约 90 重量%的仅两种主要组分:一种芳基丙烯酸系疏水单体和一种亲水单体。所述芳基丙烯酸系疏水单体具有下式:

[0008]



[0009] 其中:X 是 H 或 CH₃;

[0010] m 是 0-6;

[0011] Y 为不存在、O、S 或 NR,其中 R 是 H、CH₃、C_nH_{2n+1} (n = 1-10)、异 OC₃H₇、C₆H₅ 或 CH₂C₆H₅;
和

[0012] Ar 是任何芳环,其可以是未取代的或被 CH₃、C₂H₅、正 C₃H₇、异 C₃H₇、OCH₃、C₆H₁₁、Cl、Br、C₆H₅ 或 CH₂C₆H₅ 取代。

[0013] '095 专利中描述的透镜材料的玻璃化转变温度(“T_g”)优选为约 -20°C 至 +25°C。

[0014] 挠性眼内透镜可折叠并通过小切口插入。一般而言,更软的材料可变形至更大程度,从而使其可通过越来越小的切口插入。软质丙烯酸系或甲基丙烯酸系材料通常不具有

强度、挠性和不发粘的表面性能的合适组合,以允许通过与聚硅氧烷 IOL 所需切口一样小的切口将 IOL 插入。

[0015] 已知聚乙二醇 (PEG) 二甲基丙烯酸酯改善疏水丙烯酸系配制剂的防反光性。见例如美国专利号 5,693,095 ;6,528,602 ;6,653,422 和 6,353,069。PEG 二甲基丙烯酸酯的浓度和分子量均对反光性能有影响。通常,与较低分子量的 PEG 二甲基丙烯酸酯 (< 1000MW) 相比,使用较高分子量的 PEG 二甲基丙烯酸酯 (1000MW) 以低 PEG 浓度 (10-15 重量%) 获得了具有改善反光性能的共聚物。然而,需要低 PEG 二甲基丙烯酸酯浓度以维持高折射率共聚物。加入 PEG 二甲基丙烯酸酯还倾向于降低所得共聚物的模量和拉伸强度。此外,较高分子量的 PEG 二甲基丙烯酸酯通常不可与疏水丙烯酸系单体混溶。

[0016] 发明概述

[0017] 已发现改善的软质可折叠的丙烯酸系装置材料,其特别适于用作 IOL,但其还可用作其它眼科或耳鼻喉科装置,例如隐形眼镜、人工角膜、角膜环或嵌体、耳科通气管和鼻科植入体。这些聚合材料含有官能化烷基乙氧基化物。

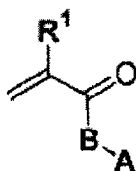
[0018] 在其它因素中,本发明基于如下发现:在丙烯酸系眼内透镜配制剂中使用烷基乙氧基化物单体降低或消除了疏水丙烯酸系共聚物中温度所致的反光点形成。所述目标单体允许合成防反光、低平衡含水量、高折射率的 IOL。

[0019] 发明详述

[0020] 除非另外说明,否则所有组分的量都基于% (w/w) (“重量%”) 给出。

[0021] 本发明的装置材料是含有以下单体的共聚物:a) 单官能丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯单体 [1], b) 双官能丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯交联剂 [2], 和 c) 官能化烷基乙氧基化物 [3]。该装置材料可含有一种以上的单体 [1]、一种以上的单体 [2] 和一种以上的单体 [3]。除非另外说明,否则提及的各成分意欲涵盖相同式的多个单体,且提及的量意欲指各式的所有单体的总量。

[0022]



[1]

[0023] 其中:

[0024] B = O(CH₂)_n、NH(CH₂)_n 或 NCH₃(CH₂)_n;

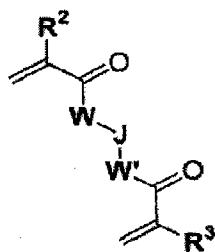
[0025] R¹ = H、CH₃、CH₂CH₃ 或 CH₂OH;

[0026] n = 0-12;

[0027] A = C₆H₅ 或 O(CH₂)_mC₆H₅, 其中 C₆H₅ 基团任选被 -(CH₂)_nH、-O(CH₂)_nH、-CH(CH₃)₂、-C₆H₅、-OC₆H₅、-CH₂C₆H₅、F、Cl、Br 或 I 取代;和

[0028] m = 0-22;

[0029]



[2]

[0030] 其中：

[0031] R^2 、 R^3 独立为 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 或 CH_2OH ；

[0032] W、W' 独立为 $O(CH_2)_d$ 、 $NH(CH_2)_d$ 、 $NCH_3(CH_2)_d$ 、 $O(CH_2)_dC_6H_4$ 、 $O(CH_2CH_2O)_dCH_2$ 、 $O(CH_2CH_2CH_2O)_dCH_2$ 、 $O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_dCH_2$ 或不存在；

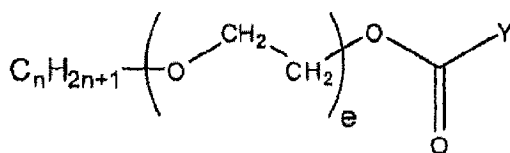
[0033] J 为 $(CH_2)_a$ 、 $O(CH_2CH_2O)_b$ 、O 或不存在，条件是如果 W 和 W' 不存在，则 J 不能不存在；

[0034] $d = 0-12$ ；

[0035] $a = 1-12$ ；

[0036] $b = 1-24$ ；

[0037]



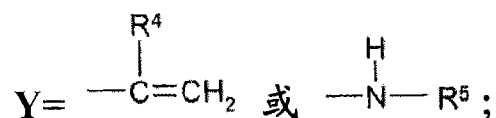
[3]

[0038] 其中：

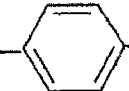
[0039] $n = 12, 13$ 或 14 ；

[0040] $e = 1-100$ ；

[0041]



[0042] $R^4 = H, CH_3, CH_2CH_3, CH_2OH$ ；和

[0043] $R^5 = CH_2CH_2OC(=O)C(CH_3)=CH_2$ 或 $C(CH_3)_2$ -- $C(CH_3)=CH_2$ 。

[0044] 优选的式 [1] 单体是如下那些，其中：

[0045] $B = O(CH_2)_n$ ；

[0046] $R^1 = H$ 或 CH_3 ；

[0047] $n = 1-4$ ；和

[0048] $A = C_6H_5$ 。

[0049] 优选的式 [2] 单体是如下那些，其中：

[0050] R²、R³ 独立为 H 或 CH₃；

[0051] W、W' 独立为 O(CH₂)_d、O(CH₂)_dC₆H₄ 或不存在；

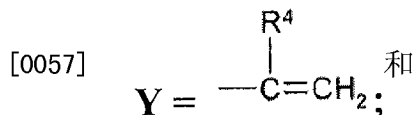
[0052] J 为 O(CH₂CH₂O)_b 或不存在，条件是如果 W 和 W' 不存在，则 J 不能不存在；

[0053] d = 0-6；和

[0054] b = 1-10。

[0055] 优选的式 [3] 单体是如下那些，其中：

[0056] e = 8-50；

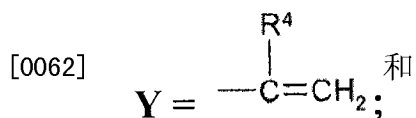


[0058] R⁴ = H 或 CH₃。

[0059] 最优选的式 [3] 单体是如下那些，其中：

[0060] n = 13；

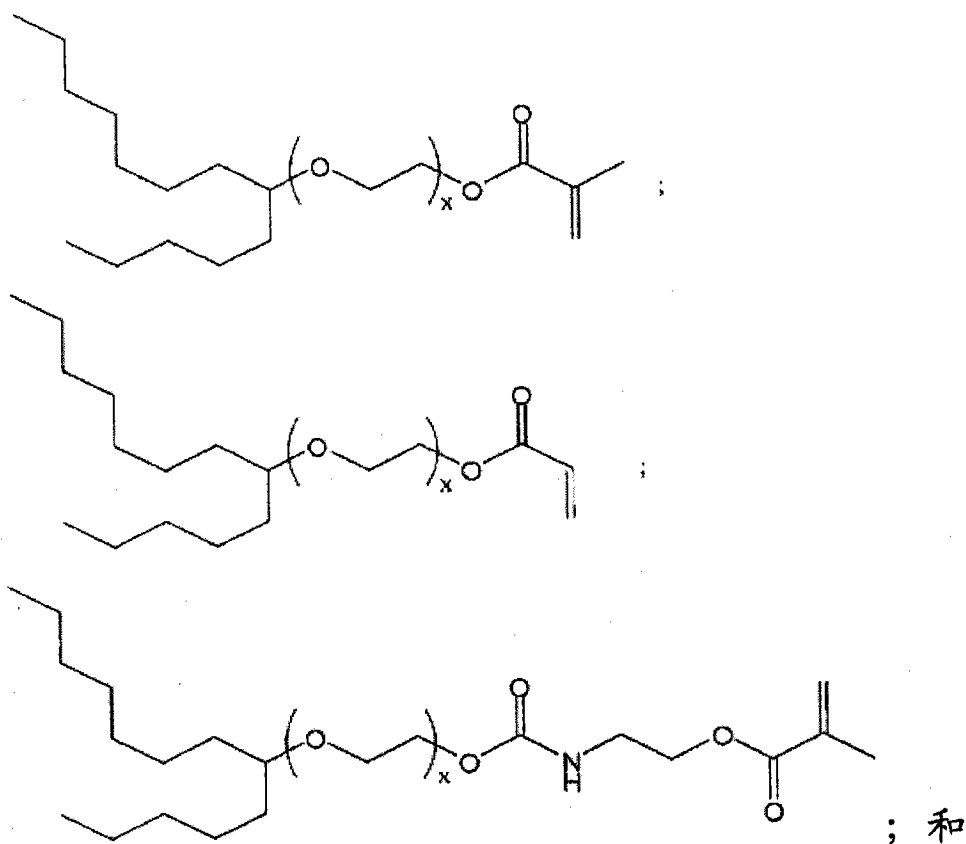
[0061] e = 15-40；



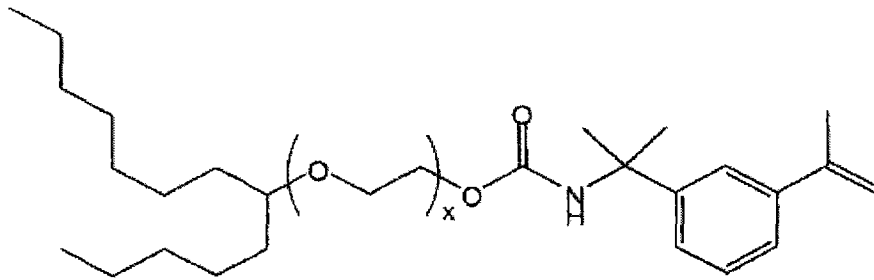
[0063] R⁴ = H 或 CH₃。

[0064] 式 [3] 单体的代表包括：

[0065]



[0066]



[0067] 式(1)单体是已知的并可通过已知方法制备。见例如美国专利号 5,331,073 和 5,290,892。许多式(1)单体可从各种渠道商购。优选的式[1]单体包括甲基丙烯酸苄基酯、甲基丙烯酸 2-苯基乙基酯、甲基丙烯酸 3-苯基丙基酯、甲基丙烯酸 4-苯基丁基酯、甲基丙烯酸 5-苯基戊基酯、甲基丙烯酸 2-苯氧基乙基酯、甲基丙烯酸 2-(2-苯氧基乙氧基)乙基酯、甲基丙烯酸 2-苄氧基乙基酯、甲基丙烯酸 2-(2-(苄氧基)乙氧基)乙基酯和甲基丙烯酸 3-苄氧基丙基酯及其相应的丙烯酸酯。

[0068] 式[2]单体是已知的,可通过已知方法制备,并且可商购。优选的式[2]单体包括二甲基丙烯酸乙二醇酯(“EGDMA”)、二甲基丙烯酸二甘醇酯、二甲基丙烯酸三甘醇酯、二甲基丙烯酸 1,6-己二醇酯、二甲基丙烯酸 1,4-丁二醇酯、二甲基丙烯酸 1,4-苯二甲醇酯及其相应的丙烯酸酯。最优选为二丙烯酸 1,4-丁二醇酯。

[0069] 式[3]单体可通过已知方法制备。例如,这类单体可通过涉及例如烷基乙氧基化醇和合适的羧酸、酰卤或羧酸酐的酯化反应制备。例如在催化剂存在下可将烷基乙氧基化物与羧酸或羧酸烷基酯一起加热以形成所需酯,可除去作为副产物的水或低沸点醇以使反应进行完全。还可在充当卤化氢受体的碱如三乙胺存在下用酰卤处理烷基乙氧基化物。还可在催化反应并中和所形成的酸的碱如三乙胺或吡啶存在下用羧酸酐处理烷基乙氧基化物。

[0070] 本发明共聚物材料含有总量为 75-97%,优选 80-95%,最优选 80-93%的单体[1]。双官能交联剂[2]浓缩物通常以 0.5-3%,优选 1-2%的量存在。

[0071] 本发明材料具有至少一种单体[3]。单体[3]的总量取决于装置材料的所需物理性能。本发明共聚物材料含有总计至少 1%并可含有 20%的单体[3]。优选地,共聚物装置材料含有 1-15%的单体[3]。最优选地,该装置材料含有 1-10%的单体[3]。

[0072] 本发明的共聚物装置材料任选含有一种或多种选自可聚合 UV 吸收剂和可聚合着色剂的成分。优选地,本发明的装置材料不含除式[1]和[2]的单体、单体[3]以及任选的可聚合 UV 吸收剂和着色剂之外的其它成分。

[0073] 本发明的装置材料任选含有反应性 UV 吸收剂或反应性着色剂。许多反应性 UV 吸收剂是已知的。优选的反应性 UV 吸收剂为从 Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania 以 o-甲基烯丙基 Tinuvin P(“oMTP”)商购的 2-(2'-羟基-3'-甲基烯丙基-5'-甲基苯基)苯并三唑。UV 吸收剂通常以约 0.1-5%的量存在。合适的反应性吸收蓝光的化合物包括美国专利号 5,470,932 中描述的那些。蓝光吸收剂通常以约 0.01-0.5%的量存在。当用于制备 IOL 时,本发明的装置材料优选同时含有反应性 UV 吸收剂和反应性着色剂。

[0074] 本发明的装置材料任选含有反应性 UV 吸收剂或反应性着色剂。许多反应性 UV 吸收剂是已知的。优选的反应性 UV 吸收剂为从 Polysciences, Inc., Warrington,

Pennsylvania 以 *o*- 甲基烯丙基 Tinuvin P (“oMTP”) 商购的 2-(2'-羟基-3'-甲基烯丙基-5'-甲基苯基) 苯并三唑。UV 吸收剂通常以约 0.1-5% 的量存在。合适的反应性吸收蓝光的化合物包括美国专利号 5,470,932 中描述的那些。蓝光吸收剂通常以约 0.01-0.5% 的量存在。当用于制备 IOL 时,本发明的装置材料优选同时含有反应性 UV 吸收剂和反应性着色剂。

[0075] 为了形成本发明的装置材料,将所选成分 [1]、[2] 和 [3] 与任何任选的成分一起合并并且使用自由基引发剂通过热或辐射作用引发聚合而将其聚合。该装置材料优选在氮气下和脱气聚丙烯模具中或者在玻璃模具中聚合。

[0076] 合适的聚合引发剂包括热引发剂和光引发剂。优选的热引发剂包括过氧自由基引发剂,例如(过氧-2-乙基)己酸叔丁酯和过氧二碳酸二(叔丁基环己基)酯(可从 Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois 以 **Perkadox**[®] 16 商购)。特别是在其中本发明的材料不含吸收蓝光的生色团的情况下,优选的光引发剂包括苯甲酰基氧化膦引发剂,例如可从 BASF Corporation (Charlotte, North Carolina) 以 **Lucirin**[®] TPO 商购的 2,4,6-三甲苯甲酰基二苯基氧化膦。引发剂通常以等于总配制剂重量的约 5% 或更小,更优选小于总配制剂的 2% 的量存在。作为为了计算组分量的惯例,引发剂重量不包括在配制剂重量% 的计算内。

[0077] 上述成分的具体结合以及任何其它组分的特性和量由最终装置材料的所需性能来确定。在优选的实施方案中,使用本发明的装置材料制备镜片直径为 5.5 或 6mm 的 IOL,该 IOL 设计成被压缩或拉伸并通过 2mm 或更小的外科切口大小插入。例如,将单体 [3] 与至少一种单官能丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯单体 [1] 以及多官能丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯交联剂 [2] 合并,并且在合适的透镜模具中使用自由基引发剂将其共聚。

[0078] 如通过阿贝折光仪在 589nm (Na 光源) 和 25°C 下所测,该装置材料在水合状态下优选具有至少约 1.50,更优选至少约 1.53 的折射率。由折射率低于 1.50 的材料制成的镜片必然比由折射率较高的材料制成的具有相同能力的镜片厚。因而,由具有相当机械性能且折射率低于约 1.50 的材料制成的 IOL 镜片通常需要用于 IOL 植入的较大切口。

[0079] 应对包含在本发明共聚物中的单体的比例进行选择,从而使该共聚物的玻璃化转变温度 (T_g) 不大于约 37°C,这是正常的人体温度。玻璃化转变温度高于 37°C 的共聚物不适用于可折叠的 IOL 中,该类透镜只能在高于 37°C 的温度下卷绕或折叠且不能在正常的体温下展开或打开。优选使用玻璃化转变温度稍低于正常体温且不大于正常室温如约 20-25°C 的共聚物,以使由该共聚物制成的 IOL 可以在室温下方便地卷绕或折叠。 T_g 通过差示扫描量热法在 10°C / 分钟下测量且在热流曲线的转变中点处确定。

[0080] 对 IOL 和其他应用而言,本发明的材料必须具有足够的强度以使得由它们制成的装置可以折叠或操作而不发生破裂。因此,本发明的共聚物具有至少 80%,优选至少 100%,最优选 110-200% 的伸长率。该性能表明由该类材料制成的透镜在折叠时通常不会龟裂、撕裂或开裂。聚合物样品的伸长率在哑铃形拉伸测试样品上进行测定,该测试样品的总长度为 20 毫米,夹持区的长度为 4.88 毫米,总宽度为 2.49 毫米,窄部分的宽度为 0.833 毫米,圆角半径为 8.83 毫米且厚度为 0.9 毫米。在环境条件下使用 Instron 材料测试仪(型号为 4442 或对等物)对样品进行测试,该测试仪带有 50 牛顿的载荷传感器。将夹具距离设定为 14 毫米,并且将十字头速度设定为 500 毫米 / 分钟,将样品拉伸直至发生破坏。

将伸长率（应变）作为发生破坏时的位移相对于原始夹具距离的分数报导。由于待测试的材料基本上是软质弹性体，将它们载入 Instron 机器中趋向于使它们变形。为了除去材料样品中的松弛，将预载荷置于样品上。这有助于降低松弛并且提供更为一致的读数。一旦使样品预荷载达到所需值（通常为 0.03-0.05N），将应变设定为 0 并开始测试。模量以在 0%应变（“杨氏模量”）、25%应变（“25%模量”）和 100%应变（“100%模量”）下的应力-应变曲线的瞬时斜率进行计算。

[0081] 由本发明的眼科装置材料制成的 IOL 比其它材料更加防反光。反光点根据以下测试进行测量。反光点的存在通过将透镜或圆片样品放入小瓶或密封玻璃室中并加入去离子水或平衡盐溶液而进行测量。然后将小瓶或玻璃室放入预热至 45°C 的水浴中。将样品在水浴中维持最少 16 小时，优选 24±2 小时。然后将小瓶或玻璃室冷却至环境温度，并在该温度下保持最少 60 分钟，优选 90±30 分钟。以各种入射角度（on angle）和离去角度（off angle）的光目视检查该样品以评估透明度。在环境温度下利用光学显微法使用 50-200x 的放大倍数进行反光点的目测。如果在 50-200x 的放大倍数下，存在对照样品中所观测到的反光点的约 50-100%，则判定样品具有许多反光点，其中所述对照样品基于 65 重量% PEA、30 重量% PEMA、3.2 重量% BDDA 和 1.8 重量% OMTP。类似地，如果相对于对照样品中所观察到的数量存在约 10%或更多的反光点，则判定样品具有少量反光点。如果相对于对照样品存在约 1%或更多的反光点，则判定样品具有非常少的反光点。如果在目镜中检测到的反光点数目为零，则判定该样品没有反光点。如果在 50-200x 的放大倍数下在目镜中检测到的反光点数目小于约 2 个/mm³，则判定该样品基本上没有反光点。通常非常难以检测反光点，特别是在其中形成较多缺陷和碎片的表面和边缘处，因此遍及透镜的整个体积用光栅扫描（raster）样品，同时改变放大倍率（50-200x）、孔径可变光圈和视场条件（使用明视场和暗视场条件）以试图检测出反光点的存在。

[0082] 本发明的共聚物优选具有 0.5-3 重量%的平衡含水量（EWC）。EWC 通过将一矩形 0.9×10×20mm 的板片放入装有去离子水的 20mL 闪烁管中，并随后在 35°C 的水浴中加热最少 20 小时，优选 48±8 小时来进行测量。用透镜纸将所述板片吸干，并如下计算含水量%：

[0083]

$$\text{含水量\%} = \frac{(\text{湿重} - \text{干重})}{\text{干重}} \times 100$$

[0084] 由本发明的装置材料构成的 IOL 可以是任何设计，其能够被拉伸或压缩成可通过 2mm 切口安装的小截面。例如，IOL 可为所称的一片或多片设计，并且含有光学和触觉部件。所述光学部件是用作透镜的那部分，所述触觉部件连接到该光学部件并像手臂一样在眼中将该光学部件保持在其合适位置。该光学部件和触觉部件可以是相同或不同的材料。之所以称作多片透镜是因为分别制备光学部件和触觉部件并然后将触觉部件连接到该光学部件。在单片透镜中，所述光学部件和触觉部件由一片材料形成。取决于材料，然后从该材料中切割或车削出触觉部件以制备 IOL。

[0085] 除 IOL 之外，本发明的材料还适用作其它眼科或耳鼻喉科装置如隐形眼镜、人工角膜、角膜嵌体或环、耳科通气管和鼻科植入体。

[0086] 通过以下实施例进一步阐述本发明，所述实施例是示例性而非限定性的。

- [0087] 在整个实施例中使用如下缩写,其具有以下含义。
- [0088] PEA 丙烯酸 2- 苯基乙基酯
- [0089] PEMA 甲基丙烯酸 2- 苯基乙基酯
- [0090] BzA 丙烯酸苄基酯
- [0091] BzMA 甲基丙烯酸苄基酯
- [0092] BDDA 二丙烯酸 1,4- 丁二醇酯
- [0093] AIBN 偶氮二异丁腈
- [0094] THF 四氢呋喃
- [0095] AIBN 偶氮二异丁腈
- [0096] OMTP 2-(2H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -2- 基)-4- 甲基 -6-(2- 甲基烯丙基) 苯酚
- [0097]
- [0098] TMI 3- 异丙烯基 - α , α - 二甲基苄基异氰酸酯
- [0099] MEHQ 甲基氢醌或 4- 甲氧基苯酚
- [0100] Terg15S3-MA Tergitol™ 15-S-3 烷基乙氧基化物与甲基丙烯酸酐
- [0101] 的反应加合物
- [0102] Terg15S7-MA Tergitol™ 15-S-7 烷基乙氧基化物与甲基丙烯酸酐
- [0103] 的反应加合物
- [0104] Terg15S30-MA Tergitol™ 15-S-30 烷基乙氧基化物与甲基丙烯酸酐
- [0105] 的反应加合物
- [0106] Terg15S40-MA Tergitol™ 15-S-40 烷基乙氧基化物与甲基丙烯酸酐
- [0107] 的反应加合物
- [0108] Terg15S3-TMI Tergitol™ 15-S-3 烷基乙氧基化物与 TMI 的反应加
- [0109] 合物
- [0110] Terg15S7-TMI Tergitol™ 15-S-7 烷基乙氧基化物与 TMI 的反应加
- [0111] 合物
- [0112] Terg15S15-TMI Tergitol™ 15-S-15 烷基乙氧基化物与 TMI 的反应
- [0113] 加合物

[0114] 实施例 1

[0115] Terg15S30-MA。在配有磁力搅拌器和氮气入口的 500ml 圆底烧瓶中,将 50.1g(34.0mmol, 基于 OH# = 38.0mg KOH/g)Tergitol 15-S-30 表面活性剂 (Dow/Union Carbide)、15.7g(102mmol) 甲基丙烯酸酐 (Aldrich,94%) 和 20mg MEHQ(Sigma-Aldrich) 溶解于 120g 无水吡啶 (Burdick&Jackson) 中。将反应混合物在 50℃ 下加热 20 小时,倒入 3000ml 乙醚中,并随后冷却至 -20℃。倾析出溶剂并通过离心回收固体。将该固体再溶解于醚中并如前述回收产物获得 43.8g(80%) 白色蜡状固体。

[0116] 实施例 2

[0117] Terg15S40-MA。将 105.0g(54.7mmol, 基于 OH# = 29.2mg KOH/g)Tergitol 15-S-40 (Dow/Union Carbide) 溶解于 300ml 无水吡啶中。加入 20mgMEHQ 和 50mg 二月桂酸二丁基锡 (Aldrich, Milwaukee, WI),接着加入 17.6g 甲基丙烯酸酐 (Alfa Aesar,94%)。将反应混合物在 60℃ 下加热 15 小时,并按实施例 1 中所述通过在乙醚中沉淀 3 次分离固体

获得 90g(82%)。

[0118] 实施例 3

[0119] 透镜材料

[0120] 在 23°C 下将表 1-4 中所列出的除 AIBN 外的反应组分混合在一起并搅拌或者摇动至少 30 分钟,直到所有组分均溶解。随后加入 AIBN 并继续搅拌反应混合物 5 分钟或更长,直到引发剂溶解。所报导的反应组分以重量%计。

[0121] 使用 N₂ 吹扫反应组分约 15 分钟,并将其放入低湿度的 N₂ 吹扫过的手套箱内。

[0122] 将反应组分注射或移液到含有 1×10×20mm 矩形孔的干净聚丙烯半模 (mold half) 上,并用互补的平聚丙烯半模覆盖。使用结合夹压紧所述半模,并将该混合物在 15 分钟内从环境温度逐渐加热至 70°C,然后使用 YamatoDKN400 恒温箱在 70°C 下固化 1 小时和在 110°C 下固化 2 小时。使模具冷却至室温。取下顶部半模,用镊子从孔中取出矩形聚合物板片,并将其单独放入 38×8mm Histo Plas 组织处理器皿 (Bio Plas Inc., San Rafael, CA) 中。在丙酮中提取该板片最少 8 小时,然后在环境温度下空气干燥 20 小时,接着在环境温度下高真空 (~0.1mmhg) 干燥 20 小时和在 70°C 下高真空干燥 20 小时。

[0123] 表 1

[0124]

组分	实施例					
	3A	3B	3C	3D	3E	3F
实施例 1	5.0	5.1	5.1	5.0	5.0	6.0
BzA	87.0	82.0	81.2	79.8	90.0	92.0
BzMA	6.0	11.4	12.2	13.6	3.0	0
BDDA	2.0	1.6	1.5	1.6	2.0	2.0
AIBN	0.52	0.50	0.53	0.56	0.50	0.52

[0125] 表 2

[0126]

组分	实施例					
	3G	3H	3I	3J	3K	3L
实施例 1	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	6.1
PEA	50.0	54.1	58.0	51.3	49.9	48.4
PEMA	43.6	39.5	35.5	42.2	44.0	43.7
BDDA	1.5	1.4	1.6	1.5	1.1	1.8
AIBN	0.50	0.52	0.48	0.50	0.49	0.55

[0128] 表 3

[0129]

组分	实施例					
	% (w/w)					
	3M	3N	3O	3P	3Q	3R
实施例 1	5.0	8.1	5.0	6.1	6.1	5.9
PEA	63.6	61.5	63.9	62.7	63.1	63.2
PEMA	9.0	28.6	14.8	7.4	7.1	11.7
BzMA	20.5	0	14.6	21.9	21.9	17.4
BDDA	1.9	1.8	1.8	2.0	1.8	1.7
AIBN	0.48	0.48	0.56	0.52	0.51	0.57

[0130] 表 4

[0131]

组分	实施例					
	% (w/w)					
	3S	3T	3U	3V	3W	3X
实施例 1	0	5.0	5.0	0	0	6.1
实施例 2	6.1	0	0	6.1	6.1	0
PEA	62.9	52.0	0	48.0	33.4	62.9
PEMA	7.3	41.4	13.7	43.9	58.5	7.3
BzA	0	0	79.8	0	0	0
BzMA	21.8	0	0	0	0	21.8
BDDA	1.8	1.5	1.5	2.0	2.0	2.0
AIBN	0.49	0.52	0.50	0.53	0.55	0.51

[0132] 如下计算可提取物%：

[0133]

$$\text{可提取物}\% = \frac{(\text{未提取的重量} - \text{提取后的重量}) \times 100}{\text{未提取的重量}}$$

[0134] 平衡含水量 (EWC) 通过将板片放入闪烁管内的 20ml 去离子水中, 并在 35°C 的水浴中加热最少 20 小时来测量。用透镜纸将所述板片吸干, 并如下计算含水量%：

[0135]

$$\text{含水量}\% = \frac{(\text{湿重} - \text{干重}) \times 100}{\text{湿重}}$$

[0136] 在 35°C 下使用 Bausch&Lomb 折光仪 (货号 #33. 46. 10) 测量水合样品的折射率值。

[0137] 通过在水中于 45°C 下使样品平衡, 接着将其冷却至 23°C 并随后使用光显微镜进行检查来评估反光点形成的程度。首先将样品放入含有去离子水的 20ml 闪烁管中并在 45°C 下加热最少 20 小时。冷却至环境温度后使用配有 10X 和 20X 物镜的 Olympus BX60 显微镜就反光点形成检查样品的整个横截面 (~ 200mm²) 约 1-2 小时。在 ΔT 测试后还就混浊对样品进行目视检查且所有样品保持透明。

[0138] 在表 5 中示出了折射率 (R. I.)、可提取物%、平衡含水量 (EWC) 和反光点结果。

[0139] 表 5

[0140]

实施例#	R.I.	可提取物%	EWC	相对反光点 浓度
3A	1.554	2.2	---	非常少
3B	1.558	2.6	0.8	0
3C	1.556	2.5	0.8	0
3D	1.559	3.1	0.8	0
3E	1.553	2.8	0.5	0
3F	1.553	3.8	1.0	非常少
3G	1.547	1.6	0.6	非常少
3H	1.547	1.7	0.9	0
3I	1.547	1.8	0.6	0
3J	1.547	1.8	0.9	0
3K	1.547	1.9	0.8	0
3L	1.546	1.6	1.0	0
3M	1.547	0.8	0.7	0
3N	1.542	2.3	2.0	0
3O	1.547	1.8	1.0	非常少
3P	1.548	2.5	1.1	非常少
3Q	1.547	2.6	1.1	非常少
3R	1.546	1.8	1.0	非常少
3S	1.545	1.7	1.9	非常少
3T	1.550	1.9	0.6	非常少
3U	1.553	2.2	0.8	0
3V	1.547	1.5	1.9	非常少
3W	1.549	1.4	1.5	非常少
3X	1.550	1.9	1.2	非常少

[0141] 实施例 3A 至 3X 的结果表明反应混合物组分及其量可变化。所有材料是透明的并表现出低混浊。

[0142] 含有 BzA 的实施例 3A 至 3F 和 3U 的折射率 (R. I.) 值高于 1.55, 而含有 PEA 的实施例 3G 至 3X (3U 除外) 的 R. I. 值稍低并为 1.54-1.55。

[0143] 当加入 5 重量%的官能化亲水性组分时, 平衡含水量 (EWC) 一般为 1% 或更小。在含有 8 重量%官能化亲水组分的实施例 3N 中 EWC 高至 2%。

[0144] 在所有实施例中, 使用 10X 或 20X 放大倍数的物镜 (使得总放大倍数为 50-200X) 逐块整个板片地可观察到 0 至非常少的反光点。看到反光点非常少并且主要沿着边缘观测到。

[0145] 分析来自实施例 3A 至 3X 的材料以测定它们的拉伸性能。所得结果示于下表 6 中。

[0146] 表 6

[0147]

实施例#	断裂应力 (MPa)	断裂应变 (%)	杨氏模量 (MPa)	25% 割线模量 (MPa)	100% 割线模量 (MPa)
3A	9.2	163	37.8	6.6	3.6
3B	9.8	211	55.1	8.9	3.5
3C	10.4	216	61.5	9.4	3.6
3D	10.4	151	119	15.2	6.4
3E	9.0	168	27.5	5.3	3.2
3F	8.1	163	17.8	3.8	2.5
3G	7.7	156	59.5	9.9	4.3
3H	7.2	170	34.6	6.3	3.1
3I	6.3	153	24.2	5.0	2.9
3J	6.1	147	27.0	5.3	2.9
3K	7.6	200	53.8	9.1	3.4
3L	9.2	145	48.1	9.2	4.8
3M	7.4	140	27.3	5.5	3.5
3N	4.4	140	7.4	2.4	1.9
3O	8.2	160	20.1	4.5	2.8
3P	6.6	136	24.9	5.3	3.5
3Q	7.3	151	22.3	4.9	3.0
3R	7.1	153	19.6	4.3	2.7
3S	6.7	152	16.2	3.9	2.6
3T	7.1	145	20.0	4.6	3.1
3U	8.7	140	46.5	9.3	4.8
3V	8.3	137	37.2	7.6	4.5
3W	9.5	91	113	24.4	---
3X	6.3	137	19.8	4.5	3.2

[0148] 实施例 4

[0149] Terg15S3-MA。将 10.0g(28.3mmol, 基于 OH# = 158.6mg KOH/g)Tergitol 15-S-3(Dow/Union Carbide) 溶解于 100ml 无水吡啶中。加入 20mgMEHQ 和 50 μ l 在甲苯中的 0.3M 二月桂酸二丁基锡 (Aldrich, Milwaukee, WI), 接着加入 8.7g(56.4mmol) 甲基丙烯酸酐 (Alfa Aesar, 94%)。将反应混合物在 50°C 下加热 20 小时, 将所得液体溶解于 500ml 二氯甲烷中, 并用 0.2N HCl(3 \times 500ml)、0.2M NaHCO₃(3 \times 500ml)、盐水和进行洗涤。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 分离出作为浅黄色液体的产物 (8g, 67% 收率)。

[0150] 实施例 5

[0151] Terg15S7-MA。将 10.0g(18.55mmol, 基于 OH# = 104.1mg KOH/g)Tergitol 15-S-3(Dow/Union Carbide) 溶解于 100ml 无水吡啶中。加入 20mgMEHQ 和 50 μ l 在甲苯中的 0.3M 二月桂酸二丁基锡 (Aldrich, Milwaukee, WI), 接着加入 7.2g(47mmol) 甲基丙烯酸酐 (Alfa Aesar, 94%)。将反应混合物在 50°C 下加热 20 小时, 将所得液体溶解于 500ml 二氯甲烷中, 并用 0.2N HCl(3 \times 500ml)、0.2M NaHCO₃(3 \times 500ml)、盐水和进行洗涤。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 分离出作为浅黄色液体的产物 (5g, 44% 收率)。

[0152] 实施例 6

[0153] Terg15S3-TMI。将 4.97g(14.0mmol, 基于 OH# = 158.6mg KOH/g)Tergitol 15-S-3(Dow/Union Carbide) 溶解于 30ml 氯仿中。加入 20mgMEHQ 和 20mg 二月桂酸二丁基锡 (Aldrich, Milwaukee, WI), 接着加入 2.96g(14.7mmol)3- 异丙烯基- α , α -二甲基苄基异氰酸酯 (Aldrich)。将反应混合物在 60°C 下加热 16 小时, 将所得液体溶解于 300ml 二氯甲烷中, 并用 0.2N HCl (3×500ml)、0.2M NaHCO₃ (3×300ml)、盐水和水进行洗涤。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并通过旋转蒸发除去溶剂获得浅黄色液体 (5g, 64%)。数据在 13117-27 上。

[0154] 实施例 7

[0155] Terg15S7-TMI。将 4.97g(9.22mmol, 基于 OH# = 104.1mg KOH/g)Tergitol 15-S-7(Dow/Union Carbide) 溶解于 30ml 氯仿中。加入 20mgMEHQ 和 20mg 二月桂酸二丁基锡 (Aldrich, Milwaukee, WI), 接着加入 2.06g(10.2mmol)3- 异丙烯基- α , α -二甲基苄基异氰酸酯 (Aldrich)。将反应混合物在 60°C 下加热 16 小时, 将所得液体溶解于 300ml 二氯甲烷中, 并用 0.2N HCl (3×500ml)、0.2M NaHCO₃ (3×300ml)、盐水和水进行洗涤。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并通过旋转蒸发除去溶剂获得浅黄色液体 (3.5g, 51%)。数据在 13117-28 上。

[0156] 实施例 8

[0157] Terg15S15-TMI。将 5.0g(5.7mmol, 基于 OH# = 64.4mg KOH/g)Tergitol15-S-15(Dow/Union Carbide) 溶解于 THF(100ml) 中。加入 20mg MEHQ 和 20mg 二月桂酸二丁基锡 (Aldrich, Milwaukee, WI), 接着加入 1.13g(5.61mmol)3- 异丙烯基- α , α -二甲基苄基异氰酸酯 (Aldrich)。将反应混合物在 60°C 下加热 16 小时, 并通过旋转蒸发除去溶剂获得浅黄色液体。数据在 13117-29 上。

[0158] 实施例 9

[0159] 使用低分子量烷基乙氧基化物的透镜材料

[0160] 将列于表 7 中的反应组分混合在一起并如前述将其固化。由于实施例 4 至 8 中烷基乙氧基化物的较低分子量和较低 PEG 含量, 与表 1 至 4 相比使用较高浓度的烷基乙氧基化物。这允许结合更多量的官能化烷基乙氧基化物, 同时仍维持如表 8 中所示的约 1.5% 或更少的平衡含水量。

[0161] 如表 7 中所示, 含有 3-12 重量% Terg15S15-TMI 的实施例 9C 至 9G 的结果表明将烷基乙氧基化物含量降低至低于约 8 重量% 导致反光点和明显混浊的出现。实施例 9A 的结果表明约 15 重量% 的 Terg15S3-TMI (最低分子量的烷基乙氧基化物) 的相对高结合产生透明样品但没有消除反光点的形成。

[0162] 表 7

[0163]

组分	实施例						
	9A	9B	9C	9D	9E	9F	9G
实施例 6	14.7	0	0	0	0	0	0
实施例 7	0	13.2	0	0	0	0	0
实施例 8	0	0	11.8	9.9	7.8	5.7	3.2
PEA	55.3	56.3	57.1	58.5	59.9	61.3	63.0
PEMA	25.5	26.0	26.4	27.0	27.7	28.3	29.1

[0164]

BDDA	3.0	3.0	3.1	2.9	3.0	3.0	3.1
OMTP	1.5	1.6	1.6	1.6	1.7	1.7	1.7
AIBN	0.43	0.47	0.44	0.45	0.47	0.48	0.51

[0165] 表 8

[0166]

实施例#	R.I.	可提取物%	EWC	反光点测试后的 样品外观	相对反光点 浓度
9A	1.542	2.7	0.5	透明	许多
9B	1.543	2.8	0.7	透明	很少
9C	1.546	6.1	0.9	透明	0
9D	1.545	5.4	0.8	透明	0
9E	1.550	4.0	0.6	略微混浊	----
9F	1.549	4.1	0.6	略微混浊	许多
9G	1.551	2.5	0.9	略微混浊	许多

[0167] 已通过参考某些优选的实施方案描述了本发明；然而，应当理解的是在不脱离其具体或基本特征的情况下，本发明可包括在其它具体形式或其变化形式中。因此认为上述实施方案在所有方面均是示例性而非限定性的，其中本发明范围由所附权利要求而非前述描述说明。