

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

G02B 1/04 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
C08F 290/06 (2006.01)

专利号 ZL 200580040777. X

[45] 授权公告日 2010年1月6日

[11] 授权公告号 CN 100578263C

[22] 申请日 2005.9.28

[21] 申请号 200580040777. X

[30] 优先权

[32] 2004.9.30 [33] US [31] 10/954,559

[86] 国际申请 PCT/US2005/035149 2005.9.28

[87] 国际公布 WO2006/039466 英 2006.4.13

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.28

[73] 专利权人 庄臣及庄臣视力保护公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 W·R·莱尔多 S·C·阿诺

K·P·麦卡布 S·奥尔

A·阿利

[56] 参考文献

US5352714A 1994.10.4

US2003/0125498A1 2003.7.3

US5374662A 1994.12.20

US6218503B1 2001.4.17

审查员 刘广达

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬林 森

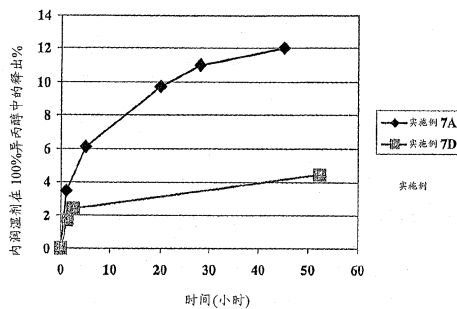
权利要求书 7 页 说明书 40 页 附图 2 页

[54] 发明名称

包含活性亲水性聚合物内润湿剂的可润湿水凝胶

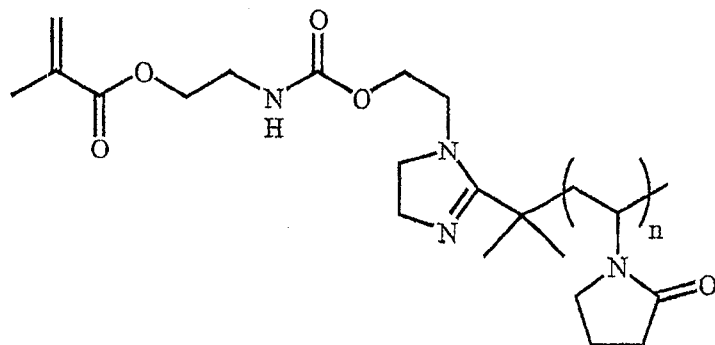
[57] 摘要

本发明涉及包含至少一种含硅烷氧烷的组分和至少一种活性亲水性聚合物内润湿剂的反应产物的可润湿聚硅氧烷水凝胶。本发明还涉及包含至少一种氧渗透性组分和足以赋予所述装置润湿性量的活性亲水性聚合物内润湿剂的聚硅氧烷水凝胶接触透镜。

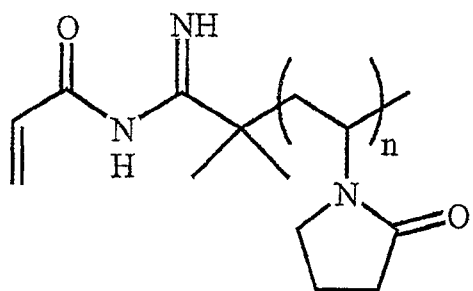


1. 一种聚硅氧烷水凝胶，所述聚硅氧烷水凝胶由包含至少一种氧渗透性组分和至少一种活性亲水性聚合物内润湿剂的反应混合物形成，所述内润湿剂衍生自至少一种选自式 II、IV、VI 和 VII 的聚合物：

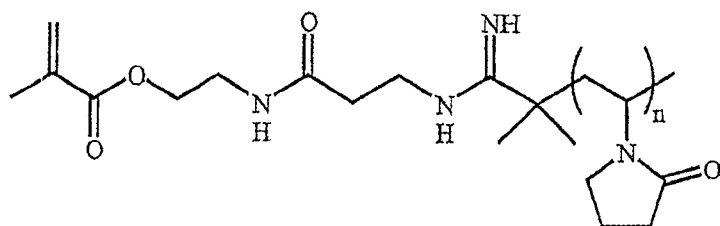
式 II



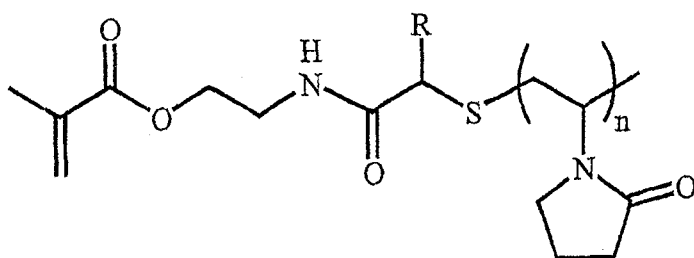
式 IV



式 VI



式 VII



2. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述内润湿剂的重均分子量 M_w 为 5,000-2,000,000 道尔顿。

3. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述内润湿剂的重均分子量 M_w 为 5,000-180,000 道尔顿。

4. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述内润湿剂的重均分子量 M_w 为 5,000-150,000 道尔顿。

5. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述内润湿剂的重均分子量 M_w 为 60,000-2,000,000 道尔顿。

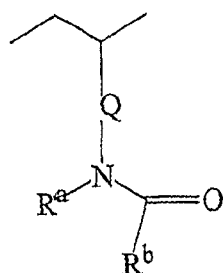
6. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述内润湿剂的重均分子量 M_w 为 180,000-1,500,000 道尔顿。

7. 权利要求 1 的水凝胶, 所述水凝胶包含多种活性亲水性聚合物内润湿剂的混合物。

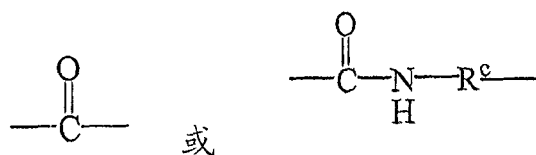
8. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述内润湿剂衍生自至少一种选自以下的聚合物: 聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺和官能化的聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺及其共聚物和混合物。

9. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述内润湿剂衍生自至少一种包含式 VIII 的重复单元的聚合物:

式 VIII



其中 Q 为直接键、



其中 R^c 为 C₁-C₃ 烷基；

R^a 选自 H、取代或未取代的直链或支链 C₁-C₄ 烷基，

R^b 选自 H、取代或未取代的直链或支链 C₁-C₄ 烷基、具有最多达 2 个碳的氨基、具有最多达 4 个碳原子的酰氨基和最多达 2 个碳的烷氧基，且其中 R^a 和 R^b 中的碳原子数加在一起为 8 或更少，本文使用的取代的烷基包括被胺、酰胺、醚或羧基取代的烷基。

10. 权利要求 1 的水凝胶，其中所述活性亲水性聚合物内润湿剂存在的量为所有活性组分总重量的 1-15%。

11. 权利要求 1 的水凝胶，其中所述内润湿剂存在的量为所有活性组分总重量的 3-15 重量%。

12. 权利要求 1 的水凝胶，其中所述内润湿剂存在的量为所有活性组分总重量的 5-12%。

13. 权利要求 9 的水凝胶，其中所述内润湿剂还包含选自以下的重复单元：N-乙烯基吡咯烷酮、N,N-二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸 2-羟乙酯、乙酸乙烯酯、丙烯腈、甲基丙烯酸甲酯、硅氧烷取代的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、(甲基)丙烯酸烷基酯及其混合物。

14. 权利要求 9 的水凝胶，其中所述内润湿剂还包含选自以下的重复单元：N-乙烯基吡咯烷酮、N,N-二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸 2-羟乙酯及其混合物。

15. 权利要求 9 的水凝胶, 其中所述重复单元包括 N-乙烯基-N-甲基乙酰胺。

16. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述氧渗透性组分包含至少一种含硅烷氧烷的组分。

17. 权利要求 16 的水凝胶, 其中所述至少一种含硅烷氧烷的组分选自含硅氧烷的单体、含硅氧烷的大分子单体及其混合物。

18. 权利要求 16 的水凝胶, 其中所述至少一种含硅烷氧烷的组分选自聚甲硅烷氧基烷基(甲基)丙烯酸类单体、聚(有机硅氧烷)预聚物、含硅氧烷的碳酸乙烯酯单体、含硅氧烷的氨基甲酸乙烯酯单体及其混合物。

19. 权利要求 1 的水凝胶, 所述水凝胶还包含至少一种亲水性单体。

20. 权利要求 19 的水凝胶, 其中所述亲水性单体存在的量最高达所有活性组分重量的 60 重量%。

21. 权利要求 19 的水凝胶, 其中所述亲水性单体存在的量为所有活性组分重量的 10-60 重量%。

22. 权利要求 19 的水凝胶, 其中所述亲水性单体存在的量为所有活性组分重量的 20-40 重量%。

23. 权利要求 19 的水凝胶, 其中所述亲水性单体选自 N,N-二甲基丙烯酰胺、丙烯酸 2-羟乙酯、甲基丙烯酸 2-羟乙酯、甘油甲基丙烯酸酯、2-羟乙基甲基丙烯酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇单甲基丙烯酸酯及其混合物。

24. 权利要求 1 的水凝胶, 所述水凝胶还包含至少一种相容性组分。

25. 权利要求 24 的水凝胶, 其中所述相容性组分选自含羟基的单体和大分子单体。

26. 权利要求 24 的水凝胶, 其中所述相容性组分选自甲基丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯、2-羟乙基甲基丙烯酰胺、2-羟乙基丙

烯酰胺、N-2-羟乙基氨基甲酸乙烯酯、碳酸 2-羟乙酯乙烯酯、甲基丙烯酸 2-羟丙酯、甲基丙烯酸羟己酯、甲基丙烯酸羟辛酯和包含聚硅氧烷或硅氧烷基团的羟基官能的单体及其混合物。

27. 权利要求 24 的水凝胶, 其中所述相容性组分选自甲基丙烯酸 2-羟乙酯、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲基硅烷、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷、双-3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基聚二甲基硅氧烷、3-甲基丙烯酰氧基-2-(2-羟基乙氧基)丙氧基)丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲基硅烷、N-2-甲基丙烯酰氧基乙基-O-(甲基-双-三甲基甲硅烷氧基-3-丙基)甲硅烷基氨基甲酸酯和 N,N,N',N'-四(3-甲基丙烯酰氧基-2-羟丙基)- α,ω -双-3-氨基丙基-聚二甲基硅氧烷及其混合物。

28. 权利要求 24 的水凝胶, 其中所述相容性组分选自甲基丙烯酸 2-羟乙酯、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲基硅烷)、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷及其混合物。

29. 权利要求 24 的水凝胶, 其中所述相容性组分存在的量为所述活性组分总重量的 5-90 重量%。

30. 权利要求 24 的水凝胶, 其中所述相容性组分存在的量为所述活性组分总重量的 10-80 重量%。

31. 权利要求 24 的水凝胶, 其中所述相容性组分存在的量为所述活性组分总重量的 20-50 重量%。

32. 权利要求 9 的水凝胶, 其中 R^a 和 R^b 中的碳原子数加在一起为 6 或更少。

33. 权利要求 1 的水凝胶, 其中所述活性亲水性聚合物内润湿剂包括衍生自包括乙烯基内酰胺单体和羧酸乙烯酯单体的单体的活性高分子量共聚物。

34. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述活性亲水性聚合物内润湿剂的重均分子量为至少 60,000 道尔顿。

35. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述活性亲水性聚合物内润湿剂的重均分子量为 60,000-750,000 道尔顿。

36. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述活性亲水性聚合物内润湿剂的重均分子量为 180,000-500,000 道尔顿。

37. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述乙烯基内酰胺单体选自 N-乙烯基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-2-哌啶酮、N-乙烯基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-3-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-3-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-4-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-4-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-5-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-5-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-5,5-二甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-3,3,5-三甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-5-甲基-5-乙基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-3,4,5-三甲基-3-乙基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-6-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-6-乙基-2-哌啶酮、N-乙烯基-3,5-二甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-4,4-二甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-7-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-7-乙基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3,5-二甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-4,6-二甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3,5,7-三甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基马来酰亚胺、乙烯基琥珀酰亚胺及其混合物。

38. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述乙烯基内酰胺单体选自在杂环中包含 4 个碳原子的杂环单体。

39. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述乙烯基内酰胺单体包括 N-乙烯基-2-吡咯烷酮。

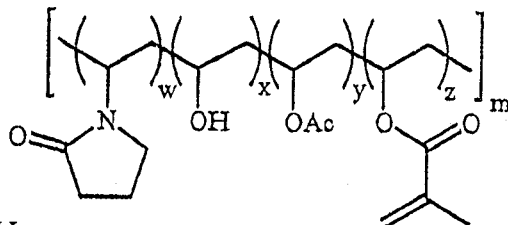
40. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述羧酸乙烯酯单体选自具有 1-10 个碳原子且同时具有乙烯基和羧酸酯官能团的化合物。

41. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述羧酸乙烯酯单体选自庚酸乙烯酯、己酸乙烯酯、戊酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯及其混合物。

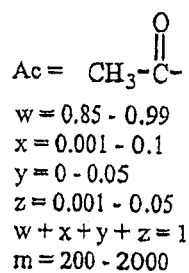
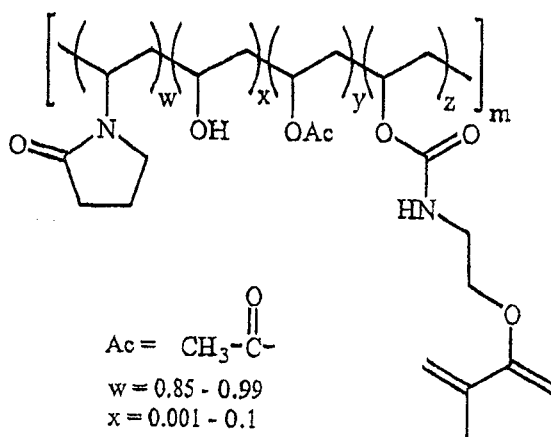
42. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述羧酸乙烯酯单体包括乙酸乙烯酯。

43. 权利要求 33 的水凝胶, 其中所述活性亲水性聚合物内润湿剂选自式 IX、X 的化合物及其混合物,

式 IX



式 X



44. 一种接触透镜, 所述接触透镜由权利要求 1 的水凝胶形成。

包含活性亲水性聚合物内润湿剂的可润湿水凝胶

发明领域

本发明涉及包含至少一种活性亲水性聚合物内润湿剂的聚硅氧烷水凝胶及其制备方法和用途。

发明背景

至少自 1950 年代以来，接触透镜就在商业上用于改善视力。第一个接触透镜由硬质材料制成，使用者对此感到有些不适。现代软接触透镜由较软材料，通常由水凝胶制成。新近已出现由聚硅氧烷水凝胶制成的软接触透镜。聚硅氧烷水凝胶为具有高氧渗透性的水溶胀聚合物网络。但当使用这些透镜时，某些使用者感到不适，过量眼沉积物导致视敏度降低。

已有他人试图通过用亲水性涂料，例如等离子体涂料涂布聚硅氧烷水凝胶接触透镜的表面来缓解该问题。例如公开了通过将等离子体涂料涂覆于透镜表面或使用活性亲水性聚合物处理透镜表面，可制备与眼表面更相容的聚硅氧烷水凝胶透镜。在医学装置表面上或附近的活性官能团与亲水性聚合物上的活性官能团化学相连，从而产生亲水性表面。在一个实例中，使用乙烯基吡咯烷酮-(4-乙烯基环己基-1,2-环氧化物)共聚物涂覆聚硅氧烷底材。但是，表面改性通常为在接触透镜制备中增加的步骤。

已公开包含 10-90%的得自烯属不饱和疏水性单体的重复单元的表面活性大分子单体用于接触透镜应用。使用两步反应形成 PVP-甲基丙烯酸酯。总的方法包括几步合成步骤，因此需要对每一种中间体进行充分纯化。所得到的“表面-活性大分子单体”的 M_n 、 M_w 分子量和多分散性低，其值分别为 4,900、8,900 和 1.8(相对于 PEG 标准

物)。包括相当大量的疏水性单体可防止形成可润湿接触透镜。未报道佩戴超过1小时的透镜润湿性数据。

已公开向包含大分子单体的反应混合物中掺入内亲水性润湿剂。但是，不是所有的含硅氧烷的大分子单体显示与亲水性聚合物相容。还已公开通过将可聚合的表面活性剂加至用于形成制品的单体混合物中，使聚合物制品表面改性。但是，不可能持续改善体内润湿性和减少表面沉积物。

已有将聚(N-乙基-2-吡咯烷酮)(PVP)或聚-2-乙基-2-噁唑啉加入水凝胶组合物，形成显示表面摩擦程度低、低脱水速率和高度防生物沉积物的互穿网络。

以前已表明，在交联的聚硅氧烷水凝胶基体内可包埋高分子量(Mw 大于 300,000)PVP。但是，在有机溶剂萃取纯化过程中，仍观察到高分子量 PVP 有少量损失(小于 10%)。

因此最好找到可掺入透镜制剂、不经表面处理即可改善透镜润湿性的其他的亲水性聚合物。

发明概述

本发明涉及用于生物医学装置的活性亲水性聚合物内润湿剂。

本发明还涉及一种包含至少一种含硅烷氧烷的组分和至少一种活性亲水性聚合物内润湿剂的反应产物的可润湿聚硅氧烷水凝胶。

本发明还涉及包含至少一种氧渗透性组分和足以赋予所述装置润湿性量的活性亲水性聚合物内润湿剂的聚硅氧烷水凝胶接触透镜。

附图说明

图 1 为表示活性和非活性亲水性聚合物内润湿剂%损失的图。

图 2 为表示活性和非活性亲水性聚合物内润湿剂%损失的图。

发明详述

本文使用的“生物学装置”是设计用于哺乳动物组织或液体内或上，优选用于人组织或液体内或上的任何制品。这些装置的实例包括但不限于导管、植入物、斯滕特氏印模(stents)和眼用装置，例如眼内透镜和接触透镜。优选的生物学装置为眼用装置，特别是接触透镜，最特别是由聚硅氧烷水凝胶制成的接触透镜。

本文中使用的术语“透镜”和“眼用装置”是指置于眼中或眼上的装置。这些装置可提供视力校正、创伤护理、药物释放、诊断功能、美容促进作用或效果或这些性质的组合。术语透镜包括但不限于软接触透镜、硬接触透镜、眼内透镜、覆盖透镜、眼插入物和光学插入物。

本文使用的短语“不经表面处理”表示本发明装置外表面不进行单独处理来改善装置的润湿性。由于本发明可放弃的处理包括等离子体处理、接枝、涂层等。但是，可在本发明的装置上施用提供改善润湿性以外特性的涂料，例如但不限于抗微生物涂料，以及施用着色或其他美容促进涂料。

本文使用的术语“含硅氧烷的相容性组分”是指包含至少一个硅氧烷基团和至少一个羟基的反应组分。此类组分已在美国专利顺序号 10/236,538 和 10/236,762 中公开。

本文使用的“大分子单体”为具有至少一个可聚合的端基且聚合度(DP)为 10-1000 个单体重复单元，相应于数均分子量为约 100-约 100,000 道尔顿的低分子量聚合物。

本文使用的术语“单体”为包含至少一个可聚合的基团，且使用折光指数检测通过凝胶渗透色谱法测定平均分子量约小于 2000 道尔顿的化合物。

本发明的组合物包含、基本由和由至少一种含硅烷氧烷的组分和至少一种活性亲水性聚合物内润湿剂组成。本文使用的“活性亲水性聚合物内润湿剂”是指重均分子量至少为约 2000 道尔顿的物质，其中当所述物质掺入聚硅氧烷水凝胶制剂时，改进固化的聚硅

氧烷水凝胶的润湿性。活性亲水性聚合物内润湿剂可具有宽范围的分子量(重均分子量)。适宜的分子量大于约 5,000 道尔顿,更优选为约 5,000-约 2,000,000 道尔顿。在某些实施方案中,可优选约 5,000-约 180,000 道尔顿的低分子量,最优选为约 5,000-约 150,000 道尔顿,而在其他实施方案中,可使用约 60,000-约 2,000,000 道尔顿的较高的分子量范围,优选为约 100,000-约 1,800,000 道尔顿,更优选为约 180,000-约 1,500,000 道尔顿,最优选为约 180,000-约 1,000,000(均为重均分子量)。

可通过凝胶渗透色谱法(GPC){尺寸排阻色谱法(SEC)},使用六氟异丙醇作为溶剂,且除非另外说明,否则使用聚(2-乙基吡啶)作为校准标准物测定分子量大于约 2000 道尔顿的聚合物的分子量。

本发明的活性亲水性聚合物内润湿剂(“IWA”)包含至少 90%,优选至少约 95%的得自亲水性组分的重复单元。本文使用的亲水性组分为当与少量交联单体聚合时,形成能吸收至少约 5%重量的水,优选大于约 10%重量的水,在某些情况下大于约 20% 的水的聚合物的物质。

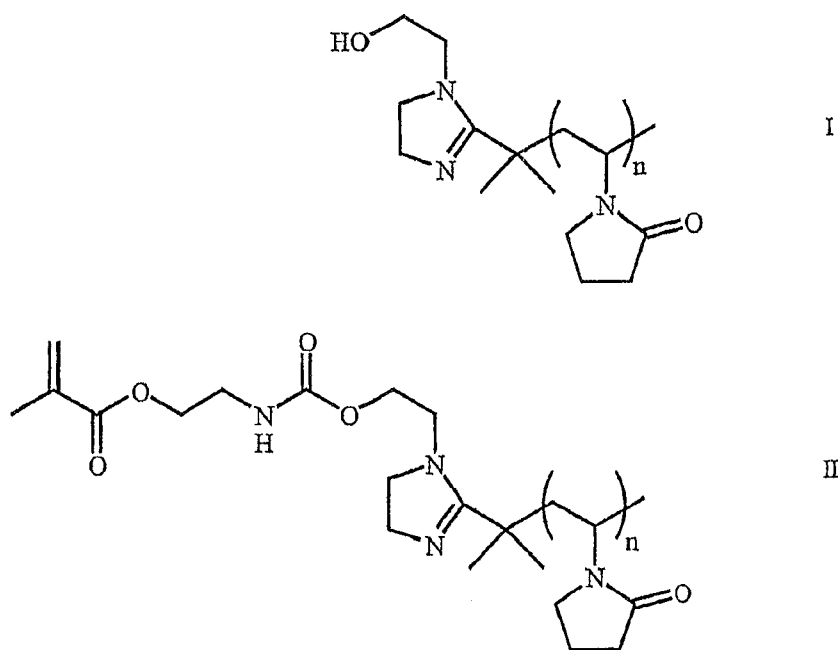
本文使用的“活性”是指可进行阴离子、阳离子或自由基聚合的任何基团。自由基活性基团包括丙烯酸酯、苯乙烯基、乙烯基、乙烯基醚、 C_{1-6} 烷基丙烯酸酯、丙烯酰胺、 C_{1-6} 烷基丙烯酰胺、N-乙烯基内酰胺、N-乙烯基酰胺、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 烯基苯基、 C_{2-12} 烯基萘基或 C_{2-6} 烯基苯基 C_{1-6} 烷基。阳离子活性基团包括乙烯基醚、环氧基团及其混合物。优选的活性基团包括甲基丙烯酸酯、丙烯酰氧基、甲基丙烯酰胺、丙烯酰胺及其混合物。本发明的活性亲水性聚合物 IWA 可具有一种或多种活性基团。在一个实施方案中,活性亲水性聚合物 IWA 在末端具有一个活性基团。

活性亲水性聚合物内润湿剂在这些装置的配方中存在的量足以提供不经表面改性在使用过程中保持基本不含表面淀积物的接触透镜。通常使用的时间为至少约 8 小时,优选连续佩戴数天,更优选

佩戴 24 小时或更长的时间而不用除去。基本不含表面沉积物是指当使用裂隙灯观察时，在受试人群中，至少约 80%，优选至少约 90%，更优选约 100%的透镜佩戴者在佩戴过程中出现的沉积物定级为无或轻微。

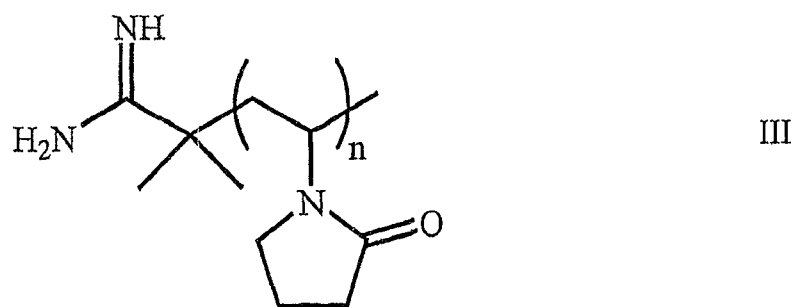
活性亲水性聚合物内润湿剂合适的量占有所有活性组分总重量的约 1-约 15%，更优选为约 3-约 15%，最优选为约 5-约 12%。

活性亲水性聚合物内润湿剂的实例包括但不限于衍生自以下的活性亲水性聚合物：聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺和官能化的聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺，例如将 N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)官能化，做法是引发 DMA 与较少摩尔量的羟基-官能的偶氮引发剂(例如 2,2'-偶氮双{2-[1-(2-羟乙基)-2-咪唑啉-2-基]丙烷}二盐酸盐、2,2'-偶氮双{2-甲基-N-[1,1-双(羟甲基)-2-羟乙基]丙酰胺、2,2'-偶氮双[2-甲基-N-(2-羟乙基)丙酰胺]或 2,2'-偶氮双{2-甲基-N-[2-(1-羟丁基)]丙酰胺}}聚合，随后使所得到的亲水性聚合物的羟基与包含可自由基聚合的化合物的材料(例如但不限于甲基丙烯酸 2-异氰酸基乙酯、甲基丙烯酸酐、3-异丙烯基- α,α -二甲基苄基异氰酸酯或异丁烯酰氯)反应，形成活性亲水性聚合物 IWA。在一个实施方案中，活性亲水性聚合物内润湿剂在聚合物骨架、侧基或二者中包含 N 基团。活性亲水性聚合物 IWA 可包括 DMA、咪唑啉或 N-乙烯基吡咯烷酮，可用作为封端剂的甲基丙烯酸缩水甘油酯处理。可将甲基丙烯酸缩水甘油酯基开环，得到羟基，该羟基可在混合体系中与另一种亲水性预聚物结合，以增加活性亲水性聚合物 IWA 与赋予相容性的任何其他基团的相容性。上述化合物的实例有式 I 的亲水性聚合物和式 II 的活性亲水性聚合物内润湿剂：

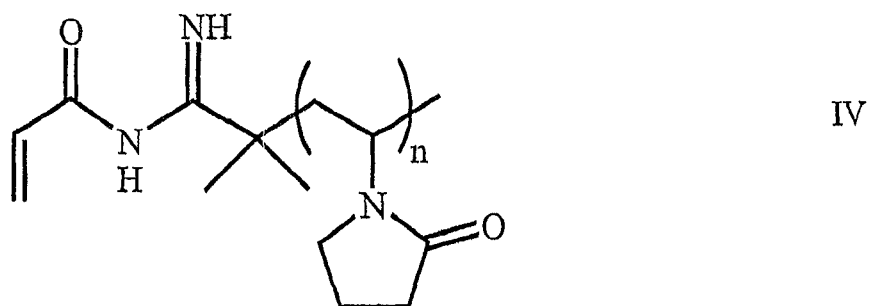


$$n = 25-500$$

在另一个实例中，可通过引发单体(例如 DMA)与较少摩尔量的胺官能的偶氮引发剂(例如 2,2'-偶氮双(2-甲基丙酰胺)二盐酸盐)聚合，随后使所得到的低分子量聚合物的氨基与包含可自由基聚合的材料(例如甲基丙烯酸 2-异氰酸基乙酯、3-异丙烯基- α,α -二甲基苄基异氰酸酯、甲基丙烯酸酐、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰氯或异丁烯酰氯)反应，制备活性亲水性聚合物 IWA。上述化合物的实例有式 III 的低分子量亲水性聚合物和式 IV 的活性亲水性聚合物 IWA:



III



IV

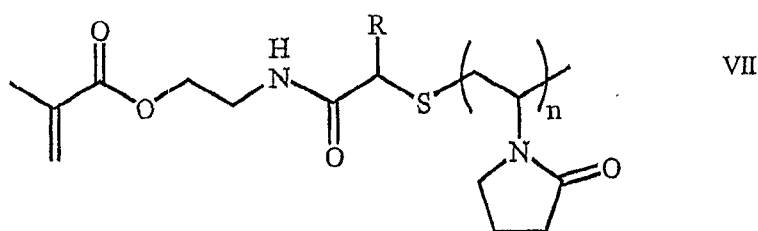
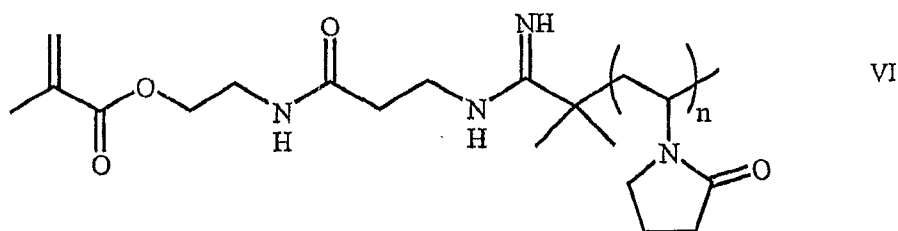
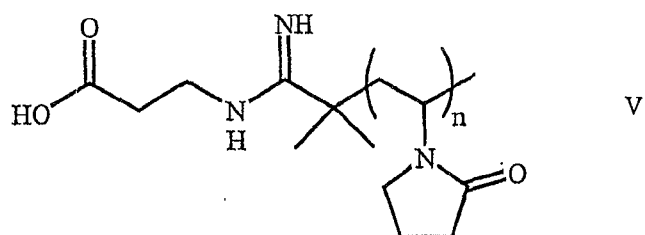
$$n = 25-500$$

在再一个实例中，还可通过引发单体(例如 DMA)与较少摩尔量的羧酸官能的偶氮引发剂(例如四水合 2,2'-偶氮双[N-(2-羧乙基)-2-甲基丙脒(propionamidine)])聚合，随后使所得到的低分子量亲水性聚合物的羧酸基与包含可自由基聚合的材料(例如甲基丙烯酸 2-氨基乙酯或 3-氨基丙基甲基丙烯酰胺)反应，制备活性亲水性聚合物 IWA。

本领域技术人员认识到，低分子量亲水性聚合物与可自由基聚合的化合物之间的不完全反应导致在产物混合物中部分包含起始低分子量亲水性聚合物、活性亲水性聚合物 IWA 和未反应的可自由基聚合的化合物。如果低分子量亲水性聚合物存在于最终的产物混合物中，不必从产物混合物中除去。而是可保留低分子量亲水性聚合物，在接触透镜制剂中用作稀释剂，在纯化透镜的过程中除去。本领域技术人员还认识到，活性亲水性聚合物 IWA 的分子量可根据反应参数(例如引发剂存在的量、反应温度和单体浓度)而变。此外，存

在链转移剂(如巯基乙酸和巯基乳酸)还可用于控制活性亲水性聚合物 IWA 的分子量。

上述化合物的实例有式 V 的低分子量亲水性聚合物和式 VI 和 VII 的活性亲水性聚合物内润湿剂:



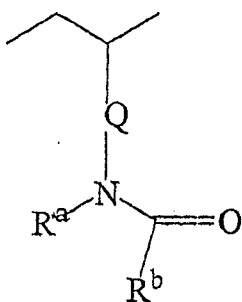
$$n = 25-500, R = H, CH_3$$

一类优选的活性亲水性聚合物 IWA 包括在其骨架中包含环状部分的那些物质, 更优选为环状酰胺或环状酰亚胺。活性亲水性聚合物 IWA 包括但不局限于衍生自以下的大分子单体: 聚-N-乙烯基吡咯烷酮、聚-N-乙烯基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙烯基-4-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙烯基-3-乙基-2-吡咯烷酮和聚-N-乙烯基-4,5-二甲基-2-吡咯烷酮、聚乙烯基咪唑、聚-N,N-二甲基丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚环氧乙

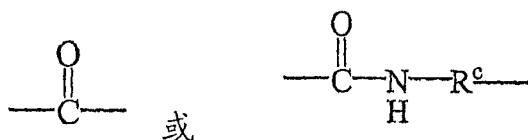
烷、聚-2-(乙基噁唑啉)、肝素多糖、多糖、其混合物和共聚物(包括嵌段或无规、支化、多链、梳形或星形),其中特别优选聚-N-乙烯基吡咯烷酮(PVP)。也可使用共聚物,例如 PVP 的接枝共聚物。还可通过在溶液中使用碱金属和过渡金属硼氢化物(例如硼氢化钠(NaBH_4)、硼氢化锌、三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化双(异丙氧基钛)),随后与合适的可聚合物基团反应,活化这些包含内酰胺的聚合物。

另一类优选的活性亲水性聚合物 IWA 包括包含能与羟基相连的侧位无环酰氨基的活性聚合物和共聚物。

合适的活性亲水性聚合物 IWA 的实例有在其骨架中包含式 VIII 的重复单元的聚合物和共聚物:



其中 Q 为直接键,



其中 R^e 为 C_1 - C_3 烷基;

R^a 选自 H、取代或未取代的直链或支链 C_1 - C_4 烷基,

R^b 选自 H、取代或未取代的直链或支链 C_1 - C_4 烷基、具有最多达 2 个碳的氨基、具有最多达 4 个碳原子的酰氨基和最多达 2 个碳的烷氧基,且其中 R^a 和 R^b 中的碳原子数加在一起为 8, 优选为 6 或更少。本文使用的取代的烷基包括被胺、酰胺、醚或羧基取代的烷基。

在一个优选的实施方案中， R^a 和 R^b 独立选自H和取代或未取代的 C_1 - C_2 烷基，优选未取代的 C_1 - C_2 烷基。

在另一个优选的实施方案中，Q为直接键， R^a 和 R^b 独立选自H、取代或未取代的 C_1 - C_2 烷基。

优选本发明的活性亲水性聚合物IWA包含占大部分的式VIII的重复单元，更优选至少约80%摩尔的式VIII的重复单元。

式VIII的重复单元的具体实例有衍生自以下的重复单元：N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基乙酰胺、N-乙烯基-N-甲基丙酰胺、N-乙烯基-N-甲基-2-甲基丙酰胺、N-乙烯基-2-甲基丙酰胺、N-乙烯基-N,N'-二甲脲和以下的无环聚酰胺：



可由选自以下的单体形成其他重复单元：N-乙烯基酰胺、丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸羟烷基酯、(甲基)丙烯酸烷基酯或其他亲水性单体和硅氧烷取代的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯。可用于形成活性亲水性聚合物IWA的单体的具体实例有N-乙烯基吡咯烷酮、N,N-二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸2-羟乙酯、乙酸乙烯酯、丙烯腈、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸羟丙酯、丙烯酸2-羟乙酯和甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷等及其混合物。优选的其他重复单元单体包括N-乙烯基吡咯烷酮、N,N-二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸2-羟乙酯及其混合物。

在一个实施方案中，活性亲水性聚合物IWA包括聚(N-乙烯基-N-甲基乙酰胺)。

在另一个实施方案中，活性亲水性聚合物IWA包括衍生自包含乙烯基内酰胺单体和羧酸乙烯酯单体的单体的活性高分子量共聚物。优选活性高分子量共聚物的分子量(重均分子量)为至少约60,000

道尔顿,更优选为约 60,000-约 750,000 道尔顿,还更优选为约 100,000-约 600,000 道尔顿,最优选为约 180,000-约 500,000 道尔顿。

在一个实施方案中,这些活性高分子量共聚物可在三步中合成。第一步,使用自由基引发剂,将乙烯基内酰胺单体与羧酸乙烯酯单体共聚,得到高分子量亲水性共聚物。第二步,在适当的反应条件下,将所得到的共聚物的羧酸酯基部分或完全水解,得到“改性的”高分子量共聚物,该共聚物通过聚合物骨架上的羟基能进一步与一种或多种可光聚合的化合物反应。部分水解得到包含乙烯基内酰胺、乙烯醇和羧酸乙烯酯单元的三元共聚物,例如乙烯基吡咯烷酮、乙酸乙烯酯和乙烯醇的三元共聚物。第三步,使用如上定义的活性基团处理改性的高分子量亲水性共聚物,得到活性亲水性聚合物 IWA。

合适的 N-乙烯基内酰胺包括 N-乙烯基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-2-哌啶酮、N-乙烯基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-3-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-3-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-4-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-4-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-5-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-5-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-5,5-二甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-3,3,5-三甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-5-甲基-5-乙基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-3,4,5-三甲基-3-乙基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-6-甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-6-乙基-2-哌啶酮、N-乙烯基-3,5-二甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-4,4-二甲基-2-哌啶酮、N-乙烯基-7-甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-7-乙基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3,5-二甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-4,6-二甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基-3,5,7-三甲基-2-己内酰胺、N-乙烯基马来酰亚胺、乙烯基琥珀酰亚胺、其混合物等。

优选的乙烯基内酰胺包括在杂环中包含 4 个碳原子的杂环单体。非常优选的乙烯基内酰胺为 N-乙烯基-2-吡咯烷酮。

合适的羧酸乙烯酯包括同时具有乙烯基和羧酸酯官能团并优选具有最高达 10 个碳原子的化合物。合适的羧酸乙烯酯的具体实例有庚酸乙烯酯、己酸乙烯酯、戊酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、

乙酸乙烯酯、三氟乙酸乙烯酯、其混合物等。优选的羧酸乙烯酯为乙酸乙烯酯。

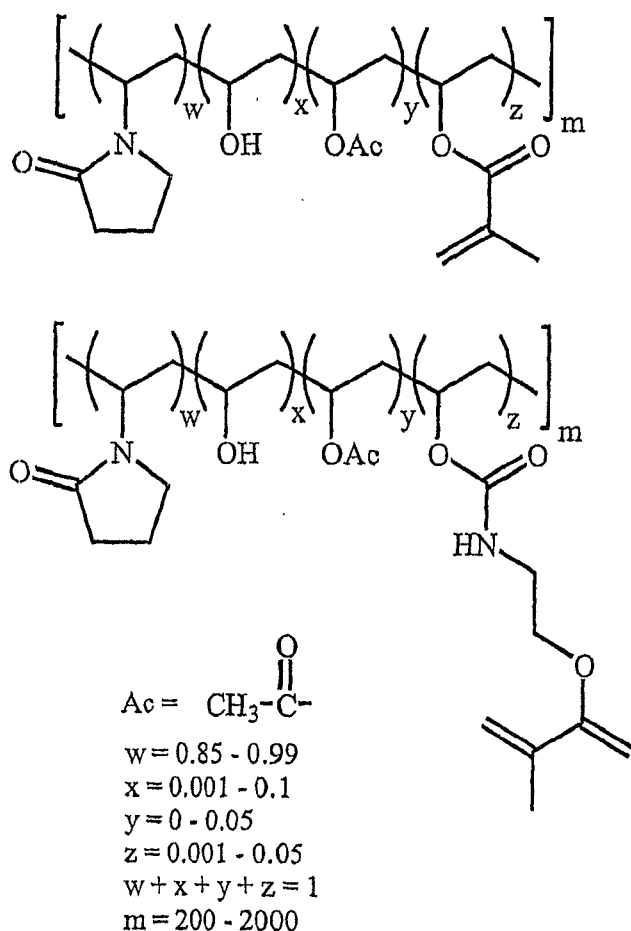
高分子量共聚物还可包含衍生自乙烯醇的重复单元。合适的乙烯醇包括 2-甲基-2-丙烯酸 2-羟乙酯、对羟基苯乙烯、4-乙烯基苄醇、二乙二醇单甲基丙烯酸酯、2-甲基-2-丙烯酸 2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙酯、甲基丙烯酸酯 2,3-二羟基丙酯、2-甲基-2-丙烯酸 2-羟基-1-(羟甲基)乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟丙酯、丁二醇单丙烯酸酯、丁二醇单甲基丙烯酸酯、3-[(4-乙烯基苯基)甲氧基]-1,2-丙二醇、3-(乙烯基苯基)甲氧基-1,2-丙二醇间-和对-异构体的混合物、2-(乙烯基苯基)甲氧基乙酸间-和对-异构体的混合物、木糖醇 1-甲基丙烯酸酯和木糖醇 3-甲基丙烯酸酯、N-2-羟乙基甲基丙烯酰胺、N-2-羟乙基丙烯酰胺。

一类该实施方案的活性亲水性聚合物 IWA 在其聚合物链中包含衍生自以下单体单元的单元(所有的数字前面加上词“约”):

浓度(%摩尔)			
乙烯基内酰胺	乙烯醇	羧酸乙烯酯	活性基团
85-99.9	0.1-15	0-15	0.1-15
85-99	0.1-10	0-10	0.1-10
85-99	0.1-10	0-5	0.1-5

由高分子量共聚物形成的活性亲水性聚合物 IWA 还可由衍生自以下的共聚物形成: 聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺和官能化的聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺、聚羧酸酯, 例如将 N-乙烯基-2-吡咯烷酮(NVP)和乙酸乙烯酯(VA)官能化, 做法是引发 NVP 和 VA 与较少摩尔量的偶氮引发剂聚合, 水解或部分水解羧酸酯基团, 随后使所得到的分子量亲水性共聚物的羟基与包含可自由基聚合基团的材料(例如甲基丙烯酸 2-异氰酸基乙酯、甲基丙烯酸酐、丙烯酰氯或异丁烯酰氯)反应, 形成分子量可光聚合的亲水性共聚

物(HMWPPHC)。合适的偶氮催化剂为本领域已知的,包括 AIBN、2,2'-偶氮双{2-[1-(2-羟乙基)-2-咪唑啉-2-基]丙烷}二盐酸盐、2,2'-偶氮双{2-甲基-N-[1,1-双(羟甲基)-2-羟乙基]丙酰胺}、2,2'-偶氮双[2-甲基-N-(2-羟乙基)丙酰胺]、2,2'-偶氮双{2-甲基-N-[2-(1-羟丁基)]丙酰胺}、2,2'-偶氮双(2-甲基丙酰胺)二盐酸盐或四水合 2,2'-偶氮双[N-(2-羧乙基)-2-甲基丙脒]}。还可使用由甲基丙烯酸缩水甘油酯制备的活性亲水性聚合物 IWA。可使甲基丙烯酸缩水甘油酯环开环,得到二醇,该二醇可与混合体系中的另一种亲水性聚合物结合,以增加活性亲水性聚合物 IWA、相容性组分和赋予相容性的任何其他基团的相容性。上述活性亲水性聚合物 IWA 的实例有式 IX 和 X 的化合物:



活性亲水性聚合物 IWA 的用量可为约 1-约 15%重量，更优选为约 3-约 15%，最优选为约 5-约 12%，均基于所有活性组分的总重量计算。

在某些实施方案中，优选在加工温度下溶于稀释剂的活性亲水性聚合物 IWA。由于简单和成本低，可优选使用水或水溶性稀释剂的制造方法。在这些实施方案中，优选在加工温度下水溶性的活性亲水性聚合物 IWA。

除了活性亲水性聚合物 IWA 以外，本发明的水凝胶还包含一种或多种含硅烷氧烷的组分和任选的一种或多种亲水性组分。用于制备本发明的聚合物的含硅烷氧烷的组分和亲水性组分可为现有技术用于制备聚硅烷氧烷水凝胶的任何已知的组分。术语含硅烷氧烷的组分和亲水性组分互不排斥，因为含硅烷氧烷的组分可在一定程度上亲水，亲水性组分可包含一些硅烷氧烷，因为含硅烷氧烷的组分可具有亲水性基团，而亲水性组分可具有硅烷氧烷基团。

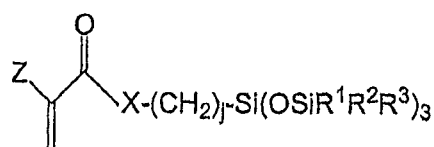
另外，一种或多种含硅烷氧烷的组分和一种或多种亲水性组分可在聚合反应之前反应形成预聚物，随后在稀释剂存在下，使该预聚物聚合形成本发明的聚合物。当使用预聚物或大分子单体时，优选在稀释剂存在下，使至少一种含硅烷氧烷的单体和至少一种亲水性单体聚合，其中含硅烷氧烷的单体不同于亲水性单体。本文中使用的术语“单体”指可被聚合的低分子量化合物(即通常数均分子量小于 700)。因此，术语“含硅烷氧烷的组分”和“亲水性组分”可理解为包括单体、大分子单体和预聚物。

含硅烷氧烷的组分为在单体、大分子单体或预聚物中包含至少一个[-Si-O-Si]基团的组分。优选存在于含硅烷氧烷的组分中的 Si 和连接的 O 的量大于含硅烷氧烷的组分的总分子量的 20%重量，更优选大于 30%重量。优选可用的含硅烷氧烷的组分包含可聚合的官能团，例如丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N-乙烯基内酰胺、N-乙烯基酰胺和苯乙烯基官能团。用于本发明的含

硅烷氧烷的组分的实例可在美国专利 3,808,178、4,120,570、4,136,250、4,153,641、4,740,533、5,034,461 和 5,070,215 和 EP080539 中找到。在此引用的所有专利通过全文引用结合到本文中来。这些参考文献公开许多烯属含硅氧烷组分的实例。

合适的含硅氧烷的单体的其他实例为下式表示的聚硅氧烷基烷基(甲基)丙烯酸类(polysiloxanylalkyl(meth)acrylic)单体:

式 XI



其中: Z 表示 H 或低级烷基, 优选 H 或甲基; X 表示 O 或 NR⁴; R⁴ 各自独立表示氢或甲基,

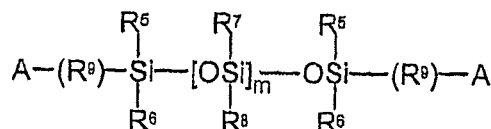
R¹-R³ 各自独立表示低级烷基或苯基, 和

j 为 1 或 3-10。

这些聚硅氧烷基烷基(甲基)丙烯酸类单体的实例有甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷、甲基丙烯酸五甲基二硅氧烷基甲酯和甲基二(三甲基甲硅烷氧基)甲基丙烯酰氧基甲基硅烷。最优选甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷。

一类优选的含硅烷氧烷的组分为式 XII 表示的聚(有机硅氧烷)预聚物:

式 XII



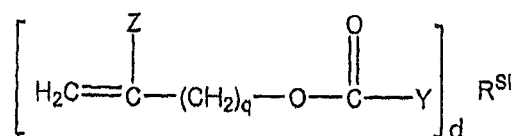
其中 A 各自独立表示活性不饱和基团, 例如丙烯酸或甲基丙烯酸的酯或酰胺或烷基或芳基(条件是至少一个 A 包含能进行自由基聚合的活性不饱和基团); R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 各自独立选自具有 1-18 个碳原子(碳原子之间可具有醚键)的一价烃基或卤素取代的一价烃基;

R^9 表示具有 1-22 个碳原子的二价烃基, 和

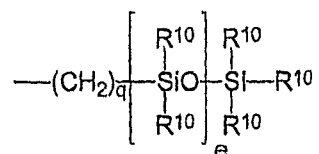
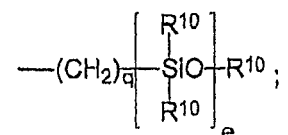
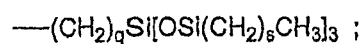
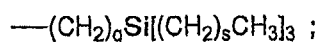
m 为 0 或大于或等于 1 的整数, 优选为 5-400, 更优选为 10-300。一个具体的实例为 α,ω -双甲基丙烯酰氧基丙基聚二甲基硅氧烷。另一个优选的实例为 mPDMS(单甲基丙烯酰氧基丙基封端的单正丁基封端的聚二甲基硅氧烷)。

另一类可用的含硅烷氧烷的组分包括下式的含硅氧烷的碳酸乙烯酯或氨基甲酸乙烯酯单体:

式 XIII

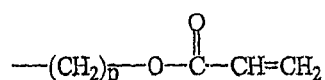


其中: Y 表示 O、S 或 NH; R^{Si} 表示含硅氧烷的有机基团; R 表示氢或低级烷基, 优选 H 或甲基; d 为 1、2、3 或 4, q 为 0 或 1。合适的含硅氧烷的有机基团 R^{Si} 包括以下基团:



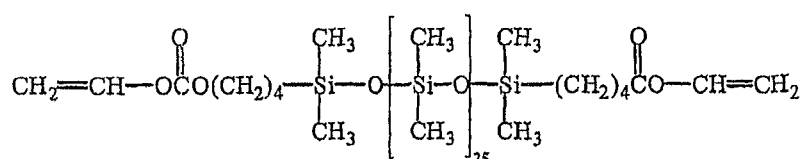
其中:

R^{10} 表示



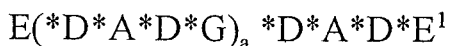
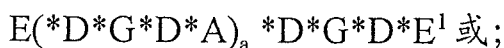
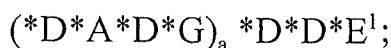
其中 p 为 1-6; 或具有 1-6 个碳原子的烷基或氟代烷基; e 为 1-200; q 为 1、2、3 或 4; 且 s 为 0、1、2、3、4 或 5。

含硅氧烷的碳酸乙烯酯或氨基甲酸乙烯酯单体具体包括：1,3-双[4-(乙烯氧基羰基氧基)丁-1-基]四甲基-二硅氧烷；3-(乙烯氧基羰基硫基)丙基-[三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷]；3-[三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基]丙基氨基甲酸烯丙酯(3-[tris(trimethylsiloxy)silyl] propyl allyl carbamate)；3-[三(三甲基甲硅烷氧基)甲硅烷基]丙基氨基甲酸乙烯酯(3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl vinyl carbamate)；碳酸三甲基甲硅烷基乙酯乙烯酯；碳酸三甲基甲硅烷基甲酯乙烯酯，和



另一类含硅烷氧烷的组分包括下式的化合物：

式 XIV-XV



其中：

D 表示具有 6-30 个碳原子的烷基二基、烷基环烷基二基、环烷基二基、芳基二基或烷基芳基二基，

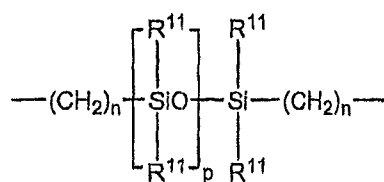
G 表示具有 1-40 个碳原子的烷基二基、环烷基二基、烷基环烷基二基、芳基二基或烷基芳基二基，它们在主链中可包含醚、硫或胺键；

*表示尿烷或脲基键；

a 为至少 1；

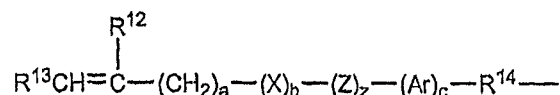
A 表示下式的二价聚合物基团：

式 XVI



R^{11} 独立表示具有 1-10 个碳原子的烷基或氟代烷基，它们在碳原子间可包含醚键； r 至少为 1，且 p 为分子量 400-10,000 的部分； E 和 E' 各自独立表示下式表示的可聚合的不饱和有机基团：

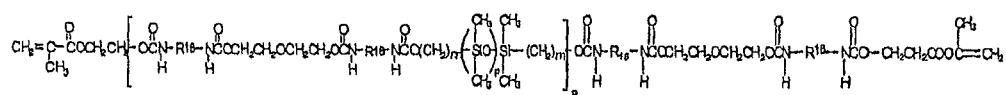
式 XVII



其中： R^{12} 为氢或甲基； R^{13} 为氢、具有 1-6 个碳原子的烷基或 CO-Y-R^{15} 基团，其中 Y 为 -O- 、 Y-S- 或 -NH- ； R^{14} 为具有 1-12 个碳原子的二价基团； X 表示 -CO- 或 -OCO- ； Z 表示 -O- 或 -NH- ； Ar 表示具有 6-30 个碳原子的芳族基团； a 为 0-6； b 为 0 或 1； e 为 0 或 1 和 c 为 0 或 1。

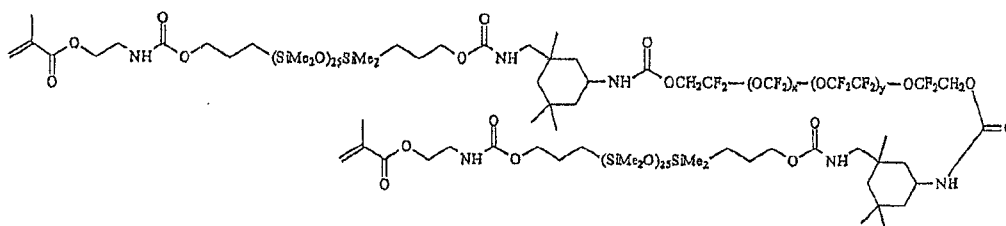
优选的含硅烷氧烷的组分用下式表示：

式 XVIII



其中 R^{16} 为除去异氰酸基后的二异氰酸酯的二基，例如异佛尔酮二异氰酸酯的二基。另一种优选的含硅氧烷的大分子单体为通过氟醚、羟基封端的聚二甲基硅氧烷、异佛尔酮二异氰酸酯和甲基丙烯酸异氰酸基乙酯反应形成的式 X 的化合物(其中 $x+y$ 为 10-30 的数)。

式 XIX



适用于本发明的其他含硅烷氧烷的组分包括在 WO 96/31792 中所述的那些，例如包含聚硅氧烷、聚亚烷基醚、二异氰酸酯、聚氟代烃、聚氟代醚和多糖基团的大分子单体。美国专利 5,321,108、5,387,662 和 5,539,016 描述了具有极性氟化接枝基团或侧基的聚硅氧烷，该接枝基团或侧基具有与末端二氟代碳原子连接的氢原子。在本发明中此类聚硅氧烷也可作为硅氧烷单体使用。

水凝胶还可包含亲水性组分，例如当与剩余的(remaining)活性组分组合时能够为所得到的透镜提供至少约 20%，优选至少约 25% 的含水量的那些组分。当存在亲水性组分时，合适的亲水性组分可存在的量最高达所有活性组分重量的约 60%，优选为约 10-约 60%，更优选为约 15-约 50%，还更优选为约 20-约 40%。可用于制备本发明的聚合物的亲水性单体具有至少一个可聚合的双键和至少一种亲水性官能团。具有可聚合的双键的官能团的实例有丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰氨基、甲基丙烯酰氨基、富马酸、马来酸、苯乙烯基、异丙烯基苯基、O-乙烯基碳酸酯、O-乙烯基氨基甲酸酯、烯丙基、O-乙烯基乙酰基和 N-乙烯基内酰胺和 N-乙烯基酰氨基双键。此类亲水性单体本身可用作交联剂。”丙烯酸型”或“含丙烯酸的”单体为包含丙烯酸型基团(CR'H = CRCOX)的那些单体，其中 R 为 H 或 CH₃，R'为 H、烷基或羰基，且 X 为 O 或 N，还已知它们容易聚合，例如 N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、丙烯酸 2-羟乙酯、甘油甲基丙烯酸酯、2-羟乙基甲基丙烯酰胺、聚乙二醇单甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸、丙烯酸及其混合物。

可掺入本发明的水凝胶的含乙烯基的亲水性单体包括各种单

体, 例如 N-乙烯基内酰胺(例如 N-乙烯基吡咯烷酮(NVP))、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基甲酰胺、N-乙烯基甲酰胺、N-2-羟乙基氨基甲酸乙烯酯、N-羧基-β-丙氨酸 N-乙烯基酯, 优选 NVP。

可用于本发明的其他亲水性单体包括具有一个或多个被含可聚合的双键的官能团置换的末端羟基的聚氧乙烯多元醇。其实例有具有一个或多个被含可聚合的双键的官能团置换的末端羟基的聚乙二醇。其实例有与一个或多个摩尔当量的封端基团例如甲基丙烯酸异氰酸基乙酯(“IEM”)、甲基丙烯酸酐、异丁烯酰氯、乙烯基苯甲酰氯等反应的聚乙二醇, 产生具有一个或多个末端可聚合烯基的聚乙烯多元醇, 该烯基通过连接部分(例如氨基甲酸酯或酯基)与聚乙烯多元醇结合。

其他实例还有在美国专利 5,070,215 中公开的亲水性碳酸乙烯酯或氨基甲酸乙烯酯单体和在美国专利 4,910,277 中公开的亲水性噁唑酮单体。其他合适的亲水性单体对本领域技术人员而言是显而易见的。

更优选的可掺入本发明的聚合物的亲水性单体包括各种亲水性单体, 例如 N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、丙烯酸 2-羟乙酯、甘油甲基丙烯酸酯、2-羟乙基甲基丙烯酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)和聚乙二醇单甲基丙烯酸酯。

最优的亲水性单体包括 DMA、NVP 及其混合物。

当本发明的活性亲水性聚合物 IWA 掺入聚硅氧烷水凝胶制剂时, 可希望包括至少一种含羟基的组分, 该组分能帮助本发明的活性亲水性聚合物 IWA 与含硅烷氧烷的组分相容。可用于制备本发明的聚合物的含羟基的组分具有至少一个可聚合的双键和至少一种亲水性官能团。可聚合的双键的实例有丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰氨基、甲基丙烯酰氨基、富马酸、马来酸、苯乙烯基、异丙烯基苯基、O-乙烯基碳酸酯、O-乙烯基氨基甲酸酯、烯丙基、O-乙烯基乙

酰基和 N-乙烯基内酰胺和 N-乙烯基酰氨基双键。含羟基的组分还可用作交联剂。此外，含羟基组分包含羟基。该羟基可为伯、仲或叔醇基团，可位于烷基或芳基上。可使用的含羟基的单体的实例包括但不局限于甲基丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯、2-羟基甲基丙烯酸酰胺、2-羟基乙基丙烯酸酰胺、N-2-羟基乙基氨基甲酸乙烯酯、碳酸 2-羟乙酯乙烯酯、甲基丙烯酸 2-羟丙酯、甲基丙烯酸羟己酯、甲基丙烯酸羟辛酯和在美国专利 5,006,622、5,070,215、5,256,751 和 5,311,223 中所公开的其他羟基官能的单体。优选的含羟基的单体包括甲基丙烯酸 2-羟乙酯以及包括聚硅氧烷(silicone)或硅氧烷(siloxane)官能团的羟基官能的单体，例如在 WO03/022321 中公开的羟基官能的含硅氧烷的单体，相容性组分包含至少一个活性氢和至少一种如 WO03/022322 中所公开的硅氧烷基团，这些专利所公开的内容通过引用结合到本文中。具体实例包括 2-丙烯酸 2-甲基-2-羟基-3-[3-[1,3,3,3-四甲基-1-[三甲基甲硅烷基]氧基]二硅氧烷基]丙氧基]丙酯(还可称为(3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲基硅烷)、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷、双-3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基丙基聚二甲基硅氧烷、3-甲基丙烯酰氧基-2-(2-羟基乙氧基)丙氧基)丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲基硅烷、N-2-甲基丙烯酰氧基乙基-O-(甲基-双-三甲基甲硅烷氧基-3-丙基)甲硅烷基氨基甲酸酯和 N,N,N',N'-四(3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙基)- α,ω -双-3-氨基丙基-聚二甲基硅氧烷及其混合物。优选甲基丙烯酸 2-羟乙酯、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲基硅烷)、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷及其混合物。

当使用相容性组分时，聚合物制剂中相容性组分的有效量为约 5%(%重量，以活性组分的总重量计)至约 90%，优选为约 10%-约 80%，最优选为约 20%-约 50%。

或者活性亲水性聚合物 IWA 可包括在亲水性水凝胶中。通常这

些水凝胶由上述列举的亲水性单体制备。市售的水凝胶制剂包括但不限于依他菲康(etafilcon)、polymacon、维菲康、genfilcon A 和 lenefilcon A。

通常将活性组分在稀释剂中混合形成反应混合物。合适的稀释剂为本领域已知的。

用于聚硅氧烷水凝胶反应混合物的合适的稀释剂种类包括醚、酯、烷烃、烷基卤化物、硅烷、酰胺、醇及其组合。酰胺和醇为优选的稀释剂,其中醇具有 2-20 个碳原子,酰胺由伯胺衍生并具有 10-20 个碳原子,羧酸具有 8-20 个碳原子。在某些实施方案中,优选伯醇和叔醇。优选的种类包括具有 5-20 个碳的醇和具有 10-20 个碳原子的羧酸。

可使用的具体的稀释剂包括 1-乙氧基-2-异丙醇、二异丙基氨基乙醇、异丙醇、3,7-二甲基-3-辛醇、1-癸醇、1-十二烷醇、1-辛醇、1-戊醇、2-戊醇、1-己醇、2-己醇、2-辛醇、3-甲基-3-戊醇、叔戊醇、叔丁醇、2-丁醇、1-丁醇、2-甲基-2-戊醇、2-丙醇、1-丙醇、乙醇、2-乙基-1-丁醇、SIGMA 乙酸酯、1-叔丁氧基-异丙醇、3,3-二甲基-2-丁醇、叔丁氧基乙醇、2-辛基-1-十二烷醇、癸酸、辛酸、十二烷酸、2-(二异丙基氨基)乙醇、其混合物等。

优选的稀释剂包括 3,7-二甲基-3-辛醇、1-十二烷醇、1-癸醇、1-辛醇、1-戊醇、1-己醇、2-己醇、2-辛醇、3-甲基-3-戊醇、2-戊醇、叔戊醇、叔丁醇、2-丁醇、1-丁醇、2-甲基-2-戊醇、2-乙基-1-丁醇、乙醇、3,3-二甲基-2-丁醇、2-辛基-1-十二烷醇、癸酸、辛酸、十二烷酸、其混合物等。

更优选的稀释剂包括 3,7-二甲基-3-辛醇、1-十二烷醇、1-癸醇、1-辛醇、1-戊醇、1-己醇、2-己醇、2-辛醇、1-十二烷醇、3-甲基-3-戊醇、1-戊醇、2-戊醇、叔戊醇、叔丁醇、2-丁醇、1-丁醇、2-甲基-2-戊醇、2-乙基-1-丁醇、3,3-二甲基-2-丁醇、2-辛基-1-十二烷醇、其混合物等。

用于不含硅氧烷的反应混合物的合适的稀释剂包括甘油、乙二醇、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、聚乙二醇、聚丙二醇、例如在US 4,018,853、US 4,680,336和US 5,039,459中公开的低分子量PVP，包括但不限于二元醇的硼酸酯；其组合等。

可使用多种稀释剂的混合物。稀释剂的用量可最高达反应混合物中所有组分总重量的约50%。更优选稀释剂的用量小于反应混合物中所有组分总重量的约45%，更优选为约15-约40%。

在另一个实施方案中，稀释剂包含不含可光聚合的活性基团的低分子量亲水性聚合物。稀释剂还可包含其他组分，例如脱模剂。合适的脱模剂为水溶性的，有助于透镜脱模(deblock)。

通常需要将一种或多种还称为交联单体的交联剂加入反应混合物中，例如乙二醇二甲基丙烯酸酯(“EGDMA”)、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯(“TMPTMA”)、甘油三甲基丙烯酸酯、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯(其中优选聚乙二醇的分子量最高达如约5000)和其他聚丙烯酸酯及聚甲基丙烯酸酯，例如上述包含两个或多个末端甲基丙烯酸酯部分的封端聚氧乙烯多元醇。交联剂常用量为例如约0.000415-约0.0156摩尔/100克反应混合物中的活性组分。(活性组分是反应混合物中除不会成为聚合物结构部分的稀释剂和任何其他加工助剂以外的所有物质)。或者，如果亲水性单体和/或含硅氧烷的单体用作交联剂，向反应混合物中加入交联剂是任选的。可用作交联剂和存在时不需要向反应混合物中加入另外的交联剂的亲水性单体的实例有上述包含两个或多个末端甲基丙烯酸酯部分的聚氧乙烯多元醇。

可用作交联剂和存在时不需要向反应混合物中加入交联单体的含硅氧烷的单体的实例包括 α,ω -双甲基丙烯酰氧基丙基聚二甲基硅氧烷。

反应混合物可包含其他组分，例如但不局限于 UV 吸收剂、药物、抗微生物化合物、活性调色剂、颜料、共聚和非聚合染料、脱模剂及其组合。

优选聚合催化剂或引发剂包括在反应混合物内。聚合反应引发剂包括在适度高温下产生自由基的化合物，例如月桂酰过氧化物、过氧化苯甲酰、过碳酸异丙酯、偶氮二异丁腈等；和光敏引发剂体系，例如芳族 α -羟基酮、烷氧基氧基苯偶姻、苯乙酮、酰基氧化膦、二酰基氧化膦和叔胺加二酮、其混合物等。光敏引发剂的示例性的实例有 1-羟基环己基苯基酮、2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙-1-酮、双(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基戊基氧化膦(DMBAPO)、双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(Irgacure 819)、2,4,6-三甲基苄基二苯基氧化膦和 2,4,6-三甲基苯甲酰基二苯基氧化膦、苯偶姻甲酯以及苝醌和 4-(N,N-二甲基氨基)苯甲酸乙酯的组合。市售的可见光敏引发剂体系包括 Irgacure 819、Irgacure 1700、Irgacure 1800、Irgacure 819、Irgacure 1850 (均来自 Ciba Specialty Chemicals)和 Lucirin TPO 引发剂(BASF 有售)。市售的 UV 光敏引发剂包括 Darocur 1173 和 Darocur 2959 (Ciba Specialty Chemicals)。可使用的这些和其他光敏引发剂在 J. V. Crivello & K. Dietliker 的 Photoinitiators for Free Radical Cationic & Anionic Photopolymerization(用于自由基阳离子和阴离子光聚合反应的光引发剂)，第 III 卷，第 2 版；G. Bradley 编辑；John Wiley and Sons；New York；1998 中公开，该文献通过引用结合到本文中。以引发反应混合物的光聚合反应的有效量，例如约 0.1-约 2 份/100 份活性单体(重量)，在反应混合物中使用引发剂。可根据使用的聚合引发剂，用适当选择的热或可见光或紫外线或其他方法引发反应混合物聚合。或者不用光敏引发剂，用例如电子束引发。但是，当使用光敏引发剂时，优选的引发剂为二酰基氧化膦，例如双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(Irgacure 819®)或 1-羟基环己基苯基酮和双(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基戊基氧化膦(DMBAPO)的组合，优选的聚合

引发方法为可见光。最优选双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(Irgacure 819®)。

本发明还包括、由和基本由包含共价结合的活性亲水性聚合物 IWA 的聚硅氧烷水凝胶以及由以下所示配方形成的生物医学装置、眼用装置和接触透镜组成：(所有的数字前面加上词“约”)

%重量			
RHPIWA	OPC	HM	CC
1-15	5-75, 或 5-60, 或 10-50	0-70, 或 5-60, 或 10-50	0-90, 或 10-80, 或 20-50
3-15	5-75, 或 5-60, 或 10-50	0-70, 或 5-60, 或 10-50	0-90, 或 10-80, 或 20-50
5-12	5-75, 或 5-60, 或 10-50	0-70, 或 5-60, 或 10-50	0-90, 或 10-80, 或 20-50

RHPIWA 为活性亲水性聚合物内润湿剂

OPC 为氧渗透性组分

HM 为亲水性单体

CC 为相容性组分

可通过本领域技术人员已知的任何方法，例如振动或搅拌形成本发明的反应混合物，通过已知方法用该反应混合物形成聚合物制品或装置。

例如可通过将活性组分和一种或多种稀释剂与聚合反应引发剂混合，随后通过合适的条件固化形成产物，可随后通过车床加工、切割等成型为适当的形状，从而制备本发明的生物医学装置。或者可将反应混合物置于模具中，随后固化成适当的制品。

已知在制备接触透镜时处理反应混合物的各种方法，包括旋转铸造(spincasting)和静模铸造(static casting)。旋转铸造方法在美国专利 3,408,429 和 3,660,545 中公开，静模铸造方法在美国专利 4,113,224 和 4,197,266 中公开。优选的制备包含本发明的聚合物的接触透镜的

方法为模塑聚硅氧烷水凝胶，该方法经济并保证精确控制水化透镜的最终形状。在该方法中，将反应混合物置于具有最终所需聚硅氧烷水凝胶(即水溶胀的聚合物)形状的模具中，使该反应混合物处于使各单体聚合的条件，从而制备最终所需产品形状的聚合物/稀释剂混合物。随后可将该聚合物/稀释剂混合物用溶剂处理，除去稀释剂，最后用水取代它，得到具有最终尺寸和形状的聚硅氧烷水凝胶，它与最初模塑的聚合物/稀释剂制品的尺寸和形状非常类似。可用该方法形成接触透镜，且在美国专利号 4,495,313、4,680,336、4,889,664 和 5,039,459 中进一步描述，这些专利通过引用结合到本文中。

生物学装置特别是本发明的眼用透镜具有平衡的特性，该平衡特性使它们尤其有效。这些特性包括透明度、含水量、透氧度和接触角。因此，在一个实施方案中，生物学装置为含水量大于约 17%，优选大于约 20%，更优选大于约 25% 的接触透镜。

本文使用的透明度表示基本上不存在可见的浑浊。优选透明透镜的浊度值(haze value)小于约 150%，更优选小于约 100%。

优选合适的透氧度大于约 40barrer，更优选大于约 60barrer。

生物学装置，特别是眼用装置和接触透镜还具有小于约 80°，优选小于约 70°，更优选小于约 65° 的接触角(前进)。在某些优选的实施方案中，本发明的制品具有上述透氧度、含水量和接触角的组合。上述范围的所有组合视为在本发明范围内。

以下非限制性的实例进一步描述本发明。

在 23°C 下，在硼酸缓冲盐溶液中，用 Wilhelmy 天平测量动态接触角或 DCA。按 100 微米/秒的速度，将从透镜中心部分切下的样品条浸入盐水中，同时用 Wilhelmy 微量天平测量透镜表面与硼酸缓冲盐溶液之间的润湿力。使用以下方程：

$$F = 2\gamma p \cos\theta \quad \text{或} \quad \theta = \cos^{-1}(F/2\gamma p)$$

其中 F 为润湿力， γ 为探测液体的表面张力，p 为样品在弯液面的周长， θ 为接触角。通常由动态润湿实验得到两个接触角-前进接

触角和后退接触角。前进接触角由其中将样品浸入探测液体的润湿实验部分得到，这些是本文中记录的值。测量每种组合物的至少 4 个透镜，记录平均值。

含水量测量如下：将待测透镜置于包装溶液(packing solution)，保持 24 小时。用顶端有海棉的药签将 3 个测试透镜中的每个透镜从包装溶液中取出，将透镜放置在已用包装溶液润湿的吸湿擦拭物上。使透镜两面与擦拭物接触。用镊子将测试透镜置于称量盘，称重。再制备两组样品，如上称重。将盘称重 3 次，平均值为湿重。

通过将样品盘置于已经预热至 60℃ 并保持 30 分钟的真空干燥箱中，来测量干重。抽真空，直至达到至少 0.4 英寸汞柱。关闭真空阀和泵，将透镜干燥 4 小时。开启放气阀，使干燥箱达到常压。取出盘，称重。含水量计算如下：

湿重 = 盘加透镜的湿重 - 称盘的重量

干重 = 盘加透镜的干重 - 称盘的重量

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

计算样品中含水量的平均值和标准偏差，并记录。

用配备降至初始标距高度的载荷传感器的恒速移动型拉伸试验机滑动横梁测量模量。合适的试验机包括 Instron 型 1122。将长 0.522 英寸，“耳”宽 0.276 英寸和“颈”宽 0.213 英寸的狗骨(dog-bone)形样品置于夹子内，以 2 英寸/分钟恒速拉伸，直至断裂。测量样品的初始标距长度(L₀)和样品断裂时的长度(L_f)。测量每种组合物的 12 份样品，记录平均值。在应力/应变曲线的初始线性部分测量拉伸模量。

如下测定浊度：在环境温度下，将水化测试透镜置于在平整黑色背景上方的透明 20 × 40 × 10mm 玻璃比色皿中的硼酸缓冲盐溶液中，与透镜比色皿的法线成 66° 角从下方用光学纤维灯(Titan Tool Supply Co.光学纤维灯，带有 0.5 英寸直径光导，功率设置为 4-5.4)照明，用置于高于透镜平台 14mm 处，与透镜比色皿垂直的摄像机(具

有 Navitar TV Zoom 7000 变焦镜头的 DVC 1300C: 19130 RGB 摄像机)捕获上方的透镜图象。通过用 EPIX XCAP V 1.0 软件减去空白比色皿的图象, 来从透镜散射中减去背景散射。通过在透镜中心 10mm 范围积分, 然后与浊度值任意设为 100 的 -1.00 屈光度 CSI Thin Lens® 对比, 定量分析减去散射的光图象, 没有透镜时的浊度值设为 0。分析 5 个透镜, 将结果平均, 得到以标准 CSI 透镜百分比计的浊度值。

通过在 ISO 9913-1: 1996(E) 中概括描述的极谱法, 但进行以下变化来测定透氧度(Dk)。在含 2.1% 氧的环境中进行测量。通过配备设定适当比例(例如 1800 ml/min 氮气和 200 ml/min 空气)氮气和空气输入的测试室, 来创造该环境。用经调节的 P_{O_2} 计算 t/Dk。使用硼酸缓冲盐溶液。用纯潮湿氮气环境来代替使用 MMA 透镜, 测量暗电流。测量前, 透镜不吸湿(blots)。将 4 个透镜堆叠, 而不使用不同厚度的透镜。用弧形传感器代替平传感器。以 barrer 记录得到的 Dk 值。

以下缩写将在实施例中使用, 并具有以下含义。

SIGMA	2-丙烯酸 2-甲基-2-羟基-3-[3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]二硅氧烷基]丙氧基]丙酯
DMA	N,N-二甲基丙烯酰胺
HEMA	甲基丙烯酸 2-羟乙酯
mPDMS	分子量(M_n)为 800-1000 单甲基丙烯酰氧基丙基封端的单正丁基封端的聚二甲基硅氧烷
Norbloc	2-(2'-羟基-5-甲基丙烯酰氧基乙基苯基)-2H-苯并三唑
CGI 1850	1:1(重量)的 1-羟基环己基苯基酮和双(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基戊基氧化磷的共混物
CGI 819	2,4,6-三甲基苄基二苯基氧化磷
LMWHP	包含具有羟基、胺、羧酸或羧酸酯端基的聚(N-乙

	烯基吡咯烷酮)骨架的低分子量亲水性聚合物
HMWHC	包含(N-乙基烯基吡咯烷酮)-(9-乙基烯基吡啶)(97.5/2.5)共聚物的高分子量亲水性共聚物
RHPIWA	包含具有共价结合的可光聚合的端基的聚(N-乙基烯基吡咯烷酮)骨架的活性亲水性聚合物 IWA
IPA	异丙醇
D3O	3,7-二甲基-3-辛醇
TEGDMA	四甘醇二甲基丙烯酸酯
EGDMA	乙二醇二甲基丙烯酸酯
MMA	甲基丙烯酸甲酯
THF	四氢呋喃
二噁烷	1,4-二噁烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMAc	N,N-二甲基乙酰胺
低分子量 PVP	聚(N-乙基烯基吡咯烷酮), Mw 为约 2500

实施例 1

将 9-乙基烯基吡啶(0.79g, 4.1mmol)(Aldrich, Milwaukee, WI)、四水合 2,2'-偶氮双[N-(2-羧乙基)-2-甲基丙脒](0.16g, 0.46mmol)(Wako Chemicals USA, St. Louis, MO)和新蒸馏的 N-乙基烯基-2-吡咯烷酮(NVP)(15.1g, 136mmol)加至配备磁力搅拌器和氮气入口的 250ml 圆底烧瓶中。将甲醇(19.2g)和蒸馏水(23.4g)加至反应混合物中。使用 3 次冷冻-脱气-溶解循环(freeze-pump-thaw cycles)将混合物脱气, 随后升至周围温度。将反应混合物于 60°C 下加热 16 小时, 随后使用丙酮作为溶剂沉淀 3 次, 得到白色聚合物, Mn、Mw 和多分散性值分别为 166,000、420,000 和 2.6。通过凝胶渗透色谱法(GPC)测定分子量, 使用聚(2-乙基烯基吡啶)标准物和六氟异丙醇作为流动相。¹H NMR(D₂O): Δ = 7.0-8.2(bm, 8H, 吡啶芳族 H), 3.4-3.8(bm, 1H, -

CH₂CH-), 2.8-3.3(bm, 2H, -C[O]NCH₂-), 2.0-2.4(bm, 2H, -C[O]CH₂-), 1.8-2.0(bm, 2H, -CH₂CH₂CH₂-), 1.4-1.7(bm, 2H, -CH₂CH-).

实施例 2

将 9-乙烯基吡啶(Aldrich, Milwaukee, WI)(1.9g, 9.6mmol), 四水合 2,2'-偶氮双[N-(2-羧乙基)-2-甲基丙脒](Wako Chemicals USA, St. Louis, MO)(0.56g, 1.4mmol)和新蒸馏的 N-乙烯基-2-吡咯烷酮(NVP)(52.8g, 475mmol)加至配备磁力搅拌器和氮气入口的 1 升圆底烧瓶中。将甲醇(231.4g)加至反应混合物中。使用 3 次冷冻-脱气-溶解循环将混合物脱气, 随后升至周围温度。将反应混合物于 60°C 下加热 4 小时, 随后通过在二异丙基醚中沉淀(3 次)分离, 得到白色聚合物, Mn、Mw 和多分散性值分别为 30,000、110,000 和 3.7, 使用聚(2-乙烯基吡啶)标准物和六氟异丙醇作为流动相。

实施例 3

将得自实施例 2 的聚合物(27.0g, 239mmol)、DMAC(173g)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP, Avocado Research Chemicals, Heysham, England)(1.2g, 9.6mmol)、吡啶(20ml)、甲基丙烯酸酐(Aldrich, Milwaukee, WI)(7.43g, 48.2mmol)和氢醌(50mg, 0.5mmol, Aldrich, Milwaukee, WI)加至配备磁力搅拌器和氮气入口的 500ml 圆底烧瓶中。将反应混合物于 70°C 下加热 6 小时, 随后通过在二异丙基醚中沉淀(3 次)分离, 得到白色固体, Mn、Mw 和多分散性值分别为 33,000、109,000 和 3.3, 使用聚(2-乙烯基吡啶)标准物和六氟异丙醇作为流动相。

实施例 4

将 N-乙烯基吡咯烷酮(50.0g, 450mmol)、2-巯基丙酸(Aldrich, Milwaukee, WI)(0.97g, 9.2mmol)、9-乙烯基吡啶(1.8g, 9.2mmol)和四水合 2,2'-偶氮双[N-(2-羧乙基)-2-甲基丙脒](Wako Chemicals USA,

St. Louis, MO)(0.53g, 1.3mmol)、DMAC(143g)和蒸馏水(40ml)加至配备氮气入口和磁力搅拌器的 500ml 圆底烧瓶中。使用外部 CO₂/丙酮浴冷冻反应混合物, 随后放置在真空中。使用氮气回填(backfill)溶液, 解冻, 随后在真空下再次冷冻, 共 3 次冷冻-脱气-溶解循环。在氮气气氛下将溶液加热至 60°C 下保持小时。将氢醌(50mg, 0.5mmol, Aldrich, Milwaukee, WI)加至反应混合物中, 随后冷却至 5°C。加入 1-羟基苯并三唑(Aldrich, Milwaukee, WI)(3.7g, 28mmol)、甲基丙烯酸 2-氨基乙酯盐酸盐(Aldrich, Milwaukee, WI)(4.6g, 28mmol)和 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)(Aldrich, Milwaukee, WI)(5.3g, 28mmol), 随后将混合物于 5°C 下搅拌 1 小时, 随后在室温下再搅拌 20 小时。用 DMAC(250ml)稀释反应混合物, 随后缓慢倒入 70:30 的叔丁基甲基醚/己烷中, 沉淀出白色固体(90%)。将聚合物溶解于异丙醇中, 再沉淀 2 次。所得到的 PVP 大分子单体的 Mn、Mw 和多分散性值分别为 41,000、155,000 和 3.7。

实施例 5

将 N-乙烯基吡咯烷酮(42.6g, 384mmol)、9-乙烯基咪唑(0.59g, 3.0mmol)、2,2'-偶氮双{2-[1-(2-羟乙基)-2-咪唑啉-2-基]丙烷}二盐酸盐(Wako Chemicals USA, St. Louis, MO)(2.67g, 7.89mmol)和甲醇(160g)加至配备氮气入口和磁力搅拌器的 500ml 圆底烧瓶中。将反应混合物进行 3 次冷冻-脱气-溶解循环, 随后在氮气气氛下加热至 60°C 下保持 6 小时。通过在二异丙基醚中沉淀 3 次分离白色固体状的聚合物(85%), 随后干燥。

将所得到的聚合物(15.8g, 141mmol)溶解于无水 1,4-二噁烷(Aldrich, Milwaukee, WI)(400ml)中。将氢醌(50mg, 0.5mmol)加至反应混合物中, 随后加入甲基丙烯酸 2-异氰酸基乙酯(Aldrich, Milwaukee, WI)(2.2g, 14mmol)和 100 微升 0.33M 的辛酸亚锡(通过将辛酸亚锡(Aldrich, Milwaukee, WI)溶解于无水甲苯中制得)。将

反应混合物加热至 70°C 下保持 8 小时, 随后缓慢倒入二异丙基醚中, 得到白色固体(88%)。将聚合物再次溶解于异丙醇中, 随后再沉淀 2 次。所得到的 PVP 大分子单体的 Mn、Mw 和多分散性值分别为 8,000、46,000 和 6.0。

实施例 6

将 N-乙烯基吡咯烷酮(50.4g, 453mmol)、2-巯基丙酸(Aldrich, Milwaukee, WI)(1.0g, 9.2mmol)、9-乙烯基咔唑(1.78g, 9.4mmol)和 2,2'-偶氮双(2-甲基丙酰胺)二盐酸盐(Wako Chemicals USA, St. Louis, MO)(2.5g, 9.3mmol)、DMAC(150g)和蒸馏水(100ml)加至配备氮气入口和磁力搅拌器的 500ml 圆底烧瓶中。使用外部 CO₂/丙酮浴冷冻反应混合物, 随后放置在真空中。使用氮气回填溶液, 解冻, 随后在真空下再次冷冻, 共 3 次冷冻-脱气-溶解循环。在氮气气氛下将溶液加热至 60°C 下保持 6 小时。将氢醌(50mg, 0.5mmol)加至反应混合物中, 随后冷却至 10°C。加入 1-羟基苯并三唑(3.9g, 30mmol)、甲基丙烯酸 2-氨基乙酯盐酸盐(4.6g, 28mmol)和 EDC(5.7g, 30mmol), 随后将混合物于 5°C 下搅拌 1 小时, 随后在室温下再搅拌 40 小时。用 DMAC(200ml)稀释反应混合物, 随后缓慢倒入 70:30 的叔丁基甲基醚/己烷中, 沉淀出白色固体(84%)。将聚合物溶解于异丙醇中, 再沉淀 2 次。所得到的 PVP 大分子单体的 Mn、Mw 和多分散性值分别为 9,800、44,000 和 4.5。

实施例 7: 形成接触透镜

将表2中所列的各反应组分与稀释剂(叔戊醇)混合在一起, 于 23°C 下搅拌、振动或辊压至少约 3 小时, 直至所有的组分溶解。活性组分以所有活性组分的重量百分比计, 稀释剂和低分子量 PVP 以反应混合物的重量百分比计。

使用 N₂ 吹扫各活性组分约 15 分钟。将约 40-50 微升反应制剂移液

至干净的聚丙烯凹半模中，随后盖上匹配的聚丙烯凸半模。将半模压紧，随后在可见光($0.4\text{mW}/\text{cm}^2$ ，使用Philips TL 20W/03T荧光灯，通过International Light radiometer/photometer测定)存在下，将混合物于 55°C 下固化约30分钟。让模具冷却至室温。除去上半模，使用镊子慢慢移走透镜。将透镜在 90°C 的水中脱模约20分钟，随后放置在包含硼酸盐缓冲包装溶液的管形瓶中。

表 2

组分(%)	实施例					
	7A	7B	7C	7D	7E	7F
SiGMA	30.5	30.5	30.5	30.5	30	30
实施例 1	6.1	0	0	0	0	0
实施例 2	0	6.1	0	0	0	0
实施例 3	0	0	6.1	0	0	0
实施例 4	0	0	0	6.1	0	0
实施例 5	0	0	0	0	6	0
实施例 6	0	0	0	0	0	6
DMA	31.5	31.5	31.5	31.5	31	31
mPDMS	22.3	22.3	22.3	22.3	22	22
HEMA	8.6	8.6	8.6	8.6	8.5	8.5
Norbloc	0	0	0	0	1.5	1.5
CGI 1850	0	0	0	0	0	0
CGI 819	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23
TEGDMA	0	0	0	0	0	0
EGDMA	0.76	0.76	0.76	0.76	0.75	0.75
低分子量 PVP	11	11	11	11	11	11
叔戊醇%	29	29	29	29	29	29

在少量(约1%摩尔)荧光乙烯基单体存在下合成活性亲水性聚合物IWA(RHPIWA)。共价结合的荧光“探针”或荧光基团用于检测制备活性亲水性聚合物IWA的未反应的单体从接触透镜的扩散。荧光探针在RHPIWA中的浓度足够低，使得标记的RHPIWA的物理性能与未标记的RHPIWA的物理性能类似。

首先测试荧光探针和荧光标记的大分子单体，以确定制备透镜

所需的各条件(例如光强度和热)是否影响荧光基团的荧光发射。随后将所得到的荧光标记的大分子单体与活性组分和稀释剂混合,制备接触透镜。使用 Shimadzu RF5301-PC spectrofluorometer(激发 $\lambda = 343\text{nm}$, 发射 $\lambda = 348\text{nm}$, 狭缝宽度 = 3nm), 由萃取介质测定用荧光吡唑基标记的PVP大分子单体的释放。使用PVP大分子单体标准物的标准校准曲线来校准PVP大分子单体从透镜释放的量。使用基于PVP(包含2.5%摩尔的吡唑基)的高分子量亲水性共聚物(HMWHC)作为对照物, 其 M_n 、 M_w 和PD值分别为94,800、511,000和5.4。内润湿剂的分子量(M_n)和萃取50-100小时后的内润湿剂的量示于表3。

表 3

实施例号	7A	7B	7C	7D	7E	7F
M_n	166,000	30,000	33,000	41,000	8,000	9,800
萃取时间(小时)	100	104	96	52	102	99
内润湿剂 $M_w \times 10^{-3}$ (PDI)	420(2.6)	110(3.7)	109(3.3)	155(3.7)	46(6.0)	44(4.5)
润湿剂%释出	12	50	35	5	25	20

实施例 7A-7F 的结果表明, 反应混合物组分及其量可变。所有的透镜浊度低。

实施例 7C-7F 的活性亲水性聚合物内润湿剂的分子量与不含可光聚合的基团的实施例 2 的低分子量亲水性聚合物(用于制剂 7B)的分子量相当, 或比其低。活性亲水性聚合物 IWA(实施例 7C-F)从接触透镜的%释出(5-35%)低于不含可光聚合的基团的聚合物的%释出(实施例 7B, 50%)。实施例 7A 使用非活性高分子量亲水性共聚物。图 1 表示内润湿剂在 IPA 中的%损失与时间的关系。实施例 7D 的活性亲水性聚合物 IWA 损失小于约 5%的 IWA, 而实施例 7A(包含非活性亲水性聚合物 IWA)损失为约 12%的 IWA。基于实施例 4, 使用含有一种或多种可光聚合的端基的低级分子亲水性聚合物 IWA 可达到相当甚至更低的释出。各实施例还表明, 可使用几种合成路线来

合成活性亲水性聚合物 IWA，得到具有不同结构(特别是端基)的活性亲水性聚合物 IWA。

分析得自实施例 7F 的透镜，以测定接触角、含水量和机械性能。结果示于下表 4。

表 4

前进接触角	52°
含水量	45.2%
模量	110psi
断裂拉伸	124%

因此，活性亲水性聚合物 IWA 可制备具有所需性能的接触透镜。

实施例 8

如实施例 3 所述合成活性亲水性聚合物 IWA，不同之处在于不使用 9-乙烯基咔唑，得到白色聚合物，Mn、Mw 和多分散性值分别为 38,000、113,000 和 3.0。

实施例 9

如实施例 4 所述合成活性亲水性聚合物 IWA，不同之处在于不使用 9-乙烯基咔唑，得到白色聚合物，Mn、Mw 和多分散性值分别为 34,500、138,000 和 4.0。

实施例 10

如实施例 5 所述合成活性亲水性聚合物 IWA，不同之处在于不使用 9-乙烯基咔唑，得到白色聚合物，Mn、Mw 和多分散性值分别为 8,500、42,000 和 4.9。

实施例 11

如实施例 6 所述合成活性亲水性聚合物 IWA, 不同之处在于不使用 9-乙烯基咔唑, 得到白色聚合物, Mn、Mw 和多分散性值分别为 10,000、40,000 和 4.0。

实施例 12: 形成接触透镜

如实施例 7 所述制备包含实施例 8-11 的活性亲水性聚合物内润湿剂(无荧光基团)的透镜。固化强度、温度和时间分别保持为 4.0mW/cm²、55°C 和 12 分钟。所有的透镜同样浊度低。

实施例 13

将 NVP(50.5g, 454mmol)、乙酸乙烯酯(6.7g, 78mmol)、9-乙烯基咔唑(1.0g, 5.4mmol)、四水合 2,2'-偶氮双[N-(2-羧乙基)-2-甲基丙脒](0.578g, 1.39mmol)、甲醇(170g)和蒸馏水(27g)加至配备磁力搅拌器和氮气入口的 500ml 圆底烧瓶中。使用 3 次冷冻-脱气-溶解循环将混合物脱气, 随后升至周围温度。将反应混合物于 60°C 下加热 6 小时, 随后通过在二异丙基醚中沉淀(3 次)分离, 得到白色聚合物。将聚合物再次溶解于蒸馏水(1 升)中, 随后加入 NaOH(3.6g, 89mmol)。将反应混合物加热至 70°C 下保持 4 小时, 随后通过旋转蒸发溶剂进行浓缩。用冷丙酮沉淀聚合物, 再次溶解于 2 升蒸馏水中, 使用 3500 分子量截除 Spectra/Por® 渗析膜(购自 VWR), 用水渗析 72 小时, 用异丙醇渗析 48 小时。除去溶剂, 分离聚合物, 得到灰白色固体, Mn、Mw 和多分散性值分别为 49,000、191,000 和 3.9。

实施例 14

将得自实施例 13 的高分子量聚合物产物(21g, 200mmol)、无水三乙胺(11.6g, 115mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(Aldrich, Milwaukee, WI)(6.1g, 50mmol)、氢醌(Aldrich, Milwaukee, WI)(50mg, 0.5mmol)和无水 1,4-二噁烷(300ml)加至配备氮气入口和磁力搅拌器的 500ml 圆底烧瓶中。将异丁烯酰氯(Aldrich, Milwaukee, WI)(6.0g, 57mmol)

滴加至反应混合物中。随后将混合物于 60°C 下加热 4 小时。在 50/50 的叔丁基甲基醚/己烷中沉淀，分离聚合物，得到灰白色固体，Mn、Mw 和多分散性值分别为 54,000、200,000 和 3.7。

实施例 15

将 NVP(50.7g, 457mmol)、乙酸乙烯酯(3.7g, 43mmol)、9-乙烯基咔唑(0.90g, 4.9mmol)、四水合 2,2'-偶氮双[N-(2-羧乙基)-2-甲基丙脒](0.38g, 0.91mmol)、甲醇(75g)和蒸馏水(75g)加至配备磁力搅拌器和氮气入口的 500ml 圆底烧瓶中。使用 3 次冷冻-脱气-溶解循环将混合物脱气，随后升至周围温度。将反应混合物于 60°C 下加热 18 小时，随后在 50/50 的二异丙基醚/己烷中沉淀(3 次)，分离，得到白色聚合物。将聚合物再次溶解于蒸馏水(1 升)中，随后加入 NaOH(1.7g, 43mmol)。将反应混合物加热至 60°C 下 6 小时，随后于 60°C 下旋转蒸发溶剂进行浓缩。用 70/30 的丙酮/己烷沉淀聚合物，再次溶解于 2 升蒸馏水中，使用 3500 分子量截除 Spectra/Por® 渗析膜(购自 VWR)，用水渗析 72 小时，用异丙醇渗析 48 小时。除去溶剂，分离聚合物，得到灰白色固体，Mn、Mw 和多分散性值分别为 86,000、310,000 和 3.6。

实施例 16

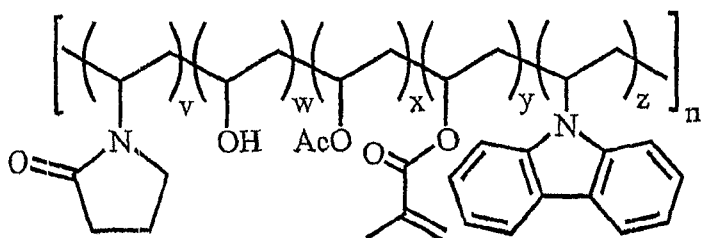
将得自实施例 15 的高分子量聚合物产物(25g, 240mmol)、氢醌(Aldrich, Milwaukee, WI)(50mg, 0.5mmol)、甲基丙烯酸 2-异氰酸基乙酯(Aldrich, Milwaukee, WI)(3.21g, 20.4mmol)和 100ml 0.33M 的辛酸亚锡[通过将辛酸亚锡(Aldrich, Milwaukee, WI)溶解于无水甲苯中制得]和无水 1,4-二噁烷(300ml)加至配备氮气入口和磁力搅拌器的 500ml 圆底烧瓶中。将反应混合物加热至 70°C 下保持 8 小时，随后缓慢倒入二异丙基醚中，得到白色固体(92%)。将聚合物溶解于异丙醇中，再沉淀 2 次，得到灰白色固体，Mn、Mw 和多分散性值

分别为 86,000、320,000 和 3.7。

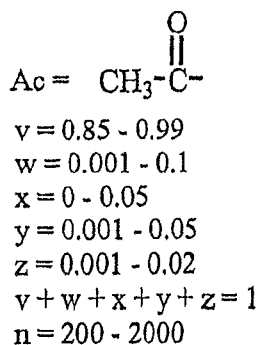
实施例 17

将表3所列的各反应组分与稀释剂(叔戊醇)混合在一起,根据上述实施例7所述的方法加工制备透镜。

在一个实施方案中,在少量(约1%摩尔)荧光乙烯基单体存在下合成活性亲水性聚合物IWA。通用结构示于式XIX,其中9-乙烯基吡啶单元的量0.1-2%摩尔。



VI



如实施例7所述,使用少量共价结合的荧光“探针”或荧光基团检测表3所列的聚合物从接触透镜的扩散。透镜组成、内润湿剂的分子量和萃取50-100小时后的内润湿剂的量示于下表5。

表 5

组分	17A	17B	17C	17D	17E	17F
SiGMA	30.5	30.5	30.5	30.5	30	30
实施例 1	6.1	0	0	0	0	0
实施例 2	0	6.1	0	0	0	0
实施例 13	0	0	6.1	0	0	0
实施例 14	0	0	0	6.1	0	0
实施例 15	0	0	0	0	6.1	0
实施例 16	0	0	0	0	0	6.1
DMA	31.5	31.5	31.5	31.5	31.5	31.5
MPDMS	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3
HEMA	8.6	8.6	8.6	8.6	8.6	8.6
Norbloc	0	0	0	0	0	0
CGI 819	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23
TEGDMA	0	0	0	0	0	0
EGDMA	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76
低分子量 PVP	11	11	11	11	11	11
叔戊醇%	29	29	29	29	29	29
在异丙醇中萃取后 PVP 大分子单体从透镜的%释出						
萃取时间(小时)	100	104	98	96	100	99
IWA						
$M_w \times 10^{-3}$ (PDI)	420(2.6)	110(3.7)	191(3.9)	200(3.7)	310(3.6)	320(3.7)
IWA 释出%重量	12	50	26	0.3	18	0.4

实施例 17A-F 的结果表明, 反应混合物组分及其量可变。所有的透镜浊度低。

如表 5 所示, 在异丙醇中约 100 小时后, 不含活性基团的聚合物(实施例 17C 和 17E)的释出速率比高分子量对照物(实施例 17A)快, 比低分子量对照物(实施例 17B)慢。包含本发明的活性亲水性聚合物 IWA 的实施例 17D 和 17F 的内润湿剂释出轻微。由于在固化和在有机溶剂中萃取后, 反应混合物中各组分的初始重量百分比保持相对恒定, 除以前所述的其他透镜性能以外, 保持内润湿剂还有助于透镜保持润湿性, 因此这点是重要的。

实施例 18

如实施例 13 所述进行合成，但不使用 9-乙烯基咔唑。此外，反应混合物中的甲醇用等重量的蒸馏水代替。聚合物的 M_n 、 M_w 和分散性为 45,000、225,000 和 5.0。

实施例 19

如实施例 14 所述进行合成，但不使用 9-乙烯基咔唑。此外，反应混合物中的甲醇用等重量的蒸馏水代替。聚合物的 M_n 、 M_w 和分散性为 49,000、230,000 和 4.7。

实施例 20

如实施例 17 所述，使用相同量的反应组分，但不加入荧光基团，制备包含实施例 18 的低分子量亲水性聚合物和实施例 19 的活性亲水性聚合物 IWA 的透镜。固化强度、温度和时间同样分别保持为 $4.0\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 55°C 和 12 分钟。所有的透镜浊度低。

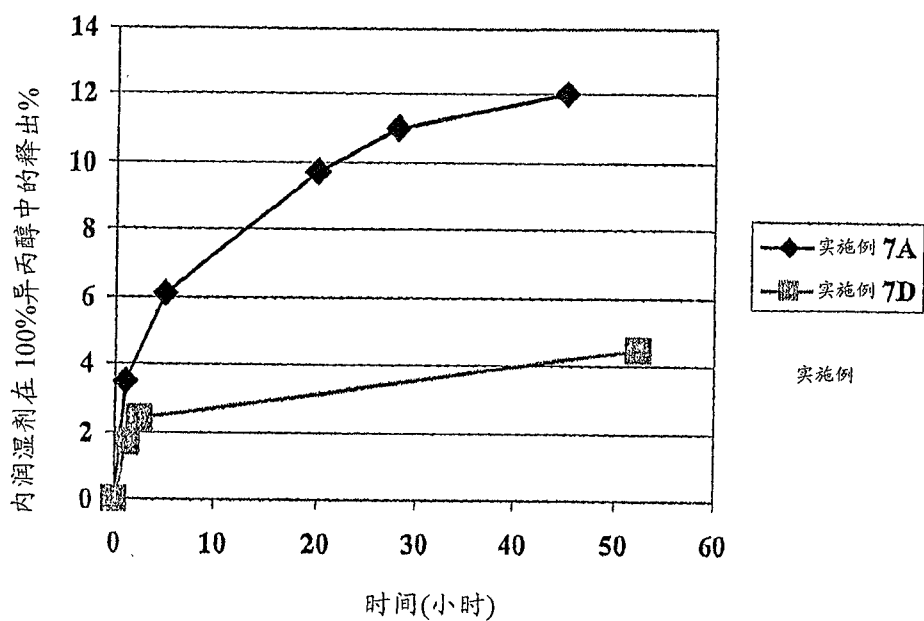


图 1

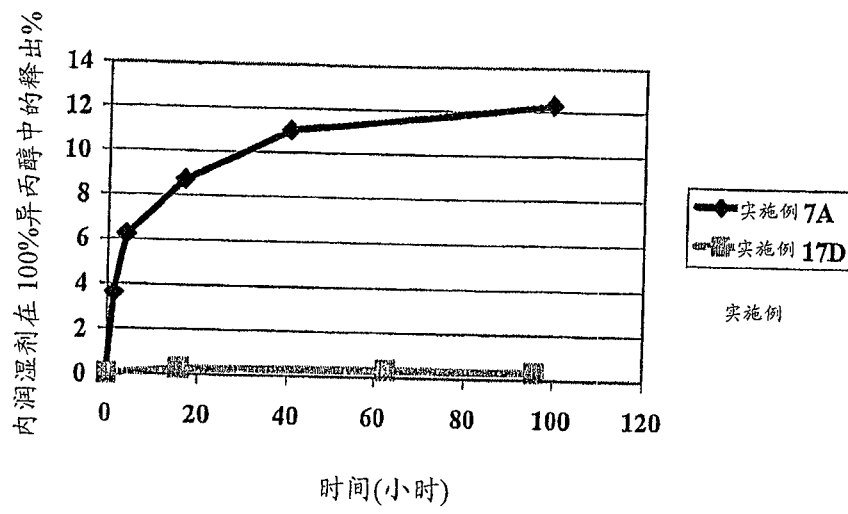


图 2