



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106999295 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(21)申请号 201580050765.9

(22)申请日 2015.07.20

(30)优先权数据

62/027,177 2014.07.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/041119 2015.07.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/014403 EN 2016.01.28

(71)申请人 实体科学有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 K·L·海文斯特莱特

V·W·麦克雷 B·M·菲尔金斯

A·麦克吉本

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 侯宝光

(51)Int.Cl.

A61F 9/00(2006.01)

G08J 7/04(2006.01)

G02B 1/04(2006.01)

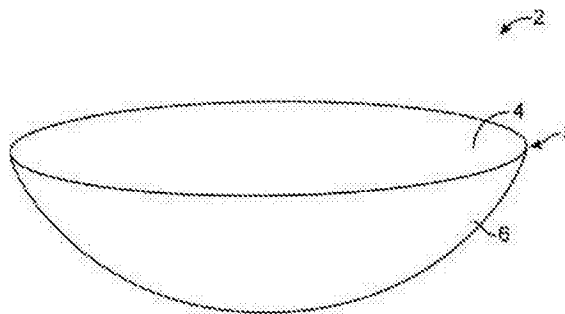
权利要求书4页 说明书34页 附图17页

(54)发明名称

隐形眼镜和制备隐形眼镜的方法

(57)摘要

本文描述了具有亲水性聚合物涂层的隐形眼镜以及制备此类眼镜的方法。该隐形眼镜可以包括包含约75%至约100%硅树脂的眼镜芯部。亲水性聚合物涂层可以包括聚乙二醇和聚丙烯酰胺。



1. 一种隐形眼镜,包括:
 - a. 包含约75%至约100%的硅树脂的隐形眼镜芯部;和
 - b. 共价连接到所述隐形眼镜芯部的外表面的至少一部分的涂层,所述涂层适于接触眼表面,其中所述涂层包含交联的亲水性聚合物,其中所述隐形眼镜具有大于 200×10^{-11} (cm/sec) (ml O₂/ml × mm Hg) 的透氧度Dk。
2. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜芯部包含约98%至约100%的硅树脂。
3. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜芯部由硅树脂组成。
4. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜具有大于 250×10^{-11} (cm/sec) (ml O₂/ml × mm Hg) 的透氧度Dk。
5. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜具有大于 300×10^{-11} (cm/sec) (ml O₂/ml × mm Hg) 的透氧度Dk。
6. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜的表面具有<65度的前进接触角。
7. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜的表面具有<60度的前进接触角。
8. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜的表面具有<55度之间的前进接触角。
9. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜的表面具有<50度的前进接触角。
10. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜的表面具有<45度的前进接触角。
11. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜的表面具有<40度的前进接触角。
12. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜的表面具有<35度的前进接触角。
13. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述隐形眼镜的表面具有<30度的前进接触角。
14. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层和芯部在外表面处通过胺部分共价连接。
15. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层和芯部在外表面处通过环氧化物部分共价连接。
16. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述亲水性聚合物包含具有反应性磺酰基的第一聚合物种类和具有反应性硫醇的第二聚合物种类,并且所述第一聚合物种类和所述第二聚合物种类通过硫醚键交联。
17. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述亲水性聚合物包含具有反应性磺酰基的第一聚合物种类和具有反应性胺的第二聚合物种类,并且所述第一聚合物种类和所述第二聚合物种类通过氨基醚键交联。
18. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层基本上包围所述芯部的外表面。
19. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层和所述芯部基本上是光学透明的。
20. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层适于允许光学透射通过所述涂层到达眼表面。
21. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层包括约5nm至约30nm之间的厚度。
22. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层包括约10nm至约50nm之间的厚度。
23. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层具有小于约10微米的最大厚度。
24. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层的第一部分包括与所述涂层的第二部分

的第二厚度不同的第一厚度。

25. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述亲水性聚合物包含具有2-12个支臂的支化数的支化种类。

26. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述亲水性聚合物包括具有反应性电子对接受基团的聚合物种类和具有反应性亲核基团的多糖种类,所述反应性电子对接受基团和所述反应性亲核基团适于反应,从而在所述聚合物种类与所述多糖种类之间形成交联。

27. 根据权利要求26所述的眼镜,其中所述反应性电子对接受基团是磺酰基部分。

28. 根据权利要求26所述的眼镜,其中所述反应性亲核基团是胺部分。

29. 根据权利要求26所述的眼镜,其中所述多糖种类的反应性电子对接受基团共价连接到所述芯部的外表面。

30. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述涂层包含按重量计约80%至约98%的水。

31. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述亲水性聚合物包括聚乙二醇。

32. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述亲水性聚合物包括聚丙烯酰胺。

33. 根据权利要求1所述的眼镜,其中所述亲水性聚合物包括多糖。

34. 根据权利要求33所述的眼镜,其中所述多糖包括软骨素。

35. 根据权利要求33所述的眼镜,其中所述多糖包括硫酸软骨素。

36. 根据权利要求33所述的眼镜,其中所述多糖包括葡聚糖。

37. 根据权利要求33所述的眼镜,其中所述多糖包括硫酸葡聚糖。

38. 根据权利要求33所述的眼镜,其中所述多糖包括羟丙基甲基纤维素。

39. 一种涂覆隐形眼镜芯部的方法,包括:

a. 使隐形眼镜芯部的外表面与亲水性聚合物溶液的第一聚合物种类反应,其中所述眼镜芯部为约75%至约100%的硅树脂,其中所述第一聚合物种类包含电子对接受部分,所述电子对接受部分的第一部分通过第一亲核缀合反应与所述隐形眼镜的外表面形成共价连接;和

b. 使所述亲水性聚合物溶液的第一聚合物种类与所述亲水性聚合物溶液的第二聚合物种类反应,所述第二聚合物种类包含适于在第二亲核缀合反应中共价连接到所述第一聚合物种类的电子对接受部分的第二部分的亲核反应性部分,从而至少部分地使所述第一和第二聚合物种类交联,其中通过第一和第二亲核缀合反应形成聚合物水凝胶涂层并将其共价连接到所述隐形眼镜芯部的外表面。

40. 根据权利要求39所述的方法,还包括使所述眼镜芯部的外表面改性,以在所述外表面上形成多个化学反应性亲核位点。

41. 根据权利要求39所述的方法,还包括使所述眼镜芯部的外表面改性,以形成将所述聚合物种类物理吸引到所述眼镜表面的多个部分。

42. 根据权利要求39所述的方法,还包括使所述眼镜芯部的外表面改性,以在所述外表面上形成多个化学反应性位点和多个物理吸引位点的组合。

43. 根据权利要求39所述的方法,还包括将所述隐形眼镜的外表面暴露于气体等离子体处理。

44. 根据权利要求40所述的方法,其中所述外表面上的反应性亲核位点包括胺。

45. 根据权利要求41所述的方法,其中所述外表面上的部分包括羧酸。

46. 根据权利要求39所述的方法,还包括使所述眼镜芯部的外表面改性,其中改性包括向用于形成所述眼镜芯部的化学混合物中添加活化剂。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述活化剂参与所述眼镜芯部的制备期间化学混合物的自由基聚合过程。

48. 根据权利要求46所述的方法,其中所述活化剂是双官能聚乙二醇。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述双官能活化剂的至少一部分不参与制备期间所述芯部眼镜的自由基聚合过程。

50. 根据权利要求46所述的方法,其中所述活化剂共价结合到所述眼镜芯部的硅烷骨架。

51. 根据权利要求46所述的方法,其中所述活化剂是N-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺盐酸盐。

52. 根据权利要求39所述的方法,其中使所述隐形眼镜的外表面与所述第一聚合物种类反应包括使所述外表面上的多个反应性亲核位点的至少一部分与所述第一聚合物种类上的电子对接受部分的第一部分反应。

53. 根据权利要求39所述的方法,其中所述亲核缀合反应是1,4-亲核加成反应。

54. 根据权利要求39所述的方法,其中所述亲核缀合反应是迈克尔型反应。

55. 根据权利要求39所述的方法,其中所述亲核缀合反应是点击反应。

56. 根据权利要求39所述的方法,其中所述第二聚合物种类的亲核反应性部分是硫醇基,所述第一聚合物种类上的电子对接受部分是磺酰基。

57. 根据权利要求39所述的方法,其中所述第一聚合物种类和所述第二聚合物种类通过氨基醚部分交联。

58. 根据权利要求39所述的方法,其中所述第二聚合物种类的亲核反应性部分是胺基,所述第一聚合物种类上的电子对接受部分是磺酰基。

59. 根据权利要求39所述的方法,其中所述第一聚合物种类和所述第二聚合物种类通过氨基醚部分交联。

60. 根据权利要求39所述的方法,其中所述第二聚合物种类的亲核反应性部分是胺基,所述多糖种类上的电子对接受部分是磺酰基。

61. 根据权利要求39所述的方法,其中所述第一聚合物种类和所述多糖种类通过氨基醚部分交联。

62. 根据权利要求39所述的方法,其中所述亲水性聚合物溶液包含基本上相等浓度的第一聚合物种类和第二聚合物种类的反应性部分。

63. 根据权利要求39所述的方法,其中所述第一聚合物种类的反应性部分的浓度超过所述第二聚合物种类的亲核反应性部分的浓度约1%至约50%。

64. 根据权利要求39所述的方法,其中所述反应步骤在约15摄氏度至约60摄氏度的温度下进行。

65. 根据权利要求39所述的方法,其中所述反应步骤在120摄氏度的温度和17巴的压力下进行。

66. 根据权利要求39所述的方法,其中所述反应步骤在约7至约12之间的pH下进行。

67. 根据权利要求39所述的方法,其中所述聚合物水凝胶涂层基本上是光学透明的。

68. 根据权利要求39所述的方法,其中所述隐形眼镜包含由硅树脂组成的芯部。

隐形眼镜和制备隐形眼镜的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2014年7月21日提交的美国临时申请序列号62/027,177的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 通过引用并入

[0004] 本说明书中提及的所有出版物和专利申请通过引用并入本文,其程度如同每个单独的出版物或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入。

[0005] 领域

[0006] 该技术的实施方案涉及具有改善的透氧性、生物相容性、润湿性、润滑性和耐磨性的软性隐形眼镜以及制备该改进的眼镜的方法。更具体地,该技术涉及具有高透氧芯部和高度稳定的、亲水的、仿生的涂层的隐形眼镜,该涂层包含聚合物和/或多糖类类似物以改善表面性能。

[0007] 背景

[0008] 隐形眼镜是放置成与眼表面接触的医疗装置,用于视力矫正、美学目的并用于治疗眼部病变。物质和材料可沉积在隐形眼镜的表面上以改善眼镜的生物相容性,并因此改善眼镜与眼部区域的相互作用。

[0009] 当前一代的隐形眼镜通常包括含硅树脂的芯部材料。含硅树脂的眼镜具有改善的透氧性的优点,这有助于保持正常的眼表面健康。然而,含硅树脂的眼镜的主要挑战是含硅树脂的材料的疏水性,其可导致隐形眼镜和眼表面之间的不良相互作用,导致泪膜破裂和眼部不适。在几种眼镜设计中,通过向隐形眼镜中加入水基水凝胶聚合物组分而减轻疏水性的问题,从而提高其亲水性。这些组合的硅树脂和水凝胶设计已经被称为硅树脂水凝胶,是目前工业中的主要眼镜类型。尽管向芯部眼镜中添加水提高了亲水性,但是这也降低了其透氧性。因此,存在使角膜健康与佩戴舒适折衷的精细的平衡。已经使用等离子体表面处理来改善软眼镜表面的亲水性,然而这些薄层几乎不能掩盖下面的眼镜材料,因此芯部眼镜仍然需要相对高的水含量以允许舒适的佩戴。如此,本文所述的实施方案提供除了具有改善的亲水性和生物相容性之外,还具有高透氧性的隐形眼镜以及用于制备这些眼镜的实用的和成本有效的方法。

[0010] 使用隐形眼镜技术的另一挑战是在眼部位蛋白结合和吸收的趋势。例如,隐形眼镜可以结合眼镜上的蛋白质以在眼睛区域中产生蛋白质沉积物。另外,眼镜可引起结构变化,包括蛋白质变性,其可引起免疫应答,例如眼部区域中的撕裂、变红或肿胀。因此,预期的实施方案提供隐形眼镜和制备具有改善的在眼部位对不期望的蛋白质相互作用的抗性的眼镜的方法。

[0011] 隐形眼镜使用的另一个问题是一些使用者经历与有干眼病的患者的概况类似的不适。干眼病被认为是覆盖眼睛表面的泪膜破裂的结果,或者是这种破裂的特别脆弱性。泪膜是设置在由角膜细胞分泌的下层粘液层和由眼睑的结膜表面上的睑板腺分泌的上覆脂质层之间的水层。粘蛋白层由束缚于角膜的蛋白质和对水性泪液有亲和力的整合多糖组成。泪膜包括穿过眼睛表面的水性池,其具有在某种程度上可以独立于其在任何时间点之

间设置的脂质层的流动路径。该水性池与粘蛋白/多糖复合以在角膜表面上产生水分层。因此,预期的实施方案提供隐形眼镜和制备具有多糖或类似物以改善眼镜对眼泪的亲水性的眼镜的方法。

[0012] 泪膜的完整性对于诸如氧和离子传输的关键功能以及润滑眼睛表面是重要的,眼睛表面经受眼睑的恒定滑动接触。很可能干眼病实际上作为泪膜易受破裂的范围存在。在一些情况下,患者可能具有低水平的干眼病,其表现为当膜的完整性受到隐形眼镜的存在挑战时。为了解决这个问题,本发明的一些实施方案提供了减少或基本上消除隐形眼镜的泪膜破裂的隐形眼镜技术。

[0013] 应理解,干眼病可在本文中作为非限制性实例用于说明的目的。所描述的方法和装置可用于治疗或预防其他眼部病变,包括但不限于青光眼、角膜溃疡、巩膜炎、角膜炎、虹膜炎和角膜新生血管形成。

发明内容

[0014] 本发明的一些实施方案提供了高度透氧、聚合物涂覆的软性隐形眼镜,其包括含有硅树脂的眼镜芯部,所述眼镜包含外表面和共价连接到外表面的至少一部分的亲水性聚合物涂层,该涂层适于接触眼表面,其中所述涂层包含具有第一聚合物种类和第二聚合物种类的亲水性聚合物群,所述第一聚合物种类至少部分地与所述第二聚合物种类交联。

[0015] 在任一前述实施方案中,涂层包含至少部分交联至亲水性聚合物群的多糖。

[0016] 在任一前述实施方案中,所述涂层包含药物。

[0017] 在任一前述实施方案中,隐形眼镜是硅树脂隐形眼镜。在任一前述实施方案中,隐形眼镜具有软性硅树脂芯部。在任一前述实施方案中,软性硅树脂芯部包含硅树脂。

[0018] 在任一前述实施方案中,隐形眼镜是硅树脂水凝胶隐形眼镜。在任一前述实施方案中,隐形眼镜具有硅树脂水凝胶芯部。在任一前述实施方案中,硅树脂水凝胶芯部包含硅树脂。在任一前述实施方案中,眼镜芯部层包含硅树脂水凝胶眼镜材料。

[0019] 在任一前述实施方案中,隐形眼镜芯部可被铸造成型。在任一前述实施方案中,隐形眼镜芯部可被车床切割。在任一前述实施方案中,隐形眼镜芯部可被注射模制。在任一前述实施方案中,隐形眼镜芯部可部分地铸造成型并且部分地车床切割。

[0020] 在任一前述实施方案中,隐形眼镜具有 $150-500 \times 10^{-11}$ (cm/sec) (ml O₂/ml × mm Hg) 的透氧度Dk。在任一前述实施方案中,透氧度具有250-400的Dk。在任一前述实施方案中,透氧度具有大于200的Dk。

[0021] 在任一前述实施方案中,涂层基本上围绕芯部的外表面。

[0022] 在任一前述实施方案中,涂层和芯部基本上是光学透明的。在任一前述实施方案中,亲水性涂层适于允许光学透射通过亲水性涂层到达眼表面。

[0023] 在任一前述实施方案中,亲水性涂层包括约1nm至约500nm的厚度。在任一前述实施方案中,亲水性涂层包括约1nm至约50nm的厚度。在任一前述实施方案中,亲水性涂层包括约10nm至约30nm的厚度。在任一前述实施方案中,亲水性涂层包括低于约100nm的厚度。在任一前述实施方案中,亲水性涂层包括低于约50nm的厚度。在任一前述实施方案中,亲水性涂层包括低于约40nm的厚度。在任一前述实施方案中,亲水性涂层包括约10微米的最大厚度。

[0024] 在任一前述实施方案中,亲水性涂层的第一部分包括与亲水性涂层的第二部分的第二厚度不同的第一厚度。

[0025] 在任一前述实施方案中,第一和第二聚合物种类中的每一种是具有2-12个支臂之间的支化数的支化种类。

[0026] 在任一前述实施方案中,第一聚合物种类包含反应性电子对接受基团,第二聚合物种类包含反应性亲核基团,反应性电子对接受基团和反应性亲核基团适于反应,从而在第一聚合物种类与第二聚合物种类之间形成交联。在任一前述实施方案中,反应性电子对接受基团是砷部分。在任一前述实施方案中,反应性亲核基团是硫醇部分。

[0027] 在任一前述实施方案中,第一聚合物种类的反应性电子对接受基团共价连接到芯部的外表面。

[0028] 在任一前述实施方案中,涂覆的眼镜包括约20度至约60度之间的前进接触角。在一些实施方案中,前进接触角在约30度至约55度之间。

[0029] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层包含一种或多种聚合物。

[0030] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层包含一种或多种支化聚合物。在任一前述实施方案中,聚合物种类包含约两臂至约十二臂的支化数。在任一前述实施方案中,支化聚合物种类包括带星号的支链。

[0031] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层由选自聚乙二醇或聚丙烯酰胺的聚合物组成。

[0032] 在任一前述实施方案中,第一和第二聚合物大分子单体各自具有约1kDa至约40kDa的分子量。在任一前述实施方案中,分子量在约5kDa至约30kDa之间。

[0033] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层包含按重量计约70%至约98%的水。在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层包含约80重量%至约95重量%的水。

[0034] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层包含至少一种多糖。在任一前述实施方案中,至少一种多糖选自硫酸化或非硫酸化多糖。在任一前述实施方案中,至少一种多糖选自葡聚糖、硫酸葡聚糖、羟甲基丙基纤维素、软骨素、硫酸软骨素、海藻酸衍生物、肝素、硫酸肝素、透明质酸、纤维素、琼脂糖、几丁质、果胶、角叉菜胶或木聚糖。

[0035] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层包含至少一种多糖类似物。在任一前述实施方案中,多糖类似物可以包含硫酸化的支化聚合物。

[0036] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层包含至少一种糖基化蛋白质。在任一前述实施方案中,至少一种蛋白质包含粘蛋白。

[0037] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物层还包含至少一种活化剂。在任一前述实施方案中,所述至少一种活化剂选自UV吸收剂、可见性着色剂、抗微生物剂、生物活化剂、可浸出润滑剂、可浸出泪液稳定剂或其任何混合物。

[0038] 本发明的另一方面涉及制备亲水性聚合物涂覆的隐形眼镜的方法,其包括使隐形眼镜的外表面与亲水性聚合物溶液的第一聚合物种类反应的步骤,其中第一聚合物种类包含电子对接受部分,所述电子对接受部分的第一部分通过第一亲核缀合反应与隐形眼镜的外表面形成共价连接;以及使亲水性聚合物溶液的第一聚合物种类与亲水性聚合物溶液的第二聚合物种类反应,第二聚合物种类包含适于在第二亲核缀合反应中共价连接到第一聚合物种类的电子对接受部分的第二部分的亲核反应性部分,从而使第一和第二聚合物种类

至少部分地交联,其中通过第一和第二亲核缀合反应形成聚合物水凝胶涂层并将其共价连接到隐形眼镜的外表面。

[0039] 在任一前述实施方案中,进一步包括对隐形眼镜的外表面改性以在外表面上形成多个反应性亲核位点的步骤。在任一前述实施方案中,改性步骤包括使隐形眼镜的外表面暴露于气体等离子体处理。

[0040] 在任一前述实施方案中,进一步包括对隐形眼镜的外表面改性以在外表面上形成多个反应性亲核位点的步骤。在任一前述实施方案中,改性步骤包括向隐形眼镜单体混合物中加入化学活化剂。

[0041] 在任一前述实施方案中,使隐形眼镜的外表面与第一聚合物种类反应的步骤包括使外表面上的多个反应性亲核位点的至少一部分与第一聚合物种类上的电子对接受部分的第一部分反应。

[0042] 在任一前述实施方案中,第一和第二亲核缀合反应都是1,4-亲核加成反应。

[0043] 在任一前述实施方案中,第一和第二亲核缀合反应都是迈克尔型反应。

[0044] 在任一前述实施方案中,第一和第二亲核缀合反应都是点击反应。

[0045] 在任一前述实施方案中,第二聚合物种类的亲核反应性部分是硫醇基,第一聚合物种类的电子对接受部分是砷基。

[0046] 在任一前述实施方案中,第一聚合物种类和第二聚合物种类通过硫醚部分交联。

[0047] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物溶液包含基本上相等浓度的第一和第二聚合物种类。

[0048] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物溶液包含第一和第二聚合物种类以及多糖或多糖类似物。

[0049] 在任一前述实施方案中,亲水性聚合物溶液包含第一聚合物种类和多糖或多糖类似物。

[0050] 在任一前述实施方案中,第一聚合物种类的电子对接受部分的浓度超过第二聚合物种类的亲核反应性部分的浓度约1%至约30%。在任一前述实施方案中,第一聚合物种类的电子对接受部分的浓度超过第二聚合物种类的亲核聚合物反应性部分的浓度约5%至约20%。

[0051] 在任一前述实施方案中,反应步骤在约15°C至约150°C之间的温度下进行。在任一前述实施方案中,反应步骤在约20°C至约60°C之间的温度下进行。在任一前述实施方案中,反应步骤在约100摄氏度至约150摄氏度的温度下进行。

[0052] 在任一前述实施方案中,反应步骤在约5至约11之间的pH下进行。在任一前述实施方案中,反应步骤在约6至约9之间的pH下进行。在前述实施方案中,反应步骤在约7至约9的pH下进行。

[0053] 在一个示例性实施方案中,本发明是一种隐形眼镜,其包含:含硅树脂的隐形眼镜芯部和第一亲水性聚合物层;其中所述隐形眼镜具有层状结构配置;所述第一亲水性聚合物层的聚合物的亚单元由聚乙二醇和硫酸化聚丙烯酰胺亚单元组成;并且第一亲水性聚合物层和硅树脂弹性体隐形眼镜芯部共价连接。

[0054] 在另一个实施方案中,根据上述段落,还包含第二亲水性聚合物层;其中所述第二亲水性聚合物层的聚合物的亚单元由聚乙二醇和硫酸化聚丙烯酰胺亚单元组成;并且第二

亲水性聚合物层和含硅树脂的隐形眼镜芯部共价连接。

[0055] 在一个示例性实施方案中,根据上述段落中的任一段,所述隐形眼镜包括前表面和后表面,并且其中前表面的所述层状结构配置是第一亲水性聚合物层,且后表面是隐形眼镜芯部,或前表面为隐形眼镜芯部,且后表面为第一亲水性聚合物层。

[0056] 在一个示例性实施方案中,根据上述段落中的任一段,所述隐形眼镜包括前表面和后表面,并且其中前表面的所述层状结构配置是第一亲水性聚合物层,后表面是第二亲水性聚合物层。

[0057] 在一个示例性实施方案中,根据任何上述段落,本发明还包括内层,其中所述隐形眼镜芯部是所述内层。

[0058] 在一个示例性实施方案中,根据上述段落中的任一段,所述隐形眼镜具有约20度至约55度之间的接触角。

[0059] 在一个示例性实施方案中,根据任何上述段落,所述第一亲水性聚合物层基本上不可溶胀。

[0060] 在一个示例性实施方案中,根据任何上述段落,所述第一亲水性聚合物层基本上不可溶胀,并且所述第二亲水性聚合物层基本上不可溶胀。

[0061] 在一个示例性实施方案中,根据上述段落中的任一段,隐形眼镜的厚度基本上均匀,并且第一亲水性聚合物的厚度基本上均匀。

[0062] 在一个示例性实施方案中,根据上述段落中的任一段,第二亲水性聚合物层的厚度基本上均匀,并且前面和后面的亲水性聚合物层在隐形眼镜的外围边缘处合并以完全密封含硅树脂层。

[0063] 在一个示例性实施方案中,根据上述段落中的任一段,芯部眼镜的平均厚度在约10微米至约50微米之间。

[0064] 在一个示例性实施方案中,根据上述段落中的任一段,芯部眼镜的平均厚度在约50微米至约100微米之间。

[0065] 在一个示例性实施方案中,根据上述段落中的任一段,芯部眼镜的平均厚度在约100微米至约250微米之间。

[0066] 在一些实施方案中,根据上述段落中的任一段,第一亲水性聚合物层的平均厚度在约10nm至约50nm之间。在一些实施方案中,第一亲水性聚合物层的平均厚度小于约50nm或小于约40nm。

[0067] 在一些实施方案中,根据上述段落中的任一段,第二亲水性聚合物层的平均厚度在约10nm至约50nm之间。在一些实施方案中,第二亲水性聚合物层的平均厚度小于约50nm或小于约40nm。

[0068] 一般而言,在一个实施方案中,隐形眼镜包括隐形眼镜芯部,其包含约75%至约100%的硅树脂;和共价连接到外表面的至少一部分的涂层,所述涂层适于接触眼表面,其中所述涂层包含交联的亲水性聚合物,其中所述隐形眼镜具有大于 200×10^{-11} (cm/sec) (ml O₂/ml × mm Hg) 的透氧度Dk。

[0069] 该实施方案和其他实施方案可以包括以下特征中的一个或多个。隐形眼镜芯部可包含50%至100%的硅树脂。隐形眼镜芯部可包含75%至100%的硅树脂。隐形眼镜芯部可包含98%至100%的硅树脂。隐形眼镜芯部可由硅树脂组成。隐形眼镜可具有 200×10^{-11}

(cm/sec) (ml O₂/ml × mm Hg) 的透氧度Dk。隐形眼镜可具有大于 250×10^{-11} (cm/sec) (ml O₂/ml × mm Hg) 的透氧度Dk。隐形眼镜可具有大于 300×10^{-11} (cm/sec) (ml O₂/ml × mm Hg) 的透氧度Dk。隐形眼镜表面可具有<65度的前进接触角。隐形眼镜表面可具有<60度的前进接触角。隐形眼镜表面可具有<55度的前进接触角。隐形眼镜表面可具有<50度的前进接触角。隐形眼镜表面可具有<45度的前进接触角。隐形眼镜表面可具有<40度的前进接触角。隐形眼镜表面可具有<35度的前进接触角。隐形眼镜表面可具有<30度的前进接触角。涂层和芯部可以在外表面通过胺部分共价连接。涂层和芯部可以在外表面通过环氧化物部分共价连接。第一聚合物种类可以包括反应性磺酰基, 第二聚合物种类可以包括反应性硫醇, 第一聚合物种类和第二聚合物种类可以通过硫醚键交联。第一聚合物种类可以包括反应性磺酰基, 第二聚合物种类可以包括反应性胺, 并且第一聚合物种类和第二聚合物种类可以通过氨基醚连接交联。涂层可以基本上围绕芯部的外表面。涂层和芯部可以基本上光学透明。涂层可以适于允许光学透射通过涂层到达眼表面。涂层可以包括约5nm至约30nm之间的厚度。涂层可以包括约10nm至约50nm之间的厚度。涂层可以包括约10微米的最大厚度。涂层的第一部分可以包括与涂层的第二部分的第二厚度不同的第一厚度。每种聚合物种类可以是支化种类, 并且可以具有2至12个支臂之间的支化数。聚合物种类可以包括反应性电子对接受基团, 并且多糖种类可以包括可以适于反应的反应性亲核基团, 反应性电子对接受基团和反应性亲核基团, 从而形成聚合物种类与多糖种类之间的交联。反应性电子对接受基团可以是磺酰基部分。反应性亲核基团可以是胺部分。多糖种类的反应性电子对接受基团可以共价连接到芯部的外表面。涂层可以包括按重量计约80%至约98%的水。聚合物可以包括聚乙二醇。聚合物可以包括聚丙烯酰胺。多糖可以包括软骨素。多糖可以包括硫酸软骨素。多糖可以包括葡聚糖。多糖可以包括硫酸葡聚糖。多糖可以包括羟丙基甲基纤维素。

[0070] 一般而言, 在一个实施方案中, 制备隐形眼镜的方法包括使隐形眼镜的外表面与亲水性聚合物溶液的第一聚合物种类反应, 其中第一聚合物种类包括电子对接受部分, 电子对接受部分的第一部分通过第一亲核缀合反应与隐形眼镜的外表面形成共价连接; 以及使亲水性聚合物溶液的第一聚合物种类与亲水性聚合物溶液的第二聚合物种类反应, 第二聚合物种类包括适于在第二亲核缀合反应中共价连接到第一聚合物种类的电子对接受部分的第二部分的亲核反应性部分, 从而使第一和第二聚合物种类至少部分地交联, 其中通过第一和第二亲核缀合反应形成聚合物水凝胶涂层并将其共价连接到隐形眼镜的外表面。

[0071] 该实施方案和其他实施方案可以包括以下特征中的一个或多个。该方法还可以包括使隐形眼镜的外表面改性以在外表面上形成多个化学反应性亲核位点。该方法还可以包括使隐形眼镜的外表面改性以形成将聚合物种类物理上吸引到眼镜表面的多个部分。该方法可以进一步包括使隐形眼镜的外表面改性, 以在外表面上形成多个化学反应位点和多个物理吸引位点的组合。该改性可以包括将隐形眼镜的外表面暴露于气体等离子体处理。外表面上的反应性亲核位点可以包括胺。外表面上的部分可以包括羧酸。该改性可以包括向芯部眼镜化学混合物中添加活化剂。活化剂可以在制备期间参与芯部眼镜的自由基聚合过程。活化剂可以是双官能聚乙二醇。双官能活化剂的至少一部分在制备期间可不参与芯部眼镜的自由基聚合过程。活化剂可以共价结合到芯部眼镜的硅烷骨架上。活化剂可以是N-(3-氨基丙基) 甲基丙烯酰胺盐酸盐。使隐形眼镜的外表面与第一聚合物种类反应可以包括使外表面上的多个反应性亲核位点的至少一部分与第一聚合物种类上的电子对接受部分

的第一部分反应。亲核缀合反应可以是1,4-亲核加成反应。亲核缀合反应可以是迈克尔型反应。亲核缀合反应可以是点击反应。第二聚合物种类的亲核反应性部分可以是硫醇基,第一聚合物种类的电子对接受部分可以是磺酰基。第一聚合物种类和第二聚合物种类可以通过氨基醚部分交联。第二聚合物种类的亲核反应性部分可以是胺基,第一聚合物种类的电子对接受部分可以是磺酰基。第一聚合物种类和第二聚合物种类可以通过氨基醚部分交联。第二聚合物种类的亲核反应性部分可以是胺基,多糖种类的电子对接受部分可以是磺酰基。第一聚合物种类和多糖种类可以通过氨基醚部分交联。亲水性聚合物溶液可以包括基本上相等浓度的第一聚合物种类和第二聚合物种类的反应性部分。第一聚合物种类的反应性部分的浓度可以超过第二聚合物种类的亲核反应性部分的浓度约1%至约50%。反应步骤可以在约15°C至约60°C之间的温度下进行。反应步骤可以在120°C的温度和17巴的压力下进行。反应步骤可以在约7至约12之间的pH下进行。亲水性聚合物涂层可以基本上是光学透明的。隐形眼镜可包括由硅树脂组成的芯部。隐形眼镜可包括含硅树脂的芯部。

附图说明

[0072] 本发明的新特征在随后的权利要求中具体阐述。通过参考以下详细描述以及附图将获得对本发明的特征和优点的更好理解,所述详细描述阐述了利用本发明的原理的示例性实施方案,其中:

[0073] 图1A示出具有凹凸表面的隐形眼镜。

[0074] 图1B是具有共价连接的交联水凝胶层的示例性隐形眼镜的截面图。

[0075] 图2是在角膜上的图1B所示的隐形眼镜的截面图。

[0076] 图3A-3B示出各自具有反应性基团A和N的第一聚合物种类和第二聚合物种类。

[0077] 图4A-4B示出磺酰基和硫醇基之间的反应。

[0078] 图5A-5C示意性地示出具有共价连接到眼镜芯部的两种种类的亲水性聚合物。

[0079] 图6A-6C示出捕泡试验。

[0080] 图7示出活化的眼镜表面。

[0081] 图8是具有主要反应物的第一和第二反应的示意图。

[0082] 图9A-9D示出图8中描述的反应物和反应的更多细节。

[0083] 图10A-10B是所描述的示例性方法的流程图。

[0084] 图11A-11B示出连续搅拌罐式反应器的示意图。

[0085] 图12A-12B示出生产具有不同深度或组成的双侧水凝胶层的眼镜的方法。

[0086] 图13是说明可用于一些实施方案中的生物缀合反应的表。

[0087] 图14示出可用于一些实施方案的接头结构。

[0088] 发明详述

[0089] 如图1A所示,隐形眼镜2通常可被理解为具有带凹表面4和凸表面6的主体。镜体可包括表面之间的周边或周界8。周边还可以包括表面之间的周向边缘。

[0090] 凹表面4也可以称为后表面,并且凸表面6也可以称为前表面,这些术语是指当被使用者佩戴时的相应位置。在实践中,眼镜的凹表面适于佩戴在抵靠或邻近的眼表面。当佩戴时,凹表面可以抵靠使用者的角膜表面48(参见图2)。凸表面是向外的,当眼睛40睁开时暴露于环境。当眼睛40闭合时,凸表面定位在邻近或抵靠眼睑42的内结膜表面44(参见图

2)。

[0091] 因为眼镜的凸表面和凹表面可以抵靠或邻近眼组织例如角膜表面放置,所以表面的性质会极大地影响如上所述的使用者的舒适性和眼镜的耐磨性。例如,眼镜可能破坏眼睛40的泪膜16,导致与干眼有关的症状。因此,本文所述的实施方案提供涂布的隐形眼镜,其具有施加在眼镜表面中的至少一个上的亲水性聚合物层,以改善眼镜的润湿性和耐磨性同时具有最小的泪膜破坏。

[0092] 在一个实施方案中,预期的涂覆的隐形眼镜包括至少一个表面具有亲水性聚合物层的芯部或本体材料。在一些情况下,亲水层适于放置在眼表面上。亲水层可以覆盖眼镜芯部表面的一部分。或者,亲水层可以完全或基本上完全覆盖芯部表面。

[0093] 在其他变型中,多于一个芯部表面具有亲水层。例如,眼镜的凹和凸表面都可以涂覆有亲水性聚合物层。在凹表面或凸表面上的每个亲水层可以独立地完全或部分覆盖各自的表面。在一些情况下,芯部的每一侧上的层形成跨越两个表面的连续亲水层。

[0094] 在其他变型中,亲水性聚合物层由具有一种或多种交联种类的交联水凝胶聚合物网络形成。亲水性聚合物网络可以是部分交联的或基本上完全交联的。在一些变型中,亲水性聚合物交联至约95%的端基转换。

[0095] 参照图1B,示出了涂覆的隐形眼镜10的示例性实施方案的截面。涂覆的隐形眼镜10包括眼镜芯部18和连接到芯部18的亲水性聚合物层20。如图所示,亲水性聚合物层20围绕芯部18。凹和凸表面12、14均在眼镜18的两侧上涂布有相同的亲水性聚合物层20,其中亲水性聚合物层20延伸到芯部10的外周边缘8。如图所示,外亲水层20基本上连续穿过或跨过周向边缘部分18。

[0096] 参照图2,图1B的涂覆的隐形眼镜10放置在使用者的眼睛40中。示出眼睛40具有眼睛眼镜46和虹膜50。眼镜10的凹表面12设置在角膜上并以角膜为中心。眼镜10的凸表面14向外指向,当眼睛40睁开时面向环境。当眼睑42闭合时,凸表面14邻近眼睑42的内表面或结膜表面44。当眼睑42打开和闭合时,结膜表面44滑过眼镜10的凸表面14。

[0097] 当放置在角膜上时,隐形眼镜10的亲水层20与眼睛40的天然泪膜16相互作用。隐形眼镜10可定位在泪膜16内和/或基本上驻留在覆盖眼睛40的泪膜16的水性层内。在一些情况下,眼镜10浸没在泪膜16中。亲水层可以适于使隐形眼镜对泪膜的破坏最小化。

[0098] A. 亲水性聚合物层

[0099] 如本文所使用的,术语“亲水性聚合物层”或“亲水性涂层”可以指眼镜芯部上的单个连续层或多个被涂覆的部分。

[0100] 尽管图1B中示出为覆盖眼镜芯部的两侧的单个亲水层,但是应当理解,在一些情况下,仅眼镜的一部分(例如单个表面或表面的一部分)可以被亲水性聚合物层涂覆。在一些情况下,亲水层可以仅涂覆芯部表面的一个,例如凹表面。此外,该层可以不涂覆表面的整个区域。

[0101] 另外,其他预期的实施方案可包括两个或更多个不连续的亲水性聚合物层。例如,第一亲水性聚合物层可以至少部分地覆盖凹表面,而第二亲水性聚合物层可以至少部分地覆盖凸表面。不同于图1B所示的实施方案,第一和第二亲水性聚合物层可以不接触或共享彼此的边界。

[0102] 在某些实施方案中,眼镜芯部与周围水凝胶或亲水层之间的布置可理解为具有连

接到眼镜芯部层的外表面的亲水性聚合物层的层状结构。亲水性聚合物层可以放置在凹或凸表面中的任一个上。在一些变型中,亲水层可以仅覆盖眼镜芯部层的一部分。

[0103] 在其他情况下,该布置可以包括在眼镜芯部层的一侧上的第一亲水性聚合物层,在眼镜芯部层的另一侧上的第二亲水性聚合物层。芯部层是两个亲水性聚合物层之间的中间层。第一和第二层可以共享边界(例如连续层)或可以形成分离的独立层(例如非连续层)。

[0104] 另外,亲水层可以具有相对均匀的尺寸、组成和机械性质。参照图1B,亲水层20在整个层中具有基本均匀的厚度、水含量和化学组成。在一些实施方案中,亲水层具有基本上均匀的组成和基本上均匀的深度和/或厚度。

[0105] 应理解,均匀性不是必需的,并且可能不是对于所有情况是期望的。在一些情况下,单层可以包括具有不同特征(包括尺寸、组成和/或机械性质)的部分。例如,层的一部分可具有与另一部分不同的厚度,这可导致两部分之间的水含量变化。

[0106] 类似地,当使用两个或更多个亲水层时,亲水性聚合物层可以在任何特性上共享或不同。例如,芯部材料可以与亲水性聚合物不对称地层叠。所得亲水性聚合物层的深度/厚度可在眼镜基体的相对侧上的层之间变化。这可导致例如在涂覆的隐形眼镜的面向角膜的凹面和面向外的凸面之间的不同的机械特性。

[0107] 在一些变型中,亲水性聚合物层的平均厚度可以在约1nm至约500nm的范围内。在一些实施方案中,亲水性涂层包含约1nm至约50nm的厚度。在具体实施方案中,亲水层具有约100nm至约250nm的厚度。在一些实施方案中,亲水性涂层包含低于约100nm的厚度。在一些实施方案中,亲水性涂层包含低于约50nm的厚度。在一些实施方案中,亲水性涂层包含低于约40nm的厚度。

[0108] 在一些实施方案中,亲水层的厚度为约1微米至约200微米,或约1微米至约100微米,或约10微米至约200微米,或约25微米至约200微米,或约25微米至约100微米,或约5微米至约50微米,或约10微米至约50微米,或约10微米至约35微米,或约10微米至约25微米,或约1微米至约10微米。

[0109] 在其他实施方案中,亲水层的厚度为约0.01微米至约1微米,或约0.01微米至约0.05微米,或约0.05微米至约1微米,或约0.02微米至约0.04微米之间,或约0.025微米至约0.075微米,或约0.02微米至约0.06微米,或约0.03微米至约0.06微米。在示例性实施方案中,亲水层的平均厚度为约0.01微米至约25微米,或约0.01微米至约20微米,或约0.01微米至约15微米,或约0.01微米至约10微米,或约0.01微米至约5微米,或约0.01微米至约2.5微米,或约0.01微米至约2微米。在其他变型中,亲水层的平均厚度为约0.1微米至约20微米,或约0.25微米至约15微米,或约0.5微米至约12.5微米,或约2微米至约10微米。

[0110] 在其他变型中,亲水性涂层的厚度或深度也可以表示为层(可以表示为分子单层)的折叠倍数。在一些实施方案中,亲水层的厚度超过分子单层的标称厚度至少五倍。例如,在一些情况下,亲水性聚合物层由具有约5nm的聚合物单层半径的聚合物分子形成。含聚合物的亲水性聚合物层可以具有约50nm的厚度,这导致层厚度或深度比聚合物单层半径大约10倍。

[0111] 不受限制地,本发明的隐形眼镜的前或后表面的厚度可通过如本文所述的完全水合状态的隐形眼镜的横截面的扫描电子显微镜、AFM或荧光显微镜分析来确定。在一个示例

性实施方案中,前或后表面的厚度为在完全水合状态下描述的隐形眼镜的内层(例如芯部)的厚度的至多约30%(即30%或更小),或至多约20%(20%或更小),或至多约10%(10%或更小)。在一个示例性实施方案中,形成该段落中描述的隐形眼镜的前和后表面的层在厚度上基本上均匀。在一个示例性实施方案中,这些层在隐形眼镜的外围边缘处合并以完全包围含硅层的内层。

[0112] 另外,亲水层可以理解为具有体积。在一些情况下,层的第一部分可以具有第一体积 V_1 ,并且层的第二部分可以具有第二体积 V_2 。可以基于层的估计表面积来计算体积。总体积也可以理解为单个亲水层(例如覆盖整个眼镜的层)的体积或具有相应体积的各层的总和。

[0113] 体积计算可基于在眼镜芯部的每一侧上的约1.25平方厘米的估计表面积。在一些情况下,亲水性聚合物层具有在约15n1至约1.5 μ l范围内的体积。在其他变型中,约15n1至约150n1的体积范围对应于约50nm至约500nm的包封亲水性厚度范围。

[0114] 另外,在一些变型中,亲水层可以容纳包括泪膜池体积的一部分的水性池。泪膜的总体积估计为约4 μ l至约10 μ l。为了以下计算的目的,考虑估计总泪膜体积为约7.5 μ l。因此,在一些实施方案中,亲水层可以含有水性池,其占总泪膜池体积的约0.2%至约2%

[0115] 对于亲水层的水含量,在一些实施方案中,水含量为约70重量%至约98重量%。在其他实施方案中,亲水层包含按重量计约85%至约95%的水。另外,亲水层的水含量可以通过总水含量或通过重量/体积百分比表示。亲水层的聚合物含量也可以通过重量/体积百分比来描述。

[0116] 亲水层还可以包括具有一个或多个亚群或种类的亲水性水聚合物群。在一些情况下,一种或多种种类或亚群被交联以形成亲水性聚合物层。亲水性聚合物层前体可以以含有可交联材料的溶液提供。一旦交联,所述一种或多种种类就形成亲水性聚合物涂层。

[0117] 在一个变型中,亲水层包括至少部分交联在一起以形成亲水层的第一聚合物种类和第二聚合物种类。另外,聚合物种类或亚群可以包括线性和/或支化组分。支化种类可以包括具有从2臂至12臂支化的支化数的聚合物。在其他实施方案中,支化种类可包括具有约100个或更多个分支的带星号的支链。

[0118] 参照图3A,示意性地示出第一支化聚合物种类51和第二支化聚合物种类52。第一支化聚合物种类51具有四个带反应性官能团A的支臂。第二支化聚合物种类52显示为具有四个带反应性官能团N的支臂。在一些实施方案中,第一聚合物种类51的反应性部分A适于与第二聚合物种类52的反应性部分B反应。部分A和B之间的反应可以在第一和第二聚合物种类之间形成共价交联。图3B描绘了由通过第一聚合物种类的反应性基团A和第二聚合物种类的反应性基团B之间的反应形成的A-N部分交联的第一和第二种类51、52。在一些实施方案中,一种或多种聚合物和/或大分子单体种类之间的交联作用形成亲水性聚合物层。例如,在聚合物溶液中交联一种或多种聚合物种类可以形成具有用于涂覆眼镜芯部的所需特性的水凝胶。

[0119] 可以理解,第一和第二聚合物种类的交联机制和/或反应可以包括本领域已知的任何数量的合适方法,包括光化学或热交联。在一些情况下,交联可以通过亲水层中的多于一种聚合物种类上的各个反应性基团之间的亲核缀合反应、迈克尔型反应(例如1,4加成)和/或点击反应而发生。

[0120] 任何合适的聚合物可以用于亲水层中的亲水性聚合物群。在一些情况下,聚合物群包括源自聚乙二醇(PEG)、磷酰胆碱、聚(乙烯醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)、聚丙烯酰胺(PAM)、聚(2-噁唑啉)、聚乙烯亚胺(PEI)、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物如聚甲基丙烯酸酯、聚电解质、透明质酸、壳聚糖和葡聚糖。

[0121] 另外,任何合适的反应性部分可用于聚合物种类和亚群,包括反应以在聚合物种类或亚群之间形成共价连接的反应性官能团(例如反应性亲核基团和电子对受体),以形成所述亲水性聚合物层。

[0122] 1. 反应性官能团

[0123] 用于共价连接和交联的反应性官能团和反应类别在本领域中通常是已知的。在一些情况下,具有反应性官能团的合适类别的反应包括在相对温和的条件下进行的那些。这些包括但不限于亲核取代(例如,胺和醇与酰基卤和活化酯的反应)、亲电取代(例如烯胺反应)和对碳-碳和碳-杂原子多重键的加成(例如,Michael反应和Diels-Alder反应)。这些和其他有用的反应在例如March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第3版, John Wiley & Sons, New York, 1985; Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996; 和Feeney等, MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, 第198卷, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982中讨论。

[0124] a) 胺和氨基反应性基团

[0125] 在一个实施方案中,反应性官能团是选自胺(例如伯胺或仲胺)、胍、酰胍和磺酰胍的成员。胺可以例如被酰化、烷基化或氧化。氨基反应性基团的有用的非限制性实例包括N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯、磺基-NHS酯、亚氨基酯、异氰酸酯、异硫氰酸酯、酰基卤、芳基叠氮化物、对硝基苯酯、醛、磺酰氯和羧基。

[0126] NHS酯和磺基-NHS酯优先与反应配偶体的伯(包括芳族)氨基反应。已知组氨酸的咪唑基团与伯胺竞争反应,但是反应产物不稳定并且容易水解。该反应包括胺对NHS酯的羧基的亲核攻击以形成酰胺,释放N-羟基琥珀酰亚胺。

[0127] 亚氨酸酯是用于与例如蛋白质的胺基反应的最具特异性的酰化剂。在7-10的pH下,亚氨酸酯仅与伯胺反应。伯胺亲核进攻酰亚胺以产生在高pH下分解成脒或在低pH下分解成新的酰亚胺的中间体。新的酰亚胺可以与另一种伯胺反应,从而交联两个氨基,假定单官能酰亚胺双官能化的情况下。与伯胺反应的主要产物是脒,其是比原始胺更强的碱。因此保留了原始氨基的正电荷。结果,亚氨酸酯不影响缀合物的总电荷。

[0128] 异氰酸酯(和异硫氰酸酯)与缀合物组分的伯胺反应以形成稳定的键。它们与巯基、咪唑和酪氨酸基的反应产生相对不稳定的产物。

[0129] 酰基叠氮化物也用作氨基特异性试剂,其中反应配偶体的亲核性胺在弱碱性条件例如pH 8.5下进攻酸性羧基。

[0130] 芳基卤例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯优选与缀合物组分的氨基和苯酚基反应,但也与其巯基和咪唑基反应。

[0131] 羧酸的对硝基苯酯也是有用的氨基反应性基团。虽然试剂特异性不是很高,但是 α -和 ϵ -氨基似乎反应最快。

[0132] 醛与缀合物组分的伯胺反应。尽管不稳定,然而席夫碱是在氨基与醛反应时形成的。然而,当与另一个双键缀合时,席夫碱是稳定的。两个双键的共振相互作用阻止了席夫

键的水解。此外,高局部浓度的胺可以进攻烯键式双键以形成稳定的迈克尔加成产物。或者,可以通过还原胺化形成稳定的键。

[0133] 芳族磺酰氯与缀合物组分的多个位点反应,但是与氨基的反应是最重要的,导致稳定的磺酰胺键。

[0134] 游离羧基与碳二亚胺反应,可溶于水和有机溶剂,形成假脒,其然后可偶联到可用的胺上,产生酰胺键。Yamada等人,Biochemistry 1981, 20: 4836-4842, 例如教导了如何用碳二亚胺改性蛋白质。

[0135] b) 巯基和巯基反应性基团

[0136] 在另一个实施方案中,反应性官能团是选自巯基(其可以转化成二硫化物)和巯基反应性基团的成员。巯基反应性基团的有用的非限制性实例包括马来酰亚胺、烷基卤、酰基卤(包括溴乙酰胺或氯乙酰胺)、吡啶基二硫化物和硫代苯二甲酰亚胺。

[0137] 马来酰亚胺优先与缀合物组分的巯基反应以形成稳定的硫醚键。它们还以低得多的速率与伯氨基和咪唑基反应。然而,在pH 7时,马来酰亚胺基团可以被认为是巯基特异性基团,因为在该pH下,简单硫醇的反应速率比相应的胺的反应速率高1000倍。

[0138] 烷基卤化物与巯基、硫化物、咪唑和氨基反应。然而,在中性至微碱性pH下,烷基卤化物主要与巯基反应以形成稳定的硫醚键。在较高的pH下,与氨基的反应是有利的。

[0139] 吡啶基二硫化物通过二硫化物交换与游离的巯基反应,得到混合的二硫化物。结果,吡啶基二硫化物是相对特异性的巯基反应性基团。

[0140] 硫代邻苯二甲酰亚胺与游离巯基反应,也形成二硫化物。

[0141] c) 其他反应性官能团

[0142] 其他示例性反应性官能团包括:

[0143] (a) 羧基及其各种衍生物,包括但不限于:N-羟基苯并三唑酯、酰基卤、酰基咪唑、硫酸酯、对硝基苯酯、烷基、烯基、炔基和芳族酯;

[0144] (b) 羟基,其可以转化为酯、醚、醛等;

[0145] (c) 卤代烷基,其中卤素可以用亲核基团例如胺、羧酸根阴离子、硫醇阴离子、碳阴离子或醇盐离子置换,从而导致新基团共价连接在卤素原子的位置;

[0146] (d) 能够参与狄尔斯-阿尔德反应的亲二烯体基团,例如马来酰亚胺基团;

[0147] (e) 醛或酮基团,使得随后的衍生化可能通过形成羰基衍生物例如亚胺、脎、缩氨基脲或脎,或通过诸如格氏加成或烷基锂加成的机理形成;

[0148] (f) 烯烃,其可以进行例如环加成、酰化、迈克尔加成等;

[0149] (g) 环氧化物,其可与例如胺和羟基反应;

[0150] (h) 用于核酸合成的亚磷酰胺和其他标准官能团;和

[0151] (i) 用于在官能化配体和分子实体或表面之间形成共价键的任何其他官能团。

[0152] d) 具有非特异性反应性的反应性官能团

[0153] 除了使用位点特异性反应性部分,本发明考虑使用非特异性反应性官能团。非特异性基团包括例如可光活化基团。可光活化基团理想地在黑暗中是惰性的并且在光存在下转化为反应性种类。在一个实施方案中,可光活化基团选自在叠氮化物加热或光解时产生的氮烯大分子单体。缺电子的氮烯具有极高的反应性,并且可以与包括N-H、O-H、C-H和C=C的多种化学键反应。尽管可以使用三种类型的叠氮化物(芳基、烷基和酰基衍生物),但是目

前芳基叠氮化物是优选的。芳基叠氮化物在光解时的反应性对于N-H和O-H比C-H键更好。缺电子的芳基氮烯迅速进行环扩展以形成脱氢吡啶因,其倾向于与亲核体反应,而不是形成C-H插入产物。芳基叠氮化物的反应性可以被环中存在的吸电子取代基如硝基或羟基而增加。这种取代基将芳基叠氮化物的最大吸收推向更长的波长。未取代的芳基叠氮化物在260-280nm范围内具有最大吸收,而羟基和硝基芳基叠氮化物显著吸收超过305nm的光。因此,羟基和硝基芳基叠氮化物可以是优选的,因为它们允许对于亲和组分使用比未取代的芳基叠氮化物较低危害的光解条件。

[0154] 在一个示例性实施方案中,可光活化基团选自氟化芳基叠氮化物。氟化芳基叠氮化物的光解产物是芳基氮烯,所有这些都以高效率进行这组的特征反应,包括C-H键插入(Keana等人,J.Org.Chem.55:3640-3647,1990)。

[0155] 在另一个实施方案中,可光活化基团选自二苯甲酮残基。二苯甲酮试剂通常得到比芳基叠氮化物试剂更高的交联产率。

[0156] 在另一个实施方案中,可光活化基团选自重氮化合物,其在光解时形成缺电子碳烯。这些碳烯进行多种反应,包括插入C-H键、加成到双键(包括芳香体系)、氢吸引和配位到亲核中心以产生碳离子。

[0157] 在另一个实施方案中,可光活化基团选自重氮丙酮酸盐。例如,对硝基苯基重氮丙酮酸的对硝基苯基酯与脂族胺反应得到重氮丙酮酸酰胺,其进行紫外光解以形成醛。光解的重氮丙酮酸改性的亲和组分将像甲醛或戊二醛一样反应。

[0158] 根据反应配偶体,选择反应性官能团是本领域技术人员完全力所能及的。作为实例,活化的酯例如NHS酯可以是伯胺的有用配偶体。巯基反应性基团例如马来酰亚胺可以是SH、硫醇基团的有用配偶体。

[0159] 在本发明化合物和靶向部分(或聚合物或接头)上发现的反应性官能团的另外的示例性组合列于表1中。

[0160] 表1

化学官能 1	化学官能 2	连接
[0161]	羟基	酯
		碳酸酯
		氨基甲酸酯
		硫酸酯
		磷酸酯
		酰氧基烷基
		缩酮
		缩醛
		酸酐
		二硫化物
巯基	羧基	酰氧基烷基
		硫醚
	羧基	硫酯
	羧基	氨基酰胺
	巯基	硫酯

	羧基	酰氧基烷基
		酯
	羧基	酰氧基烷基
		酰胺
	氨基	酰氧基烷氧基羰基
	羧基	酸酐
	羧基	N-酰胺
	羟基	酯
	羟基	羟甲基
		酮酯
	羟基	烷氧羰基氧基烷基
	氨基	酰氧基烷基胺
[0162]	羧基	酰氧基烷基酰胺
	氨基	脲
	羧基	酰胺
	羧基	酰氧基烷氧基羰基
	酰胺	N-曼尼希碱
	羧基	酰氧基烷基氨基甲酸酯
磷酸酯	羟基	磷酸酯氧化酯
	胺	氨基磷酸酯
	巯基	硫代磷酸酯
酮	羧基	烯醇酯
磺酰胺	羧基	酰氧基烷基磺酰胺
	酯	N-磺酰基-酰亚胺

[0163] 本领域技术人员将容易地理解,许多这些连接可以以多种方式并使用多种条件生产。关于酯的制备,参见例如March的上述文献第1157页;关于硫酯,参见March的上述文献第362-363,491,720-722,829,941和1172页;关于碳酸酯,参见March的上述文献第346-347页;关于氨基甲酸酯,参见March的上述文献第1156-57页;关于酰胺,参见March的上述文献第1152页;关于脲和硫脲,参见March的上述文献第1174页;关于缩醛和缩酮,参见Greene等的上述文献第178-210页和March的上述文献第1146页;关于酰氧基烷基衍生物,参见PRODRUGS:TOPICAL AND OCULAR DRUG DELIVERY,K.B.Sloan,ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,1992;关于烯醇酯,参见March的上述文献第1160页;关于N-磺酰亚胺酯,参见

Bundgaard等人, *J. Med. Chem.*, 31:2066 (1988); 关于酸酐, 参见March的上述文献第355-56, 636-37, 990-91和1154页; 关于N-酰胺, 参见March的上述文献第379页; 关于N-曼尼希碱, 参见March的上述文献第800-02和828页; 关于羟甲基酮酯, 参见Petracek等 *Annals NY Acad.*, 507:353-54 (1987); 关于二硫化物, 参见March的上述文献第1160页; 和关于磷酸酯和磷酰胺酯。

[0164] 可以选择反应性官能团使得它们不参与或不干扰组装反应性配体类似物所必需的反应。或者, 可以通过保护基的存在来保护反应性官能团免于参与反应。本领域技术人员将理解如何保护特定官能团不干扰所选择的一组反应条件。有用的保护基团的实例参见Greene等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, 1991。

[0165] 通常, 在形成本发明的化合物和靶向 (或其他) 试剂以及任选的连接基团之间的连接之前, 将活化至少一个化学官能团。本领域技术人员将理解, 可以使用多种标准方法和条件活化多种化学官能团, 包括羟基、氨基和羧基。例如, 配体 (或靶向试剂) 的羟基可以通过用光气处理活化以形成相应的氯甲酸酯或用对硝基苯基氯甲酸酯处理活化以形成相应的碳酸酯。

[0166] 在一个示例性实施方案中, 本发明利用包含羧基官能团的靶向试剂。羧基可以通过例如转化为相应的酰基卤或活性酯而活化。该反应可以在March的上述文献第388-89页中所示的各种条件下进行。在一个示例性实施方案中, 酰基卤通过含羧基的基团与草酰氯反应制备。将活化的试剂与配体或配体-连接臂组合结合以形成本发明的缀合物。本领域技术人员将理解, 含羧基的靶向试剂的使用仅仅是说明性的, 并且具有许多其他官能团的试剂可以与本发明的配体缀合。

[0167] 参照图4A, 在一些实施方案中, 反应性官能团包括硫醇和磺酰基部分。反应性亲核基团可以是适于与起到电子对接受部分作用的磺酰基反应的巯基。当第一聚合物种类包含反应性巯基且第二聚合物种类包含反应性磺酰基时, 第一种类和第二种类之间的交联可通过硫醚部分形成 (图4B)。

[0168] 在其他变型中, 亲水层中的一种或多种聚合物种类通过磺酰基部分共价连接, 所述磺酰基部分例如但不限于亚烷基磺酰基部分、二亚烷基磺酰基部分、亚乙基磺酰基部分或二亚乙基磺酰基部分。在其他变型中, 亲水层中的一种或多种聚合物种类通过磺酰基部分和硫醚部分, 或亚烷基磺酰基部分和硫醚部分, 或二亚烷基磺酰基部分和硫醚部分, 或亚乙基磺酰基部分和硫醚部分, 或二亚乙基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。

[0169] 在其他变型中, 亲水层中的一种或多种聚合物种类通过酯部分, 或亚烷基酯部分, 或亚乙基酯部分, 或硫醚部分, 或酯部分和硫醚部分, 或亚烷基酯部分和硫醚部分, 或亚乙基酯部分和硫醚部分共价连接。

[0170] 在一些实施方案中, 亲水性聚合物群中反应性亚群的比例为约1:1。在其他实施方案中, 亚群或种类之一的浓度超过另一种约10%至约30%。例如, 具有电子对接受部分的聚合物种类的浓度可以超过具有反应性亲核基团的另一种聚合物种类。

[0171] 另外, 当第一和第二聚合物种类的浓度为约1:1时, 每种种类的反应性部分的相对数目可以大致相同或不同。例如, 与携带亲核基团的其他聚合物种类上的反应性位点的数目相比, 具有电子对接受部分的聚合物种类可以具有更多位点。这可以例如通过使第一支

化聚合物种类比携带亲核性部分的第二聚合物种类具有更多的有反应性电子对接受位点的臂而实现。

[0172] 2. 含聚合物的亲水层

[0173] 在一些实施方案中,亲水层中的聚合物包含聚乙二醇(PEG)。PEG可以包括分子量在约1kDa至约40kDa的种类。在具体实施方案中,PEG种类具有约5kDa至约30kDa的分子量。在一些实施方案中,亲水性聚合物群由聚乙二醇(PEG)种类组成。在其他变型中,具有至少一个氨基或羧基或硫醇或乙烯基砜或丙烯酸酯部分的PEG聚合物(作为亲水性增强剂)的重均分子量 M_w 可以为约500至约1,000,000,或约1,000至约500,000。在其他实施方案中,亲水性聚合物群包含不同种类的PEG。

[0174] 在一些情况下,聚合物包括PEG的亚单元。在一些变型中,隐形眼镜的含PEG层的聚合物的亚单元为至少约95%,或至少约96%,或至少约97%,或至少约98%,或至少约99%或至少约99.5%的聚乙二醇。

[0175] 在一些情况下,含PEG的亲水层的水含量为约80重量%至约98重量%的水。在其他实施方案中,亲水层包含按重量计约85%至约95%的水。

[0176] 含PEG的亲水层可以包括具有溶胀比的PEG水凝胶。为了测定溶胀比,可以在聚合后立即称重PEG水凝胶,然后将其浸入蒸馏水中一段时间。再次称重溶胀的PEG水凝胶,以测定吸收到聚合物网络中的水的量,以确定溶胀比。质量倍数增加也可基于水溶胀前后的比较来确定。在一些实施方案中,含PEG层具有小于约10%,或小于约8%,或小于约6%,或小于约5%,或小于约4%,或小于约3%,或小于约2%,或小于约1%的质量倍数增加。在一些情况下,通过在湿润时称重水凝胶,然后将其脱水并再次称重来测定质量倍数增加。然后质量倍数增加是溶胀重量减去干重除以溶胀重量。对于与本体水凝胶相对的亲水层,这可以通过涂覆非水合基体然后进行质量变化计算来实现。

[0177] 在另一方面,本发明提供了具有两种可交联PEG种类的亲水层。第一PEG种类可以包括适于与第二PEG种类上的另一反应性官能团反应的反应性官能团。任何所述的官能团(例如前面的部分(A)(1))可以适于在第一和第二PEG种类之间形成交联。

[0178] 在一些情况下,第一PEG种类包括电子对接受部分,第二PEG种类可以包括反应性亲核性部分。一旦通过电子对接受部分和亲核性部分之间的反应交联,PEG聚合物网络就形成具有水含量或浓度的水凝胶。PEG水凝胶可以用作涂布眼镜芯部的亲水层,以提供改善的润湿性、耐磨性和/或降低的泪膜破裂。

[0179] 3. 活化剂

[0180] 亲水性聚合物层可以包括活化剂,例如药剂,UV吸收剂,可见性着色剂,抗微生物剂,生物活化剂,银,可浸出润滑剂,可浸出泪液稳定剂或其任何混合物的任一种或多种。物质和材料可以沉积在隐形眼镜上以增强隐形眼镜与眼部区域的相互作用。这些物质可以由聚合物、药物或任何其他合适的物质组成,并且可以用于治疗多种眼病,包括但不限于干眼病、青光眼、过敏、角膜溃疡、巩膜炎、角膜炎、虹膜炎和角膜新生血管形成。

[0181] 4. 互穿聚合物网络

[0182] 外部水凝胶网络还可以由在同时或顺序聚合步骤中形成的互穿聚合物网络(或半互穿聚合物网络)组成。例如,在形成初始外部亲水性涂层时,该层可以在单体溶液例如丙烯酸中与交联剂和引发剂一起溶胀。在暴露于UV光时,将形成第二互穿网络。双网络赋予额

外的机械强度和耐久性,同时保持高含水量和高润湿性。

[0183] 亲水层,例如PEG,不被认为具有良好的长期稳定性。在2013年8月26日提交的共同拥有的申请序列号13/975,868中,用加速老化研究分析在软性芯部眼镜上形成的PEG层。老化研究表明PEG层具有比预期更好的保质期和稳定性。具有更长磨损和更严格清洁的涂层的寿命是出人意料的。其他测试表明,涂层工艺与RGP和混合RGP眼镜配合良好。此外,即使暴露于与那些眼镜相关的更严格的清洁过程,涂层已经证明对于RGP和混合RGP眼镜具有合适的保质期。通过高压灭菌消毒和加速老化试验测试涂层的其他细节在实施方案中详述。

[0184] B. 眼镜芯部

[0185] 合适的隐形眼镜芯部包括具有高硅树脂含量的眼镜。眼镜芯部可以基本上由纯硅树脂组成,即芯部包含约100重量%的硅树脂。在其他情况下,眼镜芯部、基底或基体包含约50重量%至约100重量%的硅树脂。在一些情况下,基体或芯部包含约80-98重量%的硅树脂。

[0186] 在示例性实施方案中,含硅树脂层是硅树脂弹性体。在一些情况下,涂覆的隐形眼镜的含硅树脂层或芯部是多种类型的硅树脂的共聚物。

[0187] 在示例性实施方案中,含硅树脂层由低粘度的硅树脂构成,以允许芯部眼镜的注射成型。

[0188] 在另一个实施方案中,也可以使用含有硫醇和烯官能团的多官能硅树脂大分子单体并利用快速点击型“硫醇-烯”反应制备硅树脂芯部。例如,结合含有2-99mol% (巯基-丙基) 甲基硅氧烷的 (巯基丙基) 甲基硅氧烷-二甲基硅氧烷共聚物并暴露于UV光的乙烯基封端的硅氧烷,将交联形成硅树脂弹性体。为了改进材料的模塑,向混合物中加入另外的双官能巯基硅氧烷,这将有助于增加交联之间的分子量,并因此增加材料的弹性,而不增加预聚物混合物的粘度。硫醇-烯硅树脂弹性体也可以通过调节下面的混合物的化学计量来定制,以在表面上产生游离硫醇,然后可以将其用于与交联的亲水性聚合物涂层反应。

[0189] 在另一个实施方案中,眼镜芯部可以包含硅树脂-水凝胶 (SiHy),其中芯部比纯硅树脂芯部更亲水,但是比纯水凝胶亲水性差。在这种情况下,SiHy眼镜芯部可以被所述的亲水性聚合物层涂覆,以改善眼镜芯部的润湿性和耐磨性。在其他变型中,芯部包含约10重量%至约20重量%的硅树脂。在一些情况下,涂覆的隐形眼镜的含硅树脂层或芯部是 lotrafilcon、balafilcon、galyfilcon、senofilcon、narafilecon、omafilcon、comfilcon、enfilcon或asmofilcon。

[0190] 或者,可以使用非硅树脂基芯部作为涂层的基体。例如,由非硅树脂材料制成的透氧眼镜也可以涂覆有所述的亲水层。

[0191] 在一个示例性实施方案中,芯部或芯部层的厚度为约0.1微米至约200微米,或约1微米至约150微米,或约10微米至约100微米,或约20微米至约80微米,或约25微米至约75微米,或约40微米至约60微米。

[0192] C. 亲水层与芯部的连接

[0193] 本发明的另一方面提供了具有亲水性聚合物层的涂覆的隐形眼镜,所述亲水性聚合物层共价连接并连接到所述芯部。亲水层和芯部之间的共价连接可以理解为共价地设置在眼镜芯部和亲水层之间的连接部分。在一些情况下,连接部分将亲水层共价连接到眼镜芯部的外表面。

[0194] 在一些实施方案中,连接部分可以包括至少在章节(A)(1)中描述的任何反应性官能团。在其他变型中,连接部分可以是由至少在章节(A)(1)中描述的一个或多个反应性官能团之间的反应形成的所得部分。例如,连接部分可以包括在亲水层中的聚合物种类上的电子对接受基团,例如迈克尔型电子对受体(例如砒基),其反应以将亲水性聚合物层共价连接到芯部。

[0195] 有利的是,亲水性聚合物层可以通过用于交联亲水性聚合物层的类似反应连接到芯部。参照图5A-5C,亲水性聚合物层包括具有反应性基团A的第一聚合物种类P1和具有反应性基团N1的第二聚合物种类P2。如上所述,亲水性聚合物层可以通过反应性基团A和N1之间的反应使第一聚合物种类和第二聚合物种类交联而形成。如图5A所示,交联63共价连接第一和第二种类以在眼镜芯部60的凸表面64上形成第一亲水性聚合物层70A,并在眼镜芯部60的凹表面62上形成第二亲水性聚合物层70B。

[0196] 仍参照图5A,第一聚合物种类也与芯部的外表面形成共价连接61。如图所示,共价连接通过第一聚合物种类P1的反应性基团A和芯部表面形成。在一些实施方案中,第一聚合物种类P1上的反应性基团A反应以(1)交联亲水性聚合物层中的聚合物种类,和(2)将形成的亲水性聚合物层连接到芯部。在这种情况下,这允许A部分的第一部分与N1部分反应,A部分的第二部分与芯部表面反应。在一些情况下,第一聚合物种类P1的浓度和/或第一聚合物种类的可用反应性A部分的数量超过第二聚合物种类的相应浓度和/或可用的反应性N1部分。

[0197] 参照图5B,眼镜芯部可以包括反应性部分N2。反应性部分N2可以适于与亲水性聚合物层中的聚合物种类的反应性基团反应。在一些情况下,反应性部分N2仅与聚合物种类之一反应。参照图5C,反应性部分N2与第一种类P1上的反应性基团A反应,以在亲水性聚合物层和芯部之间形成共价连接。

[0198] 可以理解,将亲水性聚合物层连接到芯部的反应可以包括本领域已知的任何数量的合适方法,包括至少在章节(A)(1)中描述的那些。在一些情况下,共价连接通过亲水层中的多于一种聚合物种类上的各个反应性基团之间的亲核缀合反应、迈克尔型反应(例如1,4加成)和/或点击反应发生。

[0199] 在一些情况下,反应性A基团是电子对受体,反应性基团N1和N2是反应性亲核基团。N1和N2可以是相同或不同的反应性基团。继续图5A-5C所示的示例,亲水性聚合物层通过反应性A基团和反应性亲核性N1之间的第一反应形成。另外,亲水性聚合物层通过反应性A基团和亲核体N2之间的第二反应共价连接到芯部。两个反应可以在相同的反应容器中同时或接近同时进行。

[0200] 当反应性官能团包括硫醇和磺酰基部分时,反应性A基团可以是第一PEG大分子单体上的磺酰基。砒部分用作第一PEG大分子单体上的电子对接受部分。反应性亲核体N1和/或N2可以是硫醇基(参见图4A)。对于第一反应,第一和第二PEG大分子单体通过反应性硫醇和磺酰基形成交联,其可产生硫醚部分(参见图4B)。当芯部上的N2亲核体也是硫醇时,也可以通过第一PEG大分子单体上的磺酰基部分与眼镜芯部表面上的N2之间的反应形成硫醚。

[0201] 可以理解,芯部上的亲核基团(或其他类型的反应性基团)不需要与亲水性聚合物层中的反应性基团相同。然而,利用相同的反应性基团可以提供一些优点,例如各个反应的可控性和可预测性。

[0202] 在其他变型中,亲水性聚合物层通过磺酰基部分共价连接到眼镜芯部,所述磺酰基部分例如但不限于亚烷基磺酰基部分、二亚烷基磺酰基部分、亚乙基磺酰基部分或二亚乙基磺酰基部分。在其他变型中,亲水性聚合物层通过磺酰基部分和硫醚部分,或亚烷基磺酰基部分和硫醚部分,或二亚烷基磺酰基部分和硫醚部分,或亚乙基磺酰基部分和硫醚部分,或二亚乙基磺酰基部分和硫醚部分共价连接到芯部。

[0203] 在其他变型中,亲水性聚合物层通过酯部分,或亚烷基酯部分,或亚乙基酯部分,或硫醚部分,或酯部分和硫醚部分,或亚烷基酯部分和硫醚部分,或亚乙基酯部分和硫醚部分共价连接到芯部。

[0204] 在其他实施方案中,芯部眼镜和亲水层之间的连接是共价的,特别排除任何其他形式的化学键或缔合。例如,所述的亲水性涂层可以通过由共价键组成的化学键结合到疏水性眼镜芯部的表面。

[0205] 在其他实施方案中,芯部隐形眼镜单体混合物含有能够在不存在等离子体的情况下与亲水层共价连接的活化组分。

[0206] 致密的交联聚合物层的共价连接通常需要在界面处的高密度化学反应性基团。然而,这种方法对于隐形眼镜是不可行的,由于必须保持芯部眼镜性质,因此只有小浓度的化学反应活化剂可以直接加入到眼镜单体混合物中。为了克服这个限制,现有技术(Qiu)使用逐层浸涂以将具有高密度化学反应性基团的聚合物层静电地结合到芯部眼镜。然后将交联的亲水层共价连接到含有高密度反应性位点的静电结合的聚合物层上。

[0207] 在界面处需要大量反应性位点部分是由于眼镜表面处的排斥体积效应。排斥体积是指抑制聚合物分子在其他分子占据的体积内移动的事实。在稀溶液和良溶剂中,聚合物分子将抗拒彼此接近,使得接近分子的中心被排除在相当于分子体积的8倍的体积之外。

[0208] 当聚合物溶液与表面相互作用时,在界面处也存在排斥体积。该排斥体积是界面、溶剂和聚合物体系的性质的函数。对于硅树脂水凝胶隐形眼镜,表面是疏水的,因此水溶液中的亲水性聚合物在界面处导致大的排斥体积。这基本上意味着由于排斥体积效应,接近的聚合物分子被靠近表面的薄层排斥。因此,由于这种物理力,在眼镜单体混合物中仅包括低密度的化学反应位点将不能使交联的亲水层与眼镜表面共价结合。

[0209] 为了克服排斥体积效应并促进亲水层与眼镜芯部的直接共价连接,我们开发了利用化学活化剂和物理活化剂的组合的方法。活化分子是与眼镜单体混合物共价反应并且还提供另外的官能团的双官能分子。化学活化剂提供与亲水性聚合物溶液共价反应的互补化学反应性基团。物理活化剂引入了克服在界面处的排斥体积效应的物理力。单独的情况下,任一种活化剂都不足以产生共价连接的交联亲水层。然而,组合的情况下,活化剂协同地起作用并且能够在低活化剂浓度下进行表面活化。

[0210] 这种情况下的系统由待连接的亲水性聚合物、隐形眼镜和溶剂组成。为了改变系统的物理性质并克服界面处的排斥体积效应,可以控制这三个参数中的任何一个。亲水性聚合物性质受到期望的眼睛性能的限制,因此仅可以对该组分进行最小的调节。由于需要亲水性聚合物的溶解性以促进涂覆,溶剂性质也受到限制。因此,聚合物/溶剂性质例如溶剂质量可用于优化共价连接。在优选的实施方案中,芯部眼镜的物理活化是克服系统中的排斥体积效应的主要力量。

[0211] 化学活化剂分子可用来提供用于亲水性聚合物层的共价连接的表面反应性部分。

反应性部分在相对温和的“点击型”反应下应当是反应性的。图13中给出了合适的反应对的列表。此外，可以使用炔烃和叠氮化物之间的反应，特别是利用应变炔烃消除对铜催化剂（例如二苯并环辛炔-胺）的需要的反应。也可以利用通过暴露于UV能量而加速的双键和硫醇之间的反应。这些反应对的选择与选择用于亲水层以及多糖类似物层的反应对结合，使得所有涉及的组分的反应性基团是互补的。

[0212] 可以通过以下几种不同的方法化学活化眼镜。首先，眼镜可以通过眼镜单体的不完全自由基聚合而活化，从而产生双键，例如丙烯酸酯或烯丙基键，随后可以与亲水性聚合物上的互补部分反应。

[0213] 物理活化剂分子可以用于在系统中引入物理力，其克服在隐形眼镜和反应性聚合物溶液之间的界面处的排斥体积效应。物理活化剂可以引入将聚合物拉到表面的静电力，例如引入带负电荷的羧酸部分，并且可以导致溶液中的聚合物和隐形眼镜表面之间的静电力。物理活化剂还可以是具有可触发界面的表面能变化的相变行为的分子。例如，正异丙基丙烯酰胺在35°C下发生相变，并且该触发温度可以用于以受控的方式改变系统的聚合物物理性质。

[0214] 眼镜还可以通过添加含有用于反应的部分的单体单元而化学地和物理地活化。例如加入甲基丙烯酸烯丙酯或甲基丙烯酸2-氨基乙酯盐酸盐得到烯丙基和氨基。加入甲基丙烯酸产生羧酸基团。含有反应性部分的其他甲基丙烯酸酯单体也可用于制备具有可用化学官能团的眼镜。

[0215] 在优选的实施方案中，活化剂分子由具有UV反应性部分（或与基底眼镜混合物反应的组分）以及随后可用于与亲水性聚合物层反应的反应性部分（如图13所述的基团）的异型双功能连接分子组成。

[0216] 活化剂分子可以由亲水性骨架接头或表面活化剂骨架接头组成。当将眼镜放置在水性环境中时，骨架的亲水性质导致连接部分迁移到表面，然而硅树脂水凝胶单体混合物不是亲水性的，并且为了能够溶解，接头可能需要表面活化剂类性质。对于短的PEG接头长度，分子可能不需要表面活化剂的溶解特性。因此，单体混合物中所需的活化剂浓度被最小化，并且对眼镜性能的其他不期望的影响被最小化。连接分子结构的实例显示在图14中。在优选的实施方案中，接头由聚（环氧乙烷）重复单元组成，重复数目在3-10之间。在优选的实施方案中，接头由嵌段共聚物组成。在优选的实施方案中，接头由聚（乙烯基吡咯烷酮）组成。

[0217] 可裂解键也可以用作在眼镜表面上产生化学部分的方法。例如，可以将具有二硫醇连接键的双丙烯酰胺加入到单体混合物中，然后在眼镜形成后还原，以在眼镜表面上产生游离硫醇键。其他实例包括保护基团，其用于防止在自由基聚合期间的反应然后可以裂解以产生游离官能团，例如fmoc和t boc保护的胺基团或盐化胺。保护基团也可以用于保护接头末端上的反应性官能团。

[0218] 出人意料的是，官能团将保留在标准眼镜制剂的表面上，因为自由基聚合方法通常猝灭眼镜混合物中存在的所有反应性基团。本文所述的方法提供了包括在自由基聚合之后保留的反应性基团的方法。

[0219] 为了生产模制眼镜，引入眼镜制剂中的反应性基团可以在1天至6个月之间保持反应性。为了生产车床切割眼镜，活化剂将包括在钮底材料中，且活化剂必须保持更长时间的

稳定,可能长达1年。

[0220] 与亲水层反应的官能团也可以通过眼镜模具的逐层改性或通过眼镜在包含反应性官能部分的聚合物溶液中的逐层浸涂而制备。

[0221] D. 多层隐形眼镜

[0222] 在一些实施方案中,本文预期的涂覆的隐形眼镜是在含硅树脂层上具有亲水性聚合物层的层状眼镜。一些变型提供了含硅树脂层和第一含亲水性聚合物层,其中第一含亲水性聚合物层和含硅层彼此共价连接,并且隐形眼镜具有层状结构配置。在一个示例性实施方案中,隐形眼镜不包含第二含硅树脂层。在其他实施方案中,隐形眼镜不包含第二含亲水性聚合物层。在另一个实施方案中,隐形眼镜不包含第二含硅树脂层或第二含亲水性聚合物层。在一个示例性实施方案中,隐形眼镜包括前表面和后表面,其中前表面是第一含亲水性聚合物层,后表面是含硅树脂层。在一个示例性实施方案中,隐形眼镜包括前表面和后表面,其中前表面是含硅树脂层,后表面是第一含亲水性聚合物层。

[0223] 在一个示例性实施方案中,形成隐形眼镜的前表面的层和形成隐形眼镜的后表面的层具有基本上相同的厚度。在其他情况下,这些层可以独立地具有任何合适的厚度,包括上述亲水性涂层或芯部的厚度。

[0224] 另一方面,本发明提供了一种隐形眼镜,其包含含硅树脂层、第一含亲水性聚合物层和含第二亲水性聚合物层,其中第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层彼此共价连接并且第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层彼此共价连接,并且所述隐形眼镜具有层状结构配置。在一个示例性实施方案中,隐形眼镜不包含第二含硅树脂层。在一个示例性实施方案中,所述隐形眼镜不包含第三含亲水性聚合物层。在一个示例性实施方案中,隐形眼镜不包含第二含硅层或第三含亲水性聚合物层。在一个示例性实施方案中,隐形眼镜包括前表面和后表面,其中前表面是第一含亲水性聚合物层,后表面是第二含亲水性聚合物层。在一个示例性实施方案中,在该段落中描述的隐形眼镜包括前表面和后表面,其中前表面是第一含亲水性聚合物层,后表面是第二含亲水性聚合物层,且第一和第二含亲水性聚合物层基本上彼此相同。在其他情况下,第一含亲水性聚合物层具有独立于第二含亲水性聚合物层的组成、尺寸或其他特性。

[0225] 在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚烷基磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过二亚烷基磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚乙基磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过二亚乙基磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过硫醚部分共价连接。

[0226] 在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过磺酰基部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚烷基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物

层和含硅树脂层通过二亚烷基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅层通过亚乙基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过二亚乙基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。

[0227] 在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚烷基磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过二亚烷基磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚乙基磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过二亚乙基磺酰基部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过硫醚部分共价连接。

[0228] 在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过磺酰基部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚烷基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过二亚烷基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚乙基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过二亚乙基磺酰基部分和硫醚部分共价连接。

[0229] 在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过酯部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚烷基酯部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚乙基酯部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过硫醚部分共价连接。

[0230] 在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过酯部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚烷基酯部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第一含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚乙基酯部分和硫醚部分共价连接。

[0231] 在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过酯部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚烷基酯部分和硫醚部分共价连接。在一个示例性实施方案中,对于本发明的任何隐形眼镜,第二含亲水性聚合物层和含硅树脂层通过亚乙基酯部分和硫醚部分共价连接。

[0232] E. 亲水层的添加剂

[0233] 本发明的另一方面提供了将添加剂引入亲水层以改善其性质的方法。

[0234] 除了亲水性聚合物群之外,可以向层中加入另外的组分,嵌入或连接到表面,其用于模拟锚定存在于角膜表面上的粘蛋白层的功能。例如,MUC1、MUC4和MUC16是主要的膜相关眼粘蛋白。这些粘蛋白与存在于泪膜中的可溶性粘蛋白复合;MUC5AC由结膜杯状细胞分泌,MUC7由泪腺腺泡细胞产生。这些可溶性粘蛋白与结合锚定的粘蛋白的膜复合,并因此在表面上形成稳定的柔性层。粘蛋白是高度糖基化的分子,并且存在于正常角膜表面上的高含量多糖用于维持亲水性、水合作用和用作泪膜的“粘合剂”或“粘性”中间部分,以确保泪膜的稳定性。

[0235] 为了模拟锚定的粘蛋白层的功能,亲水层可以包含糖基化粘蛋白或包括肽或拟肽序列的粘蛋白类似物,或者其可以包含天然存在的多糖。多糖的实例包括透明质酸、硫酸皮肤素、硫酸软骨素、硫酸角质素、硫酸肝素、葡聚糖或多糖链的未硫酸化形式。多糖还可以包括角叉菜胶、藻酸盐、壳聚糖等。

[0236] 可以通过用与亲水性聚合物反应的相应反应性基团官能化将粘蛋白模拟物或多糖组分添加到亲水层中。例如,多糖可以用乙烯基砜官能化,然后直接加入涂覆反应中。这导致混合的聚合物/多糖层。粘蛋白模拟层可以由单个分子或多个分子的组合组成。

[0237] 粘蛋白模拟物/多糖组分也可以在第二步中加入,其中在形成初始亲水性聚合物层之后将官能化的多糖/粘蛋白模拟物加入到反应混合物中。例如,在PEG-乙烯基砜/PEG-硫醇涂层之后,可将眼镜浸入硫醇改性的透明质酸中。PEG表面含有过量的乙烯基砜基团,因此硫醇改性的透明质酸反应并产生悬垂(pendant)透明质酸层。可以用相应的官能团官能化的任何合适的离子聚合物种类重复这些处理。

[0238] 用悬垂多糖基团官能化的眼镜能够与通常存在于泪膜中的天然可溶性粘蛋白、糖基化蛋白和可溶性糖类复合。这种具有高水合聚合物层与粘蛋白模拟物/多糖层结合的眼镜构造具有与天然泪膜粘蛋白复合的独特能力,并因此显著显著改善舒适度。本体交联亲水层与嵌入或悬垂多糖的组合赋予超出仅亲水层或仅粘蛋白模拟层的益处的额外益处。

[0239] 在优选的实施方案中,眼镜以比用标准隐形眼镜材料观察到的量更高的量使来自天然泪膜的可溶性粘蛋白复合。在优选的实施方案中,本发明的眼镜产生稳定的泪膜,其具有增加的泪膜破裂时间。

[0240] F. 制备涂覆的隐形眼镜或多层隐形眼镜的方法

[0241] 本发明的另一方面提供了制备所述涂覆的和/或层状隐形眼镜的方法。

[0242] 在一些实施方案中,所述方法包括使隐形眼镜的表面与亲水性聚合物溶液反应的步骤。亲水性聚合物溶液可以包含一种或多种适于反应以在隐形眼镜的至少一部分上形成涂层的亚群或种类。在一些情况下,亲水性聚合物溶液反应以在隐形眼镜上形成交联涂层。涂层可以部分或基本上完全交联。

[0243] 如图3A所示,亲水性聚合物溶液可以包括具有反应性基团A的第一聚合物种类和具有反应性基团N的第二聚合物种类。亲水性聚合物层可以通过使第一和第二聚合物种类上的反应性基团反应形成交联的亲水性聚合物层而在隐形眼镜上形成。如图3B所示,反应性基团A和N可以在第一和第二聚合物种类之间形成共价连接54,从而使两种种类交联并产生亲水性聚合物层。在一些情况下,各聚合物种类上的第一和第二反应性基团之间的反应形成水凝胶。

[0244] 如上所述,可以采用任何合适的反应形成亲水性聚合物层。这些包括(但不限于)

亲核缀合反应、迈克尔型反应(例如1,4亲核加成反应)和/或点击反应。在一些情况下,反应性基团A和N分别是电子对接受部分和亲核性部分。

[0245] 另外,在一些变型中,在亲水性聚合物层中的聚合物种类或亚群可以包括PEG种类。在一些情况下,第一PEG种类与第二PEG种类反应形成亲水性聚合物层。例如,第一PEG种类可以包括适于与第二PEG种类的亲核反应性部分反应以共价连接PEG种类的电子对受体。

[0246] 一些实施方案提供亲水性聚合物层和眼镜芯部或层之间的共价连接。例如,亲水性聚合物层或溶液中的聚合物亚群或种类中的一种或多种可以适于与眼镜芯部反应,以在亲水层和眼镜芯部之间形成共价连接。在一些情况下,亲水性聚合物层连接的方法包括使至少一种聚合物种类与芯部表面上的反应性位点反应以在聚合物种类与芯部表面之间形成共价键的步骤。

[0247] 再次参照图5A-5C,第一聚合物种类P1可包括适于与芯部60表面的反应性基团N2反应的反应性基团A。A和N2基团之间的反应导致在第一聚合物种类P1和芯部60之间的共价连接61。如图所示,反应性基团A还可以适于与第二聚合物种类P2的另一反应性部分N1反应,以形成亲水性聚合物层。因此,P1和P2之间的第一反应形成亲水性聚合物层,第二反应将亲水性聚合物层偶联到芯部。

[0248] 在一些情况下,第一聚合物种类P1上的相同反应性基团A能够与反应性部分N1或N2反应。在一个变型中,反应性A基团的第一部分与N1部分反应,反应性基团的第二部分与N2部分反应。在一些实施方案中,反应性A基团的第一和第二部分位于聚合物种类的相同分子上。在其他变型中,反应性A基团的第一和第二部分位于相同聚合物种类的不同支链臂上。P1和P2以及P1和芯部之间的双重反应可以在相同的反应容器中和在相同的反应时间(或在反应时间的一些部分中重叠)发生。

[0249] 如所描述的,可以采用任何合适的反应以形成亲水性聚合物层并将亲水性聚合物层连接到眼镜芯部。这些包括(但不限于)亲核缀合反应、迈克尔型反应(例如1,4亲核加成反应)和/或点击反应。例如,多个反应都可以是亲核缀合反应。或者,多个反应可以是不同类型的反应。

[0250] 在一些实施方案中,第一和第二反应是亲核缀合反应,更具体地,两者都是1,4-亲核加成迈克尔型反应。举例来说,在一些实施方案中,第一大分子单体群的亲核反应性部分包含硫醇基,第二大分子单体群的电子对接受部分包含砜基。

[0251] 在该方法的其他实施方案中,第一和第二亲核缀合反应可以更广泛地描述为“点击(Click)”型反应。如Karl Sharpless和其他人最初描述的,点击反应是指大分子的模块化组装,其典型地发生在水性环境中,由于通过大的热力学力驱动到完全而提供高产率,并且基本上不产生副产物或产生对生物系统无毒的副产物。点击反应对于应用于隐形眼镜的制备是有利的,因为眼镜可以在无毒性副产物的水溶液中快速反应并且得到高产率。

[0252] 可以用于在沉浸式浸涂法中连接支化聚合物的点击型反应的其他实例包括(a)通常的一般硫醇-烯点击反应,(b) [3+2] 环加成,包括Huisgen 1,2偶极环加成,(c) Diels-Alder反应,(d) 异腈类(异腈)和四嗪之间的[4+1]环加成,(e) 亲核取代,特别是小的张力环如环氧和氮丙啶化合物,(f) 脲的羰基化学性形成,和(g) 对碳-碳双键的加成反应,例如涉及硫醇-炔(thiolyne)反应中的双羟基化或炔烃。

[0253] 在一个具体的实施方案中,制备所述涂覆的眼镜的方法包括以下步骤:使隐形眼

镜的外表面与亲水性聚合物溶液的第一PEG种类反应,其中第一PEG种类包含电子对接受部分,并且所述电子对接受部分的第一部分通过第一亲核缀合反应与隐形眼镜的外表面形成共价连接;和使亲水性聚合物溶液的第一PEG种类与亲水性聚合物溶液的第二PEG种类反应,第二PEG种类包含适于在第二亲核缀合反应中共价连接到第一PEG种类的第二部分的亲核反应性部分,从而至少部分地使第一和第二PEG种类交联,其中通过第一和第二亲核缀合反应形成PEG水凝胶涂层并共价连接到隐形眼镜的外表面。

[0254] 在其他实施方案中,该方法包括活化眼镜芯部的表面。活化表面可以在表面上形成多个化学反应性位点。反应性位点可以是例如用于与亲水性聚合物反应的亲核性位点。

[0255] 如图7所示,在活化或改性过程之后,无反应性位点的眼镜160被示出为具有多个反应性位点162。在一些情况下,使用等离子体工艺来活化芯部眼镜的表面。活化过程可以包括将眼镜芯部的外表面暴露于气体等离子体的步骤。在一些实施方案中,眼镜被转移到保持装置(通常是金属),并放置在真空等离子体室中。眼镜在大气等离子体中进行等离子体处理以在表面上形成反应性位点。在一些情况下,将大气等离子体在200毫托下施加到眼镜约3分钟,从而在眼镜上产生亲核官能位点。在一些实施方案中,在等离子体处理之前将眼镜脱水。

[0256] 在其他变型中,隐形眼镜表面可以通过等离子体处理活化,优选在氧气或氮气中。例如,预期的工艺可以包括在氮等离子体中活化芯部材料。

[0257] 在其他实施方案中,隐形眼镜表面的活化也可通过暴露于增加的pH,例如高于11的溶液pH而发生。

[0258] 在其他实施方案中,活化也可以通过对单体混合物改性以包括对支化亲水性涂层聚合物具有反应性的基团而发生。单体混合物的活化可以是直接活化或例如通过光或改变pH裂解的保护基团活化。在其他情况下,包括巯基和氨基硅烷的功能性硅烷的等离子体聚合可用于活化。另外,烯丙醇和烯丙胺的等离子体聚合也可用于活化。

[0259] 在一些实施方案中,芯部活化或改性步骤产生能够与亲水性聚合物层的至少一种聚合物种类反应的反应性基团N2(显示在图5B中)。在一些情况下,亲水性聚合物层中的至少一种聚合物种类与芯部外表面上的多个反应性位点的一部分反应,以在亲水性聚合物层和芯部表面之间形成共价连接。在一些情况下,在芯部表面上形成亲水性聚合物层之前活化眼镜芯部。

[0260] 在一些实施方案中,制备涂覆的眼镜的方法包括使活化的芯部表面与官能化亲水性聚合物群反应的步骤。例如,亲水性聚合物可以包括具有用亲核反应性部分官能化的第一亚群和用电子对接受部分官能化的第二亚群的官能化支化亲水性大分子单体的群。在其他实施方案中,该方法可以包括使两个大分子亚群的官能部分在第一亲核缀合反应中彼此反应,以在两个大分子亚群之间形成共价键,从而形成交联的聚合物网络。

[0261] 该方法还可以包括在第二亲核缀合反应中使第二大分子亚群的电子对接受部分和活化的眼镜芯部表面的亲核性部分反应,以将电子对接受部分共价连接到眼镜芯部表面。第一和第二亲核缀合反应在完成时产生具有眼镜芯部的隐形眼镜,所述眼镜芯部与交联的亲水性涂层共价连接。

[0262] 如所描述的,第一和第二亲核缀合反应可以是具有不同反应物的相同类型的反应。这两个反应可以涉及相同的电子对受体,例如包含可参与多个反应的电子对受体的亲

水性聚合物种类。多个反应可以通过具有不同的亲核反应性母体分子而有所不同,在一种情况下,为具有亲核性部分的亲水性聚合物种类,在第二种情况下,为具有亲核性部分的眼镜芯部的基于硅树脂的聚合物。

[0263] 参照图8,示出了两个示例性缀合加成反应214、216和主要反应物的示意图200。主要反应物可以理解为亲核性部分202和电子对接受部分204。在第一反应中,具有亲核性官能部分的反应物例如PEG-硫醇206与具有电子对接受官能部分的反应物204例如PEG-砷204反应;反应214的产物是通过中心硫醚键连接的PEG分子连接对。随着反应在官能化PEG分子之间进行,PEG呈现连接网络的形式,并且由于PEG网络是亲水的,在水性环境中,网络呈现整合的水凝胶的形式。

[0264] 在第二反应216中,具有电子对接受官能部分的反应物204(例如PEG-砷204)与基于硅树脂的眼镜芯部210的表面上的亲核位点反应;该第二反应216的产物是PEG-砷和眼镜芯部之间的共价键。如上所述,由于共价连接到活化的基于硅树脂的芯部的单个分子作为水凝胶结构的组分也被包括在内,所以水凝胶结构作为整体变成共价连接的眼镜芯部。

[0265] 图9A-9D示出了反应物和反应的更详细和具体的方面,如图8中示意性描述的。图9A示出了基于硅树脂的眼镜芯部,其通过等离子体处理活化产生了覆盖有活化的亲核性位点的床的眼镜表面。图9B示出了反应物实例的结构,包括PEG分子,迈克尔型电子受体如乙烯基砷部分,亲核官能团如硫醇,以及迈克尔型反应本身的细节。

[0266] 图9C-9D示出了反应过程,其中支化亲水性聚合物种类的两个亚群,即具有亲核性官能团(N)的第一亚群和具有电子对接受官能团(A)的第二亚群,位于浸没亲核性活化(N)的眼镜芯部的反应溶液中。在图9D的下部中,按照图8所示的第一反应,两个亚群的反应个体成员已经通过其官能团开始连接在一起,形成水凝胶网络。并且,按照图8所示的第二反应,亲水性聚合物的电子对接受部分(A)与眼镜表面上的亲核位点共价连接,从而将水凝胶网络共价连接到眼镜表面。

[0267] 图10A-10B提供了用于制备具有共价连接的水凝胶膜的隐形眼镜的方法的两个变型的流程图。图10A示出包括等离子体活化方法的过程。这种等离子体处理可以包括暴露于氧等离子体或氮等离子体中的任一种。图10B示出了包括化学或“湿”活化方法的过程。

[0268] 如图10A所示,隐形眼镜320被等离子体处理324以在隐形眼镜上形成多个反应性位点。这可以通过将眼镜放置在真空等离子体室中来实现。在一些实施方案中,眼镜被转移到保持装置(通常是金属),并放置在真空等离子体室中。眼镜在大气等离子体中在200毫托下等离子体处理约3分钟,从而在眼镜上产生亲核性官能位点。如所描述的,眼镜可以在等离子体处理之前处于脱水状态。

[0269] 仍参照图10A,将活化的眼镜芯部置于包括涂覆聚合物和/或涂覆聚合物种类或前体324的溶液中。涂覆聚合物可以是所述的任何所述亲水性聚合物,包括包含官能化支化PEG种类的亚群的亲水性聚合物群。在一些情况下,溶液还包括异丙醇和水。溶液可以具有>7的pH。可以搅拌溶液以产生良好搅拌的浴,并且将眼镜在溶液中温育一段时间。在一些情况下,温育时间为约50分钟。

[0270] 可选地,涂覆的过程可以包括从涂覆的眼镜除去不希望的成分的提取步骤。例如,当基于硅树脂的眼镜芯部用于基底或基体时,眼镜芯部中的未反应的硅树脂分子被提取或扩散出眼镜。有利地,提取过程移除可从眼镜浸出到眼部区域中的原始眼镜芯部材料(例如

用于含硅树脂芯部的原始硅树脂)。因此,该方法的其他步骤可以包括将眼镜转移到异丙醇和水的溶液326中一段时间,例如约50分钟,以继续从眼镜芯部提取未反应的硅树脂分子。另外,作为第二冲洗328,可以将眼镜转移到异丙醇和水的新鲜溶液中一段时间,例如约50分钟,以从眼镜芯部进一步提取未反应的硅树脂分子。在一些变型中,眼镜也可以被转移到水浴330中以在水中平衡一段时间(例如约50分钟)。

[0271] 另外,如图10A所示,眼镜可以转移到具有包装溶液的包装容器332。眼镜也可被高压灭菌334。在一些情况下,眼镜在约250°F下高压灭菌约30分钟。

[0272] 图10B描述了用于活化眼镜芯部并涂布活化的芯部的湿活化过程。该过程可以从处于水合状态的眼镜开始370。下一步骤可以包括活化水合表面眼镜芯部372。这可以通过等离子体处理或化学处理来完成。例如,臭氧可用于活化芯部表面。一旦活化,即可将活化的眼镜置于含有涂布材料的溶液中374。溶液可以包括所述的亲水性聚合物溶液和水。在一些情况下,溶液的 $\text{pH} > 7$ 。可以搅拌溶液以产生良好搅拌的浴,并且在其中温育眼镜。在一些情况下,温育眼镜约50分钟。

[0273] 接下来,可以将眼镜转移到水浴中以在水中平衡376。平衡步骤还可以有助于从眼镜洗涤过量的聚合物。眼镜可以在水中平衡约50分钟。眼镜可以转移到具有包装溶液的包装容器378。另外,作为另一个步骤,眼镜可以被高压灭菌。在一些情况下,将眼镜在约250°F下高压灭菌约30分钟。在高压灭菌步骤之后,所得的涂覆的眼镜备用382。

[0274] 有利地,本文所述的方法提供了可以与当前在工业中使用的隐形眼镜制备方法结合的成本有效的涂覆方法。

[0275] 该方法的一些实施方案可以理解为浸入式方法,其中将活化的眼镜芯部浸入在搅拌容器内的反应溶液中,该溶液包括亲水性大分子单体反应物,并且操作反应容器以实现适当的反应条件。在生物化学工程术语中,反应容器和条件的方面可以理解为在连续搅拌反应罐(CSTR)中发生。在典型的实施方案中,反应步骤在具有水性溶剂的反应溶液中进行。这样的水性溶剂可以包括水、甲醇、乙醇或溶解PEG的任何合适的水性溶剂中的任何一种或多种。

[0276] 图11A提供了适于进行所述反应的连续搅拌罐反应器(CSTR) 400的示意图。CSTR 400包括用于搅拌罐内的反应内容物的搅拌器402。进料管线或导管404允许包括含有至少一种聚合物种类的亲水性聚合物溶液的反应溶液的输入或流入406。如图所示,第一和第二聚合物种类流入CSTR 400。在一些情况下,第一和第二聚合物种类分别具有不同的流速 $VP1$ 和 $VP2$ 。在其他情况下,流速可以相同。

[0277] 图11A示出了CSTR 400中的多个隐形眼镜404a和404b。在一些情况下,隐形眼镜可保持在具有开口或足够多孔性的网状保持器中,以允许保持的眼镜与CSTR中的溶液之间的接触。

[0278] 图11A还示出了用于从CSTR 400移除流体的输出或流出开口或导管408。在一些情况下,移除的流体是废反应流体。移除的流体的流速可以被设计为 $V0$ 。

[0279] 在一些情况下, T_p 表示聚合物停留时间,而 T_C 表示在CSTR 400中的接触停留时间。图11B示出了在CSTR 400中聚合物涂层粒径随时间变化的关系,其中 T_P 为1-72小时, T_C 为0.25-24小时。

[0280] 在一些变型中,在反应溶液内,溶液中的总亲水大分子单体浓度通常在约0.01 (w/

v) % 至约 0.50 (w/v) % 的范围内。在一些实施方案中,第一和第二大分子单体亚群以基本相等的浓度存在于溶液中。然而,在其他实施方案中,第二大分子单体亚群的反应性部分(电子对受体)的浓度超过第一大分子单体亚群的反应性部分(亲核体)的浓度。

[0281] 相对于亲核反应性部分具有过量的电子对反应性部分对于本文包括的用于形成水凝胶涂布的隐形眼镜的实施方案的反应可能是有利的,因为如此官能化的亲水性聚合物亚群的电子对接受部分可参与两个反应。用电子对受体官能化的聚合物亚群参与(1)与用亲核体官能化的亚群的共价交联和(2)共价连接到基于硅树脂的芯部眼镜表面上的亲核位点。相比之下,用亲核性部分官能化的聚合物亚群仅参与单一反应,其中其与用电子对接受部分官能化的聚合物亚群接合。

[0282] 反应物浓度也可以根据参与大分子单体的反应性部分的相对浓度而不是大分子单体本身的浓度适当地表达。这得自大分子单体用实际参与反应的官能部分修饰的程度的可能变化。因此,在一些反应实施方案中,第二大分子单体亚群的反应性部分的浓度超过第一大分子单体亚群的反应性部分的浓度至少约 1%。在更具体的实施方案中,第二大分子单体亚群的反应性部分的浓度超过第一大分子单体亚群的反应性部分的浓度约 1% 至约 30% 之间的范围的量。并且在更具体的实施方案中,第二大分子单体亚群的反应性部分的浓度超过第一大分子单体亚群的反应性部分的浓度约 5% 至约 20% 之间的范围的量。

[0283] 现在回到反应条件的方面,在一些实施方案中,反应步骤进行约 5 分钟至约 24 小时的持续时间。在具体实施方案中,反应步骤进行约 0.5 小时至约 2 小时的持续时间。在一些实施方案中,反应步骤在约 15°C 至约 100°C 之间的温度下进行。在更具体的实施方案中,反应步骤在约 20°C 至约 40°C 的范围内的温度下进行。在一些实施方案中,反应步骤在约 7 至约 11 之间的 pH 下进行。

[0284] 在一些实施方案中,将活化的眼镜材料在含有用硫醇基团末端官能化的 4 臂支化的 10kDa PEG 和用乙烯基砜基团末端官能化的 8 臂支化的 10kDa PEG 的稀反应溶液中温育。该稀溶液含有 0.01-0.5% 的总聚合物,具有 10% 过量的乙烯基砜基团。该反应可以在水性条件、甲醇、乙醇或溶解 PEG 的其他溶剂中进行。反应可以在约 15°C 至约 100°C 之间的温度范围内进行。反应可以进行约 5 分钟至约 24 小时。该反应可以在碱性 pH 值优选 7-11 的范围内进行。

[0285] 随着聚合物反应在稀溶液中进行,形成作为彼此反应的支化聚合物的水凝胶(例如交联的亲水性聚合物颗粒)。可以使用动态光散射技术监测反应进程,以在水凝胶网络形成时测量水凝胶粒径和/或大分子单体聚集水平。温度、pH、对流速度和浓度将影响反应速率、水凝胶粒径和形成速率。小于可见光的水凝胶颗粒不会引起隐形眼镜中的光学变形。可以通过在反应过程中监测水凝胶形成来调节层厚度。

[0286] 在一些变型中,聚乙二醇是亲水性聚合物。然而,也可以使用其他多官能天然和合成亲水性聚合物,例如聚(乙烯醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)和聚丙烯酰胺(PAM)、聚(2-噁唑啉)和聚乙烯亚胺(PEI)、聚(丙烯酸)、聚甲基丙烯酸酯和其他丙烯酸聚合物、聚电解质、透明质酸、壳聚糖、葡聚糖。

[0287] 在其他实施方案中,所述方法包括在共价连接到隐形眼镜的眼镜表面上形成交联的亲水性聚合物层的步骤。支化亲水性聚合物之间的共价连接可由于乙烯基砜和硫醇之间的迈克尔型亲核共轭加成反应而发生,并且亲水性聚合物和眼镜表面之间的共价连接由于

在活化步骤期间产生的乙烯基砜和亲核体之间的共轭加成反应而发生。在一些情况下,随着分子逐渐去质子化,亲核体的反应性将随着pH的升高而增加。

[0288] 在其他变型中,也可以使用烯醇化物和共轭的羰基化合物之间的任何常规迈克尔型反应。例如,丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯或马来酰亚胺可以代替乙烯基砜。其他实例包括作为用于加成至共轭羰基化合物的有效亲核体的Gilman试剂。斯托克烯胺反应可以使用烯胺化物和共轭的羰基化合物进行。

[0289] 其他共价反应机制包括与亲电体如醛或酮的羟胺反应以产生肟连接。

[0290] 其他共价反应机制包括N-羟基琥珀酰亚胺基酯与胺的反应。

[0291] 其他共价反应机制包括异氰酸酯与亲核体反应以形成氨基甲酸酯连接,亲核体包括醇和胺。

[0292] 在另一个实施方案中,含PEG层可以使用浇铸成型技术连接到含硅树脂的眼镜层。首先,使含硅树脂层改性以确保存在将与PEG大分子单体共价反应的表面基团。第二,制备包含与含硅树脂层相同或相似形状的顶部和底部的模具。将含硅树脂层与液体大分子单体PEG溶液一起置于模具中,并将半模放置在一起。可以热固化PEG约1小时,并且拆开模具。

[0293] 含PEG层也可以使用浸涂法连接到含硅树脂层。首先,使含硅树脂层改性以确保存在将与PEG大分子单体共价反应的表面基团。例如,表面基团可以在等离子体处理步骤中产生,或通过碱性溶液中温育而产生,或通过单体混合物中包括反应性基团而产生。接下来,制备由反应性支化亲水性聚合物的稀溶液组成的浸涂溶液。将活化的眼镜置于浸涂溶液中并温育1-24小时。温育后,将眼镜彻底冲洗,然后在测量捕泡接触角之前在过量体积的缓冲溶液中进行高压灭菌。

[0294] 在替代方法中,亲水性聚合物层可使用另一浸涂法共价连接到含硅树脂层。首先,可以使含硅树脂层改性以产生与亲水大分子单体共价反应的表面化学部分。例如,表面基团可以在等离子体处理步骤中产生,或通过碱性溶液中温育而产生,或通过单体混合物中包括反应性基团而产生。接下来,可以制备由反应性支化亲水性聚合物的稀溶液组成的浸涂溶液。例如,稀溶液可以由在含有0.2M三乙醇胺的溶液用乙烯基砜和硫醇末端官能化的支化聚(乙二醇)组成。将活化的眼镜置于浸涂溶液中并在约20°C至约60°C的温度下温育1-24小时。温育后,将眼镜彻底冲洗,然后在过量体积的磷酸盐缓冲盐水中进行高压灭菌。

[0295] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备本文所述的隐形眼镜的方法。该方法包括使活化的眼镜和浸涂溶液接触,从而制备隐形眼镜。在另一个实施方案中,该方法还包括活化眼镜,从而产生活化的眼镜。可以通过本领域技术人员已知的方法或本文所述的方法活化眼镜,例如等离子体处理或在碱性溶液中温育,或通过单体混合物中包括反应性基团。在一个示例性实施方案中,接触进行1-24小时,或1-12小时,或12-24小时,或6-18小时。在一个示例性实施方案中,该方法还包括在接触步骤之后冲洗眼镜。在一个示例性实施方案中,该方法还包括在接触步骤之后对眼镜进行高压灭菌。在一个示例性实施方案中,该方法还包括在冲洗步骤之后对眼镜进行高压灭菌。

[0296] 在一个示例性实施方案中,本发明提供了一种制备本文所述的隐形眼镜的方法。可以通过在单体混合物中包括反应性基团来活化眼镜。在一个示例性实施方案中,将活化的隐形眼镜置于含有官能化涂料组分的溶液中。然后将涂布溶液中的活化的隐形眼镜置于

250华氏度的高压釜中,在此期间聚合物涂层共价结合到活化的眼镜表面并同时灭菌。

[0297] 在另一个实施方案中,形成隐形眼镜的替代方法包括喷涂法,其中反应性超声喷涂用于用交联水凝胶的薄粘附层涂覆基材。使用包含用乙烯基砜封端的支化PEG和用硫醇封端的支化PEG的双组分水凝胶来生产交联的薄膜。将两种组分同时滴加到超声波喷嘴,在该喷嘴将它们合并并雾化成小液滴,然后将其在空气护套中加速到基材。调节反应速率以确保反应足够快使得在表面上形成固体结构,足够慢使得组分在喷嘴处混合时不立即聚合。

[0298] 被认为适合于按比例制备的替代喷雾方法是超声波喷涂,一种能够进行精确的薄膜涂层的技术。它一直用于支架和微电子工业,目前用于几个大批量生产线。使用现有技术的Sonotek仪器形成涂布的隐形眼镜原型。该技术实现了3D打印,因此潜在地提供了用于构造具有集成传感器或电子器件的复杂眼镜结构的平台。

[0299] Sonotek仪器具有超声驱动的喷嘴,其具有将溶液沉积到尖端上的两个进料管线。双组分水凝胶体系包括将PEG乙烯基砜组分溶解在含有三乙醇胺(TEOA;充当有机碱)的甲醇中,并将PEG硫醇组分溶解在纯甲醇中。将这两种溶液以5微升/分钟的速率递送到喷嘴尖端,并且调节每种PEG组分的浓度使得混合等体积的每种组分以实现10%摩尔过量的乙烯基砜基团。当溶液沉积在超声尖端上时,它们混合并雾化成直径约20微米的液滴。然后加压空气护套将液滴加速到待涂覆的表面上。通过在PEG乙烯基砜组分中包括FITC-马来酰亚胺,导致膜沉积的混合和交联可以是膜。一定浓度的TEOA,并且确定TEOA:SH的摩尔比为6:1时,可以在各种基材上沉积均匀交联的水凝胶,包括纯硅树脂和硅树脂水凝胶芯部眼镜。还测试了替代的水性喷涂方法,并且显示是可行的,然而对于隐形眼镜基材,甲醇工艺有利地产生约5微米的高度均匀的膜。对涂布的眼镜上的接触角测量证明了沉积膜的完整性。

[0300] 图12A和12B描述了本技术的方法的可选实施方案,其涉及制备具有共价连接的双侧亲水性涂层的眼镜,其中亲水性涂层侧的组成或深度不同。在一些情况下,可能有利的是,制备分别关于与两个表面相关的水凝胶涂层的厚度或组成不对称(凸侧对凹侧)的隐形眼镜。例如,可能有利的是在凹(或后)眼镜表面上形成比凸(或前)眼镜表面上的层更厚的亲水性涂层,以便保持对抗角膜并预防干燥症状的更大体积的水性泪液。

[0301] 图12A示出了在凹表面503上产生具有较厚亲水层的眼镜的方法,其中将包含UV阻挡剂的眼镜芯部500浸入涂覆聚合物的非混合溶液502中,然后暴露于UV光504。UV光加速聚合物之间的反应以及聚合物和表面之间的反应。光在垂直于眼镜表面的矢量上照射眼镜,直接照射到凹侧面503上并且通过凸侧面501。由于眼镜中存在UV阻挡剂,凹侧面503暴露于较高剂量的UV光,而凸侧面501接收相对较低的剂量。这种不对称的UV给量会产生不同厚度的层。为了实现层厚度控制的完全独立变化,也可以使用不同强度的光剂量从每侧照射。

[0302] 图12B示出了在眼镜500的凹表面503上产生较厚亲水性涂层的替代方法。如图所示,眼镜500的凸表面501保持在真空卡盘506中,同时将凹表面503暴露于涂覆聚合物502。真空抽吸牵引水性溶剂通过眼镜500,同时将涂层聚合物集中在凹表面503处的眼镜界面处。在获得期望的层厚度之后,从卡盘506移除眼镜500。在一些变型中,然后将眼镜500置于充分混合的涂覆聚合物浴中,以继续在眼镜的两侧上构建亲水性涂层。

实施例

[0303] 在实施例中阐述高透氧性、亲水性、软性隐形眼镜的其他性质和形成制备的方法。实施例不旨在限定或限制本发明的范围。

[0304] 实施例1:通过以下制备具有活化剂的14mm硅树脂弹性体盘:通过将聚二甲硅氧烷(Gelest, Inc)、甲基丙烯酰氧基丙基三硅烷(Gelest, Inc)、5%浓度的甲基丙烯酸缩水甘油酯(Sigma)和darocure混合,然后用紫外光在载玻片之间固化5分钟。分离玻璃载片,使用14mm的冲头制备盘。然后将盘在50%异丙醇中溶剂萃取30分钟,然后在去离子水中洗涤3次。然后将盘置于10ml小瓶中,其中加入2ml盐水和20 μ l涂覆溶液(10 μ l乙烯基砜官能化的聚丙烯酰胺和20 μ l硫醇官能化的聚乙二醇)。将小瓶涡旋10秒,盖上盖子并置于250华氏度的高压釜中30分钟(标准隐形眼镜灭菌方案)。制备两组对照眼镜:一组没有活化剂但有涂覆溶液;第二组有活化剂但没有涂覆溶液。在高压灭菌循环后,将所有眼镜在水中洗涤4次,每次30分钟,以从溶液中除去所有未反应的聚合物,然后测试接触角、润滑性和水膜破裂(water breakup)时间。由于高压釜中聚乙二醇组分的相分离,观察到增加的润湿性、润滑性和水膜破裂。

[0305] 接触角结果:

[0306]

眼镜	前进接触角(度数)	润滑性(1-5 范围)	水膜破裂时间 (1-5 范围)
对照 (-)活化剂	90-110	1	1
对照 (+) 活化剂 (-)涂层	90-110	1	1
测试眼镜 (+) 活化剂, (+) 涂层	45-55	4.5-5	4

[0307] 实施例2:通过以下制备14mm硅树脂弹性体盘:通过将聚二甲硅氧烷(Gelest, Inc)、甲基丙烯酰氧基丙基三硅烷(Gelest, Inc)、甲基丙烯酸二甲酯(Sigma)和darocure混合。眼镜也用仅化学活化剂、仅物理活化剂和两者的组合制成。所用的化学活化剂是分子量为350的聚乙二醇双官能接头,在一端具有甲基丙烯酸酯基团,在另一端具有0.2%w/v重量浓度的胺盐。物理活化剂是以1%w/v的浓度使用的甲基丙烯酸。然后将盘用紫外光在载玻片之间固化5分钟。分离载玻片,使用14mm冲头制备盘。然后将盘在50%异丙醇中溶剂萃取30分钟,然后在去离子水中洗涤4次。然后将盘置于具有2mL 0.2M TEOA的10ml小瓶中,并加入20 μ l涂覆溶液(胺官能化的聚丙烯酰胺和乙烯基砜官能化的支化聚乙二醇)。将小瓶涡旋10秒,盖上盖子并在60摄氏度下放置90分钟。制备四组眼镜:一组没有活化剂,一组仅有化学活化剂,一组有物理活化剂,一组有化学活化剂和物理活化剂。在涂覆过程之后,将所有眼镜在盐水中洗涤4次,每次30分钟,以从溶液中除去所有未反应的聚合物,然后测试接触角、润滑性和水膜破裂时间。

[0308]

活化剂	前进接触角(度数)	水膜破裂时间(秒)	手工润滑性
无	95	0	0

胺	53	0	1
羧酸	50	0	1
组合	40	25	6

[0309] 当部件或元件在本文中指在另一部件或元件“上”时,其可以直接在另一部件或元件上,或者也可以存在介入部件和/或元件。相反,当部件或元件指的是“直接在”另一特征或元件上时,不存在介入部件或元件。还应理解,当部件或元件指“连接”、“连接”或“耦合”到另一部件或元件时,其可以直接连接、连接或耦合到另一部件或元件或可以存在介入部件或元件。相反,当部件或元件指“直接连接”、“直接连接”或“直接耦合”到另一部件或元件时,不存在介入部件或元件。虽然是就一个实施方案描述或示出,但是这样描述或示出的部件和元件可以适用于其他实施方案。本领域技术人员还应理解,布置为“邻近”另一部件的结构或部件可以具有重叠或位于相邻部件下方的部分。

[0310] 本文所用的术语仅是为了描述特定实施方案的目的,而不意在限制本发明。例如,除非上下文另有明确说明,否则本文所用的单数形式“一”、“一个”和“该”也旨在包括复数形式。还应当理解,当在本说明书中使用时,术语“包括”和/或“包含”指定所述特征、步骤、操作、元件和/或组成的存在,但不排除一个或多个其他特征、步骤、操作、元件、组成和/或其组合的存在或添加。如本文所使用的,术语“和/或”包括一个或多个相关所列项目的任何和所有组合,并且可以缩写为“/”。

[0311] 本文中可以使用诸如“下面”、“下方”、“下部”、“上方”、“上部”等之类的空间相对术语来描述一个元件或部件与另一元件或部件的关系,如图所示。应当理解,空间相对术语旨在包括除了图中所示的方位之外的使用或操作中的装置的不同方位。例如,如果附图中的装置被倒置,则描述为在其他元件或部件“下方”或“下面”的元件将被定向为在其他元件或部件“上方”。因此,示例性术语“下方”可以包括上方和下方的取向。装置可以另外定向(旋转90度或在其他取向),并且本文使用的空间相对描述词被相应地解释。类似地,除非另有明确说明,否则术语“向上”、“向下”、“垂直”、“水平”等仅用于解释的目的。

[0312] 虽然本文中术语“第一”和“第二”可以用于描述各种部件/元件,但是这些部件/元件不应受这些术语的限制,除非上下文另有说明。这些术语可以用于将一个部件/元件与另一个部件/元件区分开。因此,在不脱离本发明的教导的情况下,下面讨论的第一部件/元件可以被称为第二部件/元件,同样地,下面讨论的第二部件/元件可以被称为第一部件/元件。

[0313] 如本文在说明书和权利要求书中所使用的,包括在实施例中使用的,并且除非另有明确说明,否则所有数字可以被理解为以词“约”或“大约”开头,即使该术语没有明确出现。当描述量值和/或位置以指示所描述的值和/或位置在值和/或位置的合理预期范围内时,可以使用短语“约”或“大约”。例如,数值可以具有所述值(或值的范围)的 $\pm 0.1\%$,所述值的 $\pm 1\%$ (或值的范围),所述值的 $\pm 2\%$ (或值的范围),所述值的 $\pm 5\%$ (或值的范围),所述值的 $\pm 10\%$ (或值的范围)等。本文所述的任何数值范围旨在包括其中包含的所有子范围。

[0314] 尽管上文描述了各种说明性实施方案,但在不脱离如权利要求书所描述的本发明的范围的情况下,可对各种实施方案进行若干变化之一。例如,其中执行各种所描述的方法步骤的顺序可以在替代实施方案中经常改变,并且在其他替代实施方案中,可以完全跳过

一个或多个方法步骤。各种设备和系统实施方案的可选特征可以包括在一些实施方案中而不包括在其他实施方案中。因此,前面的描述主要是为了示例性目的,并且不应被解释为限制如在权利要求中阐述的本发明的范围。

[0315] 这里包括的示例和说明通过说明而非限制的方式示出了其中可以实现主题的具体实施方案。如所提及的,可以利用和从其导出其他实施方案,使得可以进行结构和逻辑替换和改变而不脱离本公开的范围。本发明主题的这样的实施方案在本文中可单独地或集合地由术语“发明”提及,仅仅为了方便起见,并不旨在自愿地将本申请的范围限于任何单个发明或发明构思,事实上公开了不止一个。因此,虽然本文已经图示和描述了具体实施方案,但是被预期为实现相同目的的任何布置可以替代所示的具体实施方案。本公开旨在涵盖各种实施方案的任何和所有修改或变化。在阅读上述描述后,上述实施方案的组合以及本文未具体描述的其他实施方案对于本领域技术人员将是显而易见的。

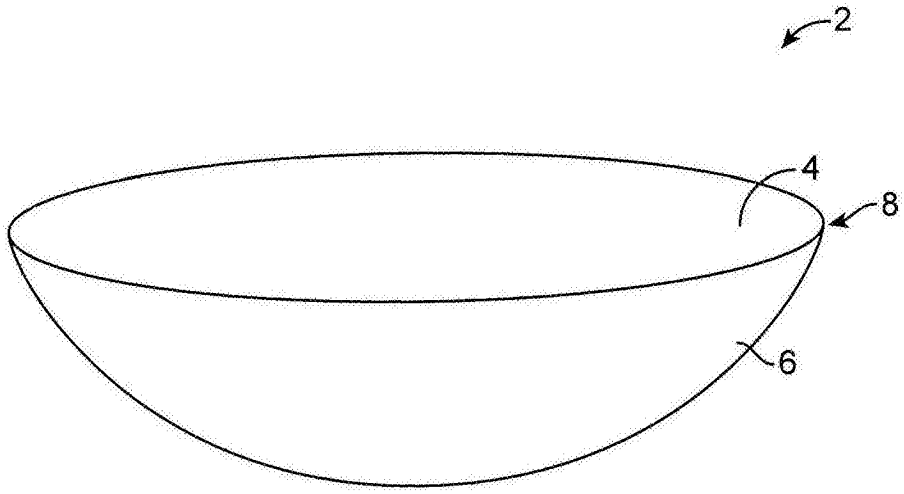


图1A

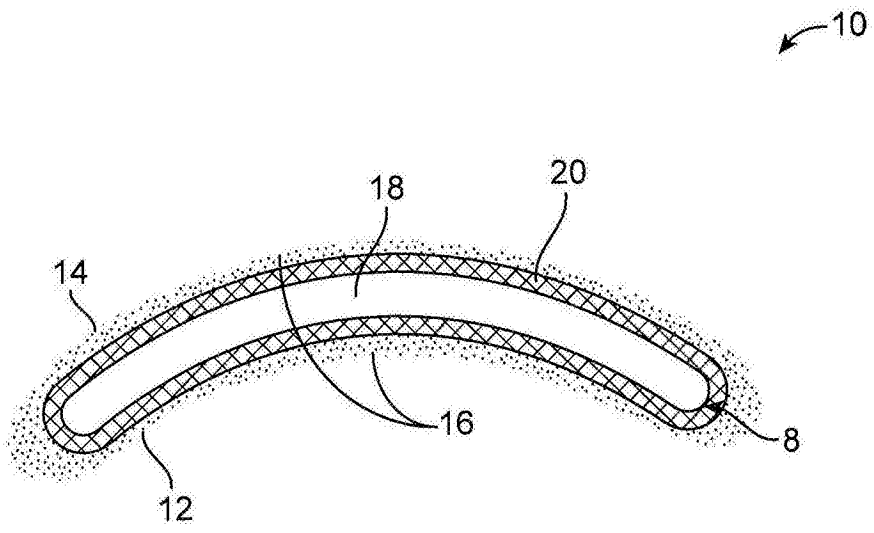


图1B

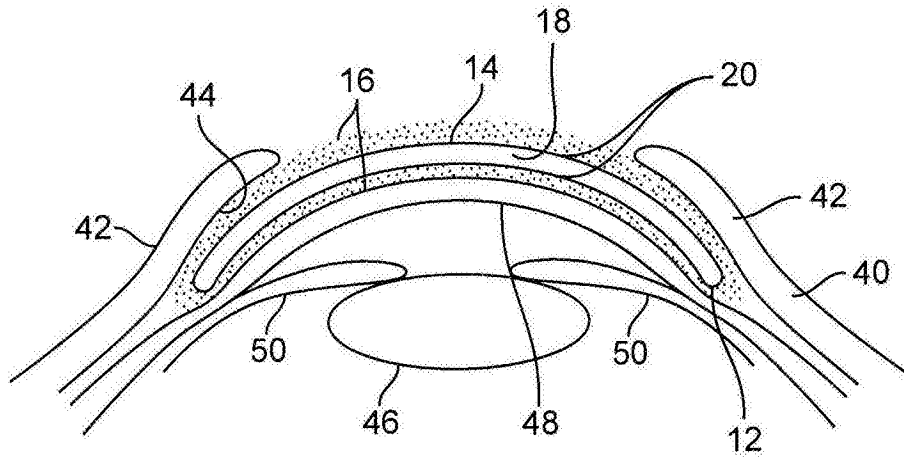


图2



图3A

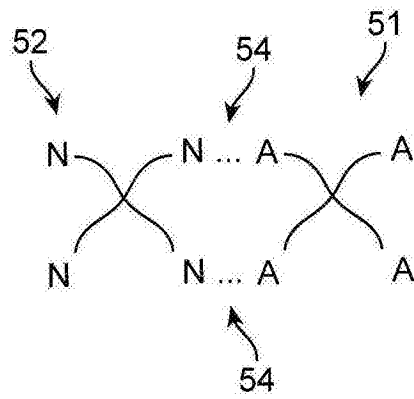


图3B

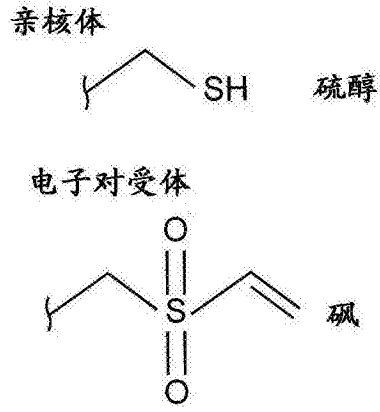


图4A

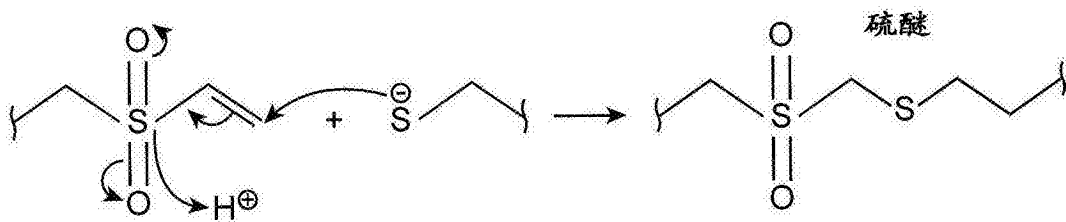


图4B

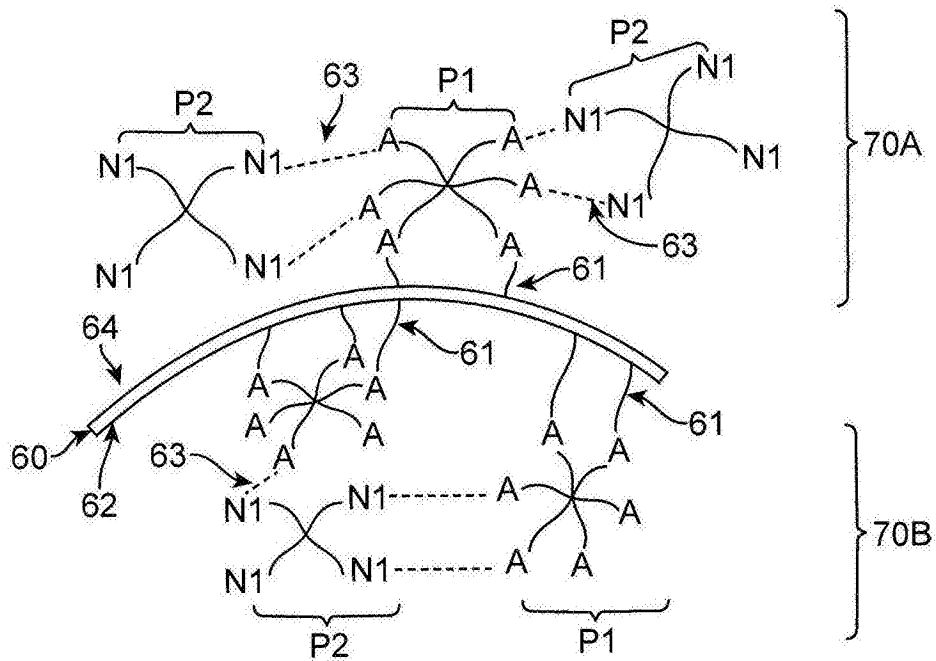


图5A

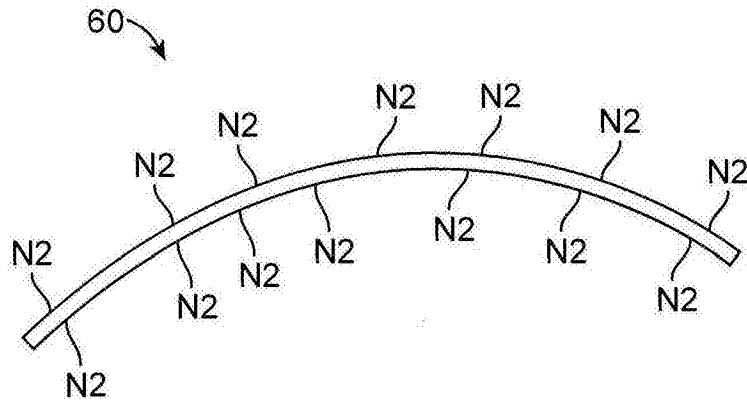


图5B

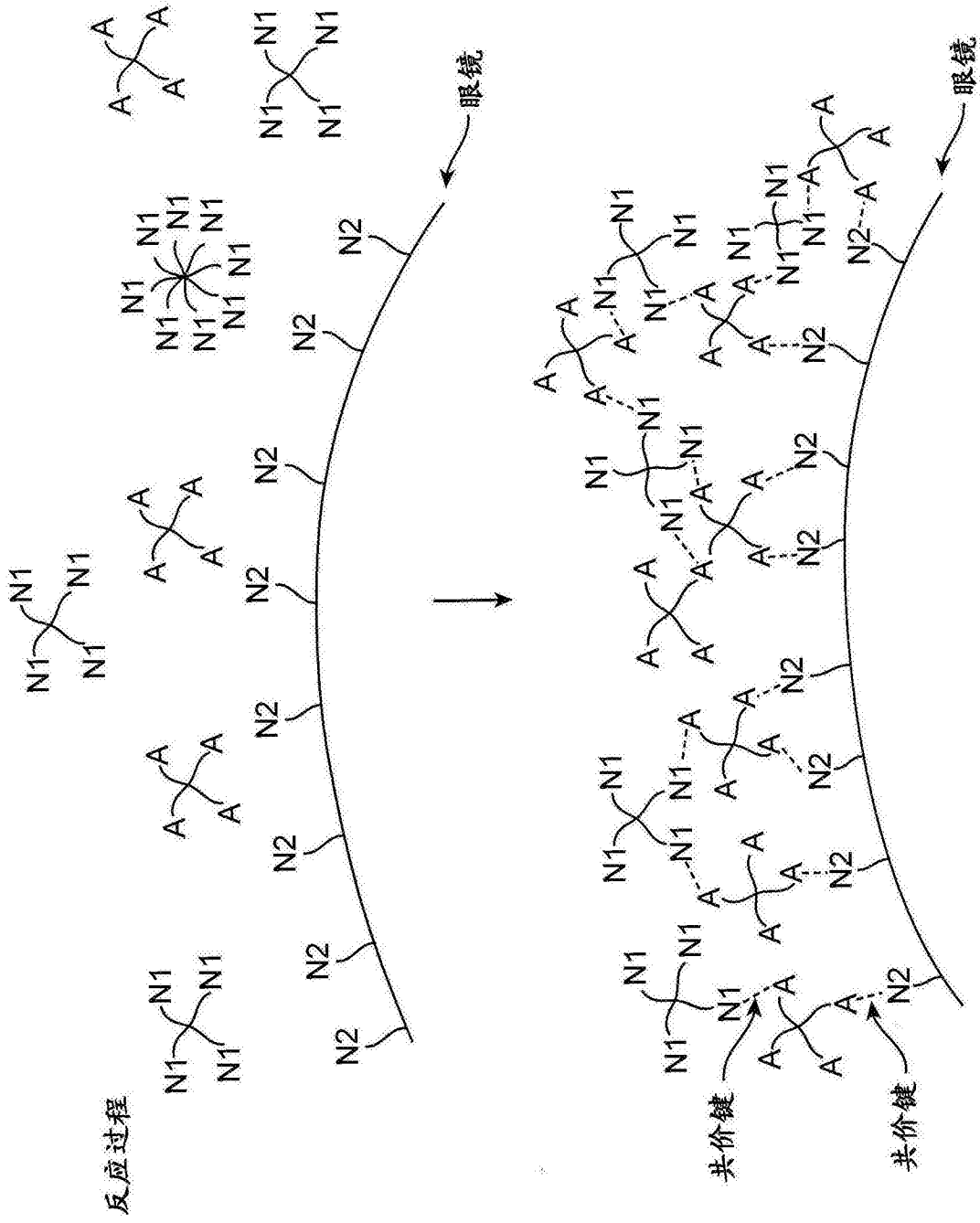


图5C

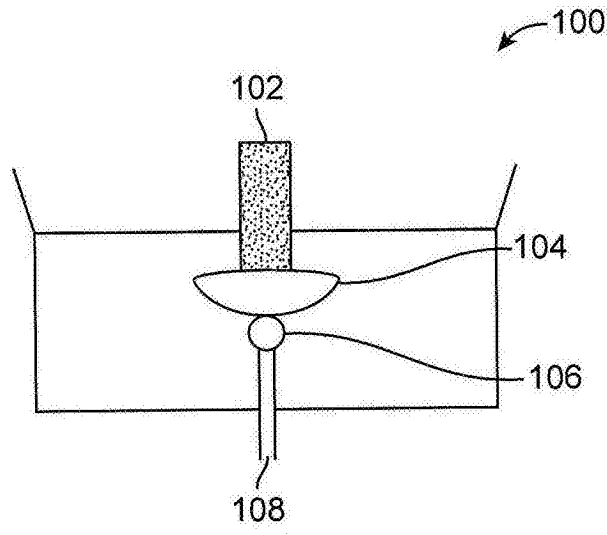


图6A



图6B

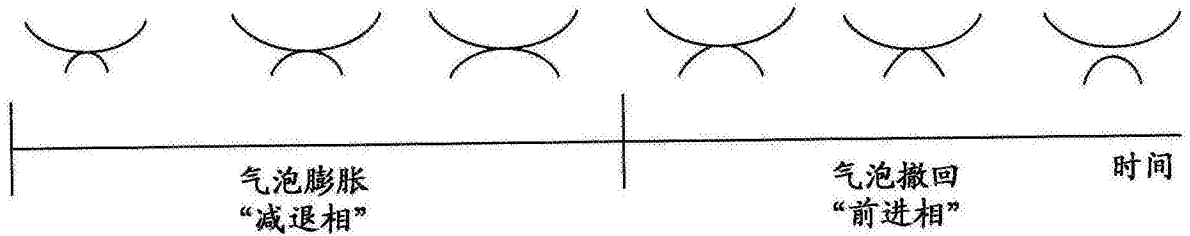


图6C

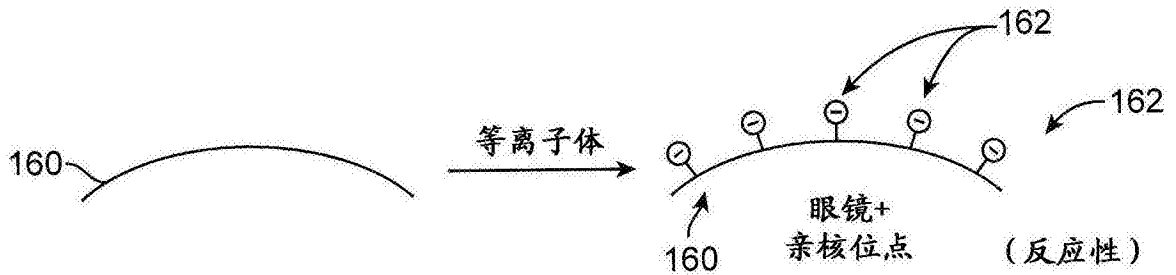


图7

200

反应性官能团和反应的示意图

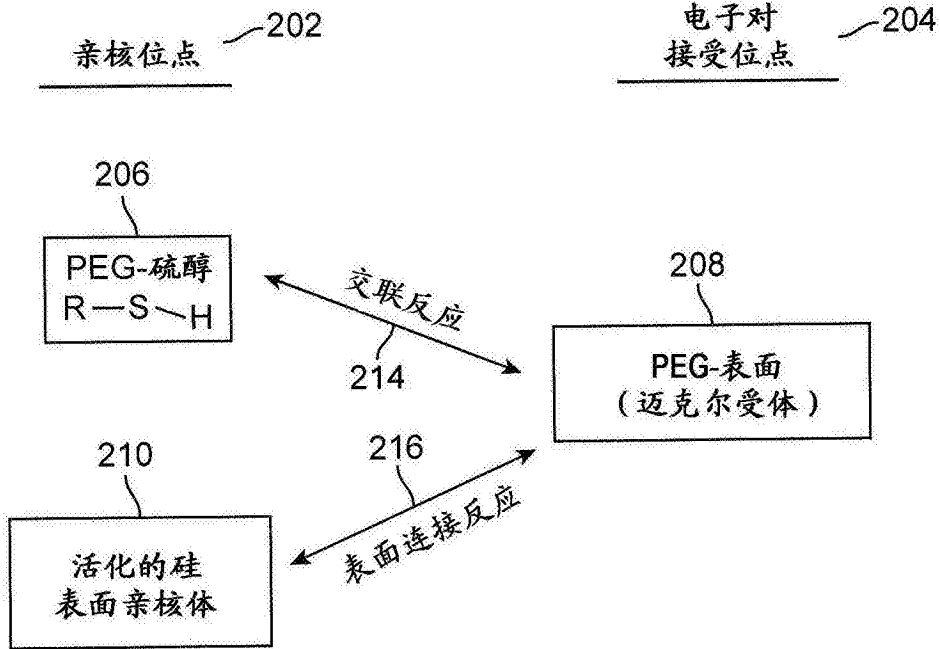


图8



图9A

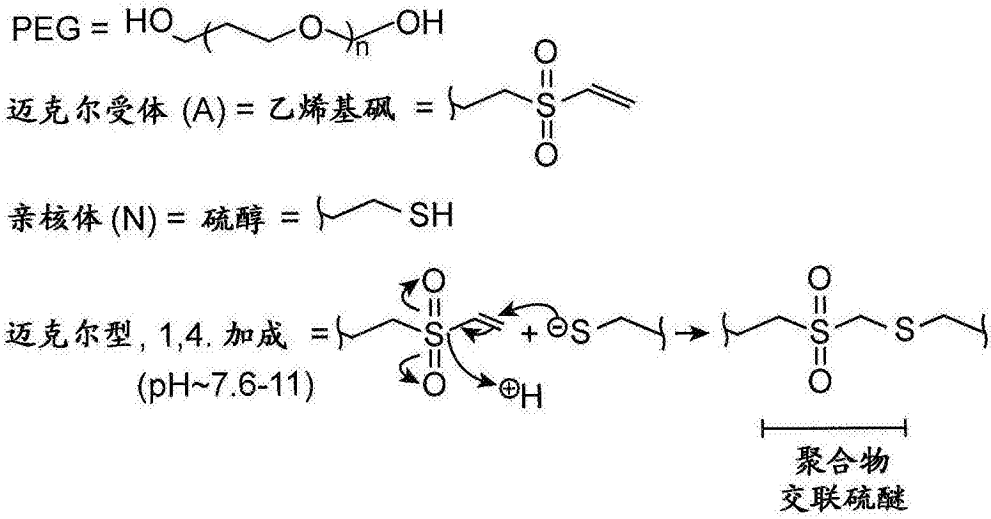


图9B

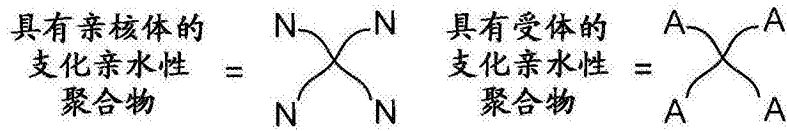


图9C

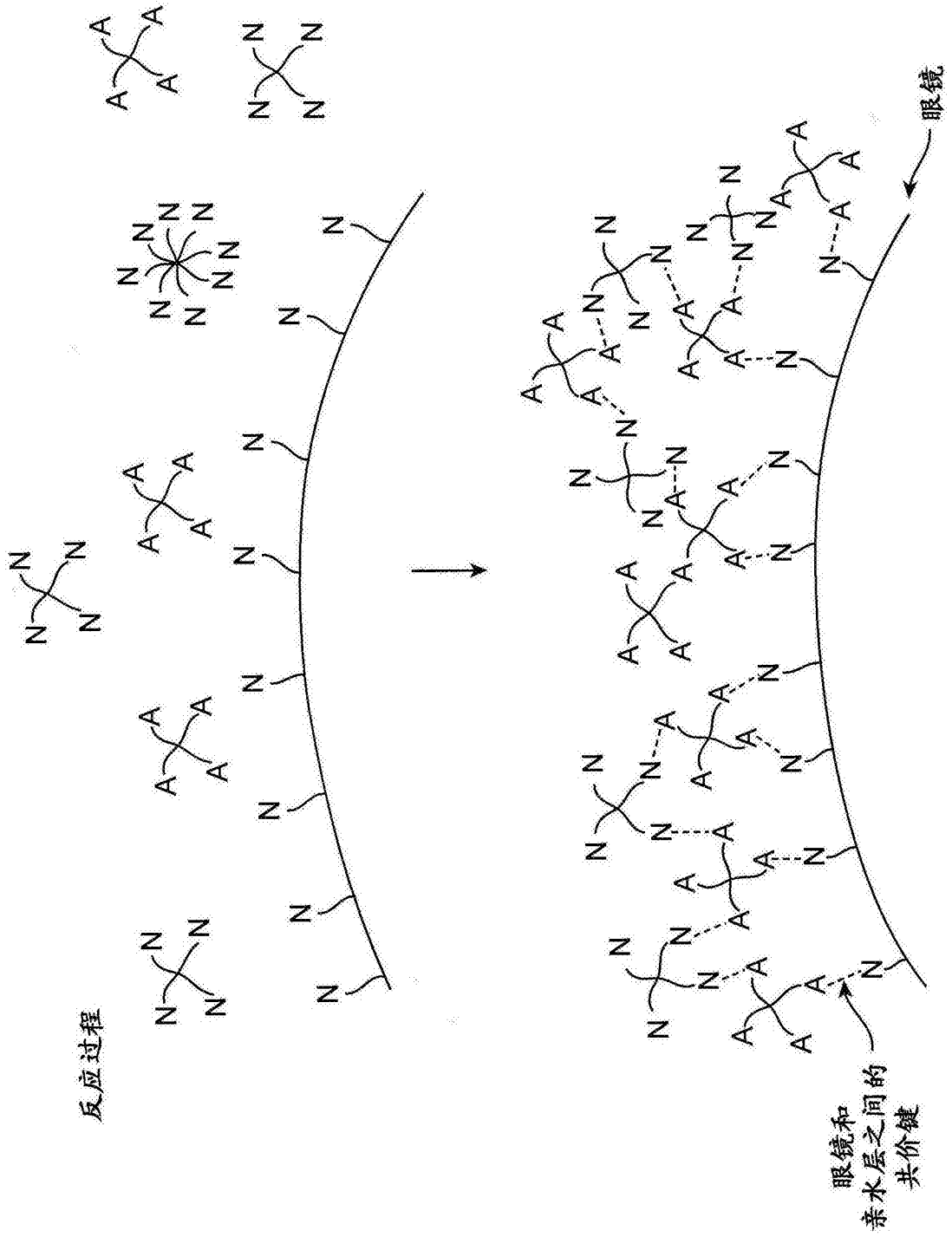


图9D

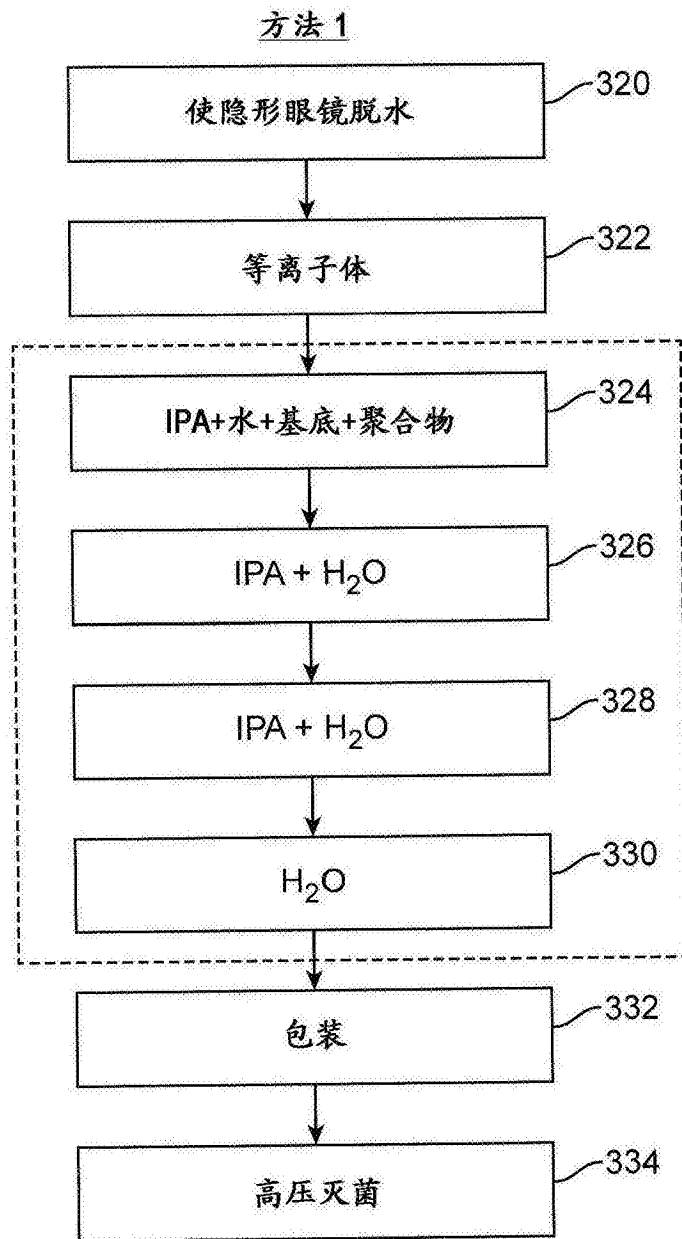


图10A

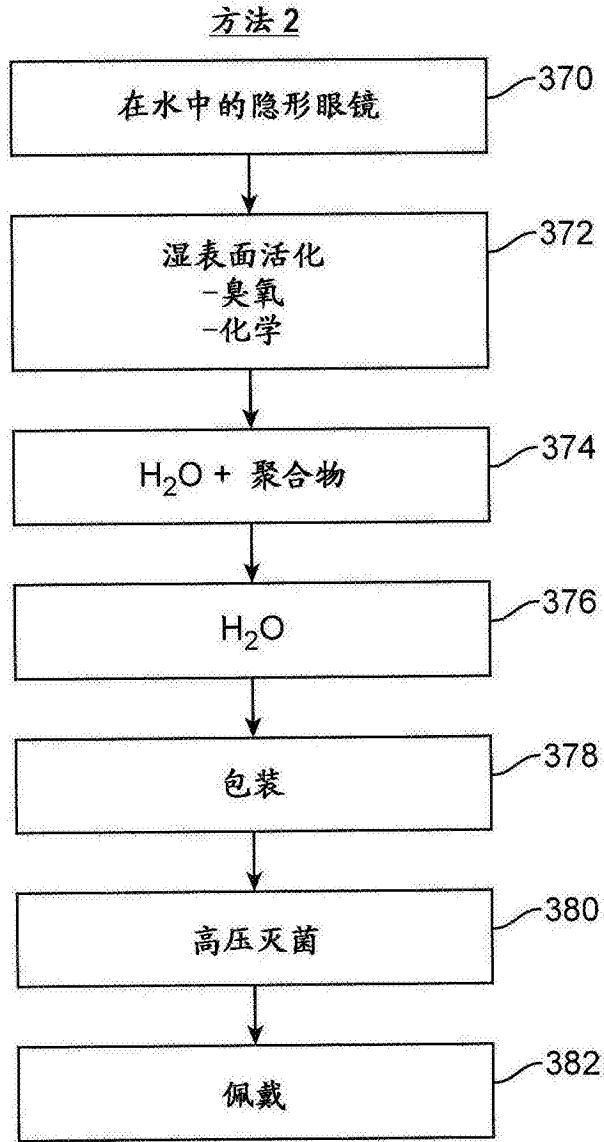


图10B

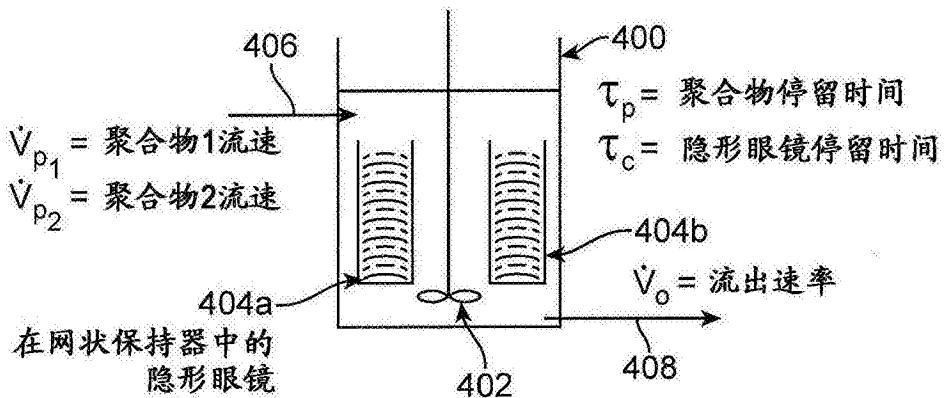


图11A

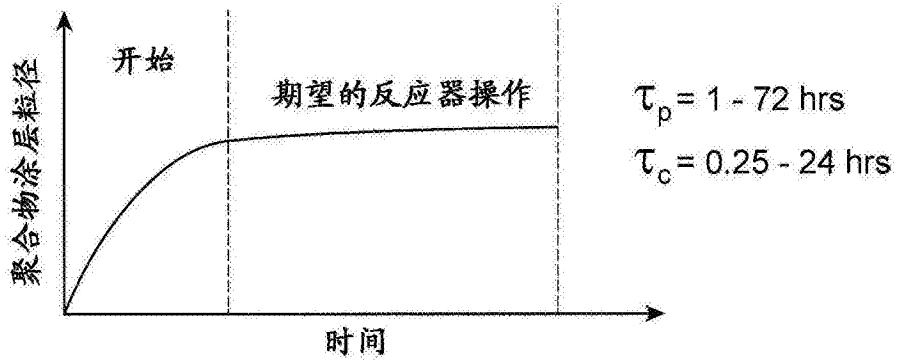


图11B

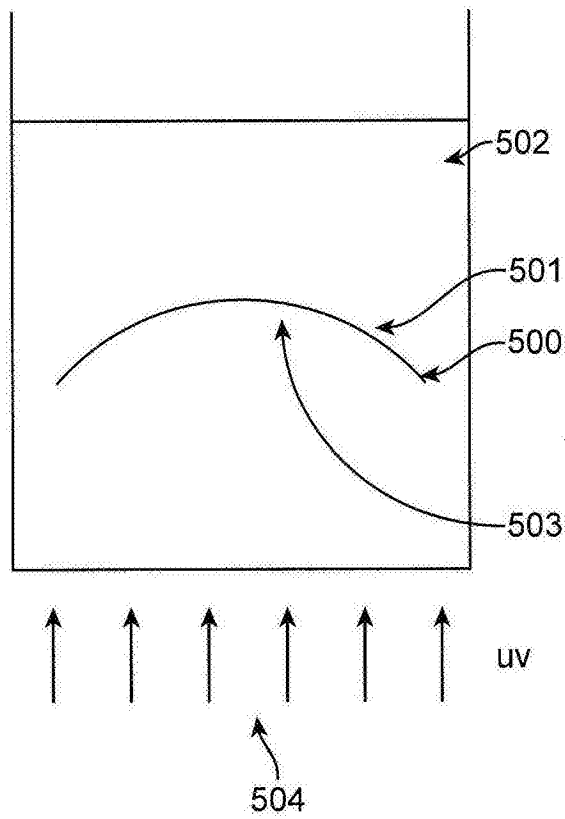


图12A

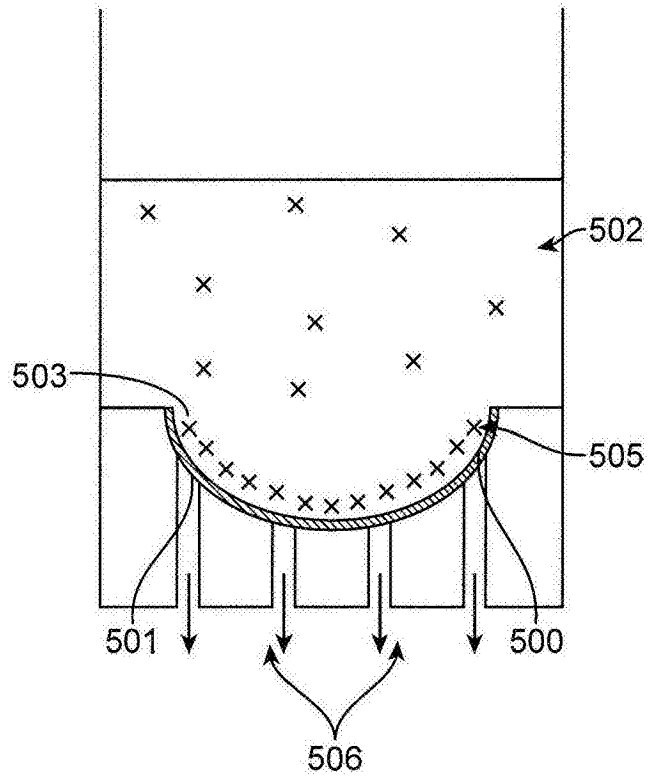


图12B

1. 胺反应

231

表 3.1(续)

官能团	反应基团	第二反应基团	活化剂或催化剂	形成的键	形成的反应基团或官能团
硫醇 硫醇 硫醇	乙烯砜 金属表面 苯基硫酯(在天然化学连接的C-末端肽上)			硫醚 配价键 硫酯(接着是S→N移位到肽的N-末端的酰胺上)	
硫醇	顺铂			硫醚(硫代铂键) 硫醚 酯	
硫醇 羧酸酯	活性双键 重氮烷或重氮乙酰基化合物				
羧酸酯 羧酸酯			CDI 碳二亚胺		酰基咪唑 碳二亚胺活化酯
羧酸酯			碳二亚胺加NHS或硫代-NHS		NHS酯或硫代-NHS酯
羧酸酯 羧酸酯			DSC TSTU		NHS酯 NHS酯
羧基 羧基 羧基 羧基 羧基 醛 醛	环氧化物 卤乙酰基或烷基卤 异氰酸酯 胺 胺		CDI DSC 氨基硼氢化物	醚 醚 氨基甲酸酯 席夫碱 仲胺	咪唑碳酸酯 NHS碳酸酯
醛	胺	活性氢化合物(例如苯酚化合物或酪氨酸)	苯胺(曼尼奇反应催化剂以靶向酪氨酸)	仲胺	
醛 醛 活性氢化合物 活性氢化合物 活性氢化合物 活性氢化合物 活性氢化合物	酰肼(肼) 氮氧化合物 重氮化合物 胺 I ₂ 卤代叠氮苯		苯胺 苯胺 醛±苯胺 氧化剂 UV光	胺 肼 重氮键 仲胺(曼尼奇反应) 含碘化合物(R-I) 在活性氢位点非特异性插入	
活性氢化合物	叠氮苯	胺	UV光	仲胺或在活性氢位点低产率非特异性插入	
活性氢化合物	苯甲酮		UV光	在活性氢位点非特异性插入	
活性氢化合物	葱醌		UV光	在活性氢位点非特异性插入	
活性氢化合物	重氮衍生物		UV光	在活性氢位点非特异性插入	
活性氢化合物	二氮杂环丙烯衍生物		UV光	在活性氢位点非特异性插入	
胸腺嘧啶碱基	补骨脂素衍生物		UV光	在胸腺嘧啶的5,6双键处环加成	

(续)

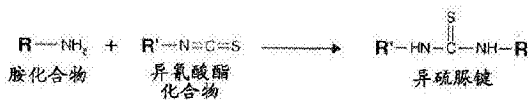
232

3. 生物缀合反应

表 3.1(续)

官能团	反应基团	第二反应基团	活化剂或催化剂	形成的键	形成的反应基团或官能团
二烯	烯烃			环烯(4+2环加成)	
肼(或酰肼)	醛			腓	
	氯氨基叠氮化物	醛或酮炔烃	Cu ⁺	腓三唑(3+2环加成)	
	叠氮化物	烯烃	Cu ⁺	三唑啉(3+2环加成)	
	叠氮化物	具有亲电子脂肪的三苯基腓(Staudinger连接)		芳酰胺	
	叠氮化物	芳基酯三苯基腓衍生物(无痕Staudinger连接)		酰胺键	
	苯基硼酸	水杨酸基异羟肟酸		含硼酸的6元或5元环	
磷酸烷基酯(例如核苷酸的5'-磷酸酯)			碳二亚胺加咪唑		磷酸基咪唑
胞嘧啶碱基			亚硫酸氢钠		6-硫代-胞嘧啶
鸟嘌呤碱基			N-溴代丁二酰亚胺		8-溴代-鸟嘌呤
鸟嘌呤碱基	重氮苯甲酰衍生物			8-(p-重氮苯甲酰基)-鸟嘌呤衍生物	
二醇			高碘酸盐		裂解形成两个醛
二硫化物			DTT, 2-巯基乙醇, TCEP,		裂解形成两个巯基(硫醇)
重氮键			亚硫酸氢钠		裂解形成两个芳基胺
酯键			羟胺, OH ⁻		裂解形成羧酸酯和羟基
醚键			OH ⁻		裂解形成磺酸酯和羟基
酰胺键			酰肼		裂解形成腓和酰肼
o-硝基苯基			UV光		裂解形成甲基酮和胺

含异氰酸酯化合物与不包含离去基团的胺之间。

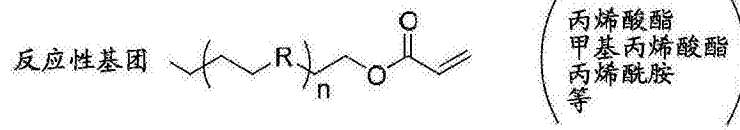


(反应3.1)

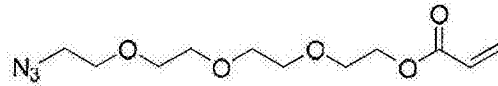
异硫脲酯在碱性pH下反应最好, 其中目标胺基大多未被质子化。许多反应在pH 9.0的0.1M 碳酸钠缓冲液中进行。反应时间在4℃下从4小时至24小时。Rana和Meares(1990)发现通过使含异硫脲酯螯合物在pH 7下反应, 它们可仅在其N末端α-胺处选择性地修饰单克隆抗体

图13

一般接头活化剂结构

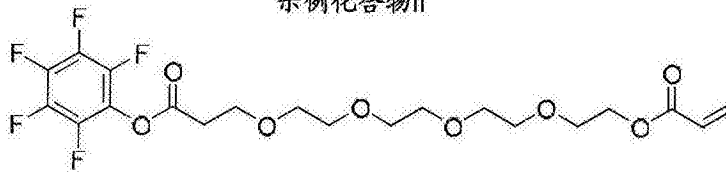


示例化合物I



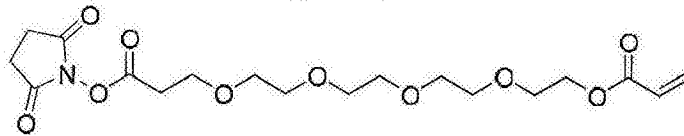
叠氮化物-PEG4-丙烯酸酯

示例化合物II



PFP-PEG5-丙烯酸酯

示例化合物III



NHS-PEG5-丙烯酸酯

图14. 接头结构