



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104114611 B

(45)授权公告日 2016.11.16

(21)申请号 201280070472.3

(22)申请日 2012.12.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104114611 A

(43)申请公布日 2014.10.22

(30)优先权数据

61/579693 2011.12.23 US

61/579683 2011.12.23 US

13/720261 2012.12.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.08.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/070895 2012.12.20

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/096597 EN 2013.06.27

(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 A.阿利 D.G.范德拉安 J.D.福德
S.L.乔斯林

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 孔青 梁谋

(51)Int.Cl.

C08G 77/442(2006.01)

C08F 283/12(2006.01)

C08F 290/06(2006.01)

(56)对比文件

CN 101542321 A, 2009.09.23,

审查员 张子平

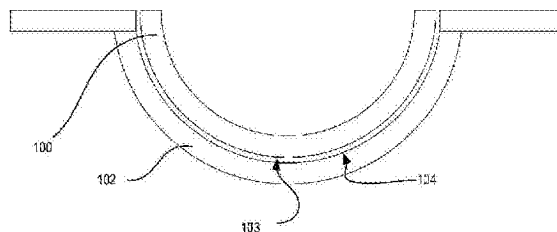
权利要求书6页 说明书59页 附图3页

(54)发明名称

包含N-乙烯基酰胺和(甲基)丙烯酸羟烷基
酯或(甲基)丙烯酰胺的有机硅水凝胶

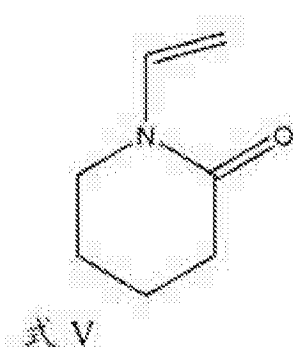
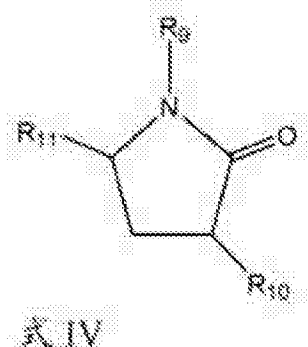
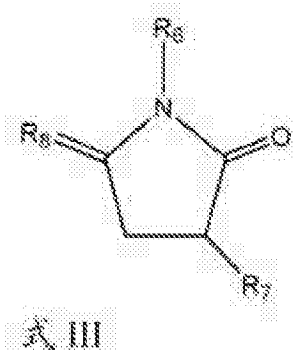
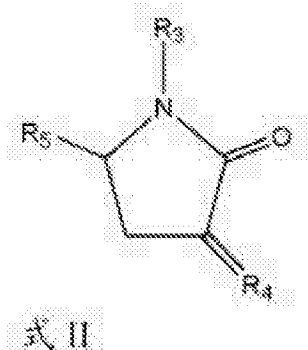
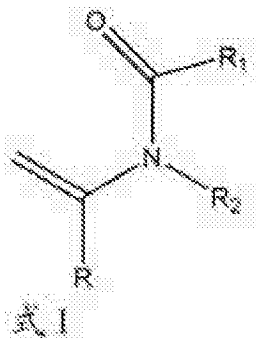
(57)摘要

本发明涉及包含N-乙烯基酰胺和(甲基)丙
烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺的有机硅水凝
胶。



1. 一种由反应混合物形成的有机硅水凝胶, 所述反应混合物包含:

(a) 30至70重量%的至少一种慢反应单体, 其选自式I的N-乙烯基酰胺单体、式II-IV的乙烯基吡咯烷酮、式V的N-乙烯基哌啶酮:



其中R为H或甲基;

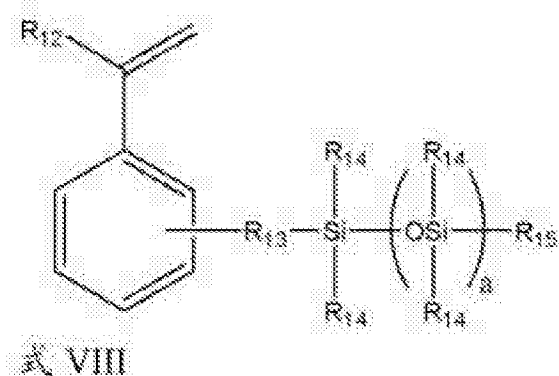
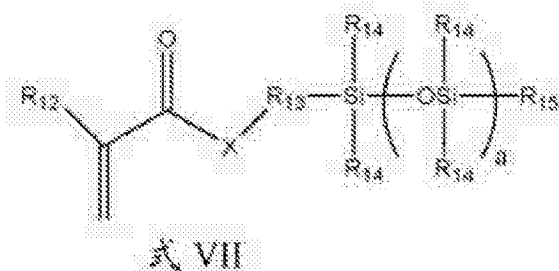
R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₁₀和R₁₁独立地选自H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、C(CH₃)₂;

R₄和R₈独立地选自CH₂、CHCH₃和C(CH₃)₂;

R₅选自H、甲基、乙基; 并且

R₉选自CH=CH₂、CCH₃=CH₂和CH=CHCH₃;

(b) 至少一种式VII的一(甲基)丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷单体或式VIII的苯乙氧基聚二烷基硅氧烷单体:



其中R₁₂为H或甲基；

X为O或NR₁₆；

每个R₁₄独立地为C₁-C₄烷基或苯基，所述C₁-C₄烷基可为氟取代的；

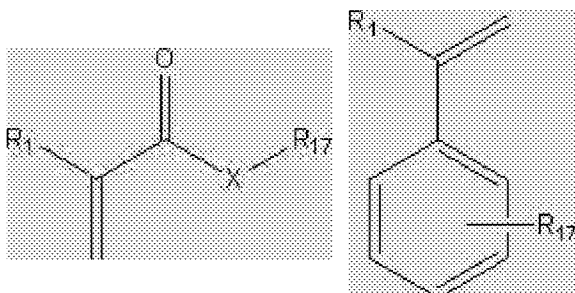
R₁₅为C₁-C₄烷基；

R₁₃为二价烷基基团，所述二价烷基基团还可选自醚基团、羟基基团、氨基甲酸酯基团以及它们的组合的基团官能化；

a为3至50；

R₁₆选自H、C₁-4烷基，所述C₁-4烷基还可被一个或多个羟基基团取代；

(c) 式IX的至少一种(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体或式X的苯乙烯基化合物



式IX

式X

其中R₁为H或甲基，

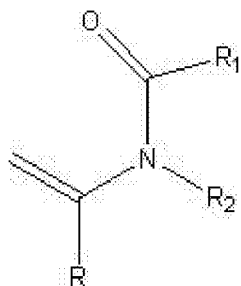
X为O或NR₁₆，R₁₆为H或C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基还可被至少一个OH取代；

R₁₇选自C₂-C₄一或二羟基取代的烷基和具有1-10个重复单元的聚(乙二醇)；其中所述至少一个(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体和所述慢反应单体以形成介于0.15和0.4之间的摩尔比的摩尔百分比存在；和

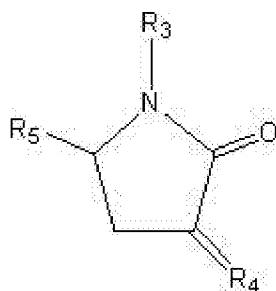
(d) 至少一种交联性单体。

2. 一种由反应混合物形成的有机硅水凝胶, 所述反应混合物包含:

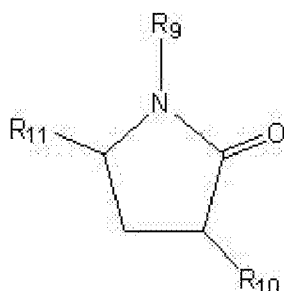
(a) 39至70重量%的至少一种慢反应单体, 其选自式I的N-乙烯基酰胺单体、式II或式IV的乙烯基吡咯烷酮:



式I



式II



式IV

其中R为H或甲基;

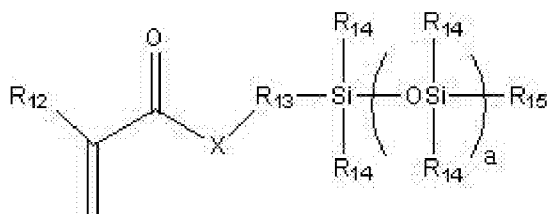
R₁、R₂、R₃、R₁₀和R₁₁独立地选自H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、C(CH₃)₂;

R₄选自CH₂、CHCH₃和C(CH₃)₂;

R₅选自H、甲基、乙基; 并且

R₉选自CH=CH₂、CCH₃=CH₂和CH=CHCH₃;

(b) 至少一种式VII的一(甲基)丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷单体:



式VII

其中R₁₂为H或甲基;

X为O或NR₁₆;

每个R₁₄独立地为C₁-C₄烷基或苯基, 所述C₁-C₄烷基可为氟取代的;

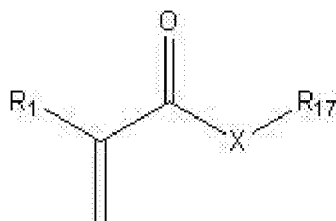
R₁₅为C₁-C₄烷基；

R₁₃为二价烷基基团，所述二价烷基基团还可选自醚基团、羟基基团、氨基甲酸酯基团以及它们的组合的基团官能化；

a为3至50；

R₁₆选自H、C₁-4烷基，所述C₁-4烷基还可被一个或多个羟基基团取代；

(c) 至少一种式IX的(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体



式IX

其中R₁为H或甲基，

X为O或NR₁₆，R₁₆为H或C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基还可被至少一个OH取代；

R₁₇选自C₂-C₄一或二羟基取代的烷基和具有1-10个重复单元的聚(乙二醇)；其中所述至少一个(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体和所述慢反应单体以形成介于0.15和0.4之间的摩尔比的摩尔百分比存在；和

(d) 至少一种交联性单体。

3. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中每个R₃独立地选自乙基和甲基基团。

4. 根据权利要求3所述的有机硅水凝胶，其中所有的R₃为甲基。

5. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中R₁₃选自C₁-C₆亚烷基基团，所述基团可被醚、羟基以及它们的组合取代。

6. 根据权利要求5所述的有机硅水凝胶，其中R₁₃选自C₁或C₃-C₆亚烷基基团，所述基团可被醚、羟基以及它们的组合取代。

7. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中R₁₆为H或甲基。

8. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中R₁₂和每个R₁₄为甲基。

9. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中至少一个R₁₄为3,3,3-三氟丙基。

10. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中R₄为CH₂。

11. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中a为5至15。

12. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中慢反应单体选自式II或式IV的乙烯基吡咯烷酮、或式I的N-乙烯基酰胺单体，其在R₁和R₂中的碳原子总数为4或更少。

13. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中慢反应单体选自式III或式IV的乙烯基吡咯烷酮，并且R₆为甲基，R₇为氢，R₉为CH=CH₂，R₁₀和R₁₁为H。

14. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶，其中慢反应单体选自N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)、1-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、N-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-乙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-正丙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-正丙基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-异丙基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-异丙基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺(VMA)、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-乙烯基乙酰

胺、N-乙烯基异丙基酰胺、N-乙烯基己内酰胺以及它们的混合物。

15. 根据权利要求14所述的有机硅水凝胶,其中所述慢反应单体选自N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基乙酰胺、1-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮以及它们的混合物。

16. 根据权利要求15所述的有机硅水凝胶,其中所述慢反应单体选自NVP、VMA和1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮。

17. 根据权利要求16所述的有机硅水凝胶,其中所述慢反应单体包括NVP。

18. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中 R_1 为H或甲基,X为氧。

19. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中 R_1 为甲基,X为氧。

20. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中a为7至30。

21. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中 R_{16} 为H或甲基。

22. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中所述一甲基丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷选自一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的聚二甲基硅氧烷、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正甲基封端的聚二甲基硅氧烷、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的聚二乙基硅氧烷、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正甲基封端的聚二乙基硅氧烷、N-(2,3-二羟基丙烷)-N'-(丙基四(二甲基甲硅烷氧基)二甲基丁基硅烷)丙烯酰胺、 α -(2-羟基-1-甲基丙烯酰氧基丙氧基丙基)- ω -丁基-八甲基五硅氧烷以及它们的混合物。

23. 根据权利要求22所述的有机硅水凝胶,其中所述一甲基丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷甲基选自一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的聚二甲基硅氧烷、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正甲基封端的聚二甲基硅氧烷、N-(2,3-二羟基丙烷)-N'-(丙基四(二甲基甲硅烷氧基)二甲基丁基硅烷)丙烯酰胺。

24. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中所述(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体选自(甲基)丙烯酸2-羟乙酯、(甲基)丙烯酸3-羟丙酯、(甲基)丙烯酸2-羟丙酯、1-羟丙基-2-(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酸2-羟基-2-甲基丙酯、(甲基)丙烯酸3-羟基-2,2-二甲基丙酯、(甲基)丙烯酸4-羟丁酯、(甲基)丙烯酸甘油酯、2-羟乙基(甲基)丙烯酰胺、单甲基丙烯酸聚乙二醇酯、双(2-羟乙基)(甲基)丙烯酰胺、2,3-二羟丙基(甲基)丙烯酰胺以及它们的混合物。

25. 根据权利要求24所述的有机硅水凝胶,其中所述(甲基)丙烯酸羟烷基酯单体选自甲基丙烯酸2-羟乙酯、甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸2-羟丙酯、甲基丙烯酸4-羟丁酯、甲基丙烯酸3-羟基-2,2-二甲基丙酯以及它们的混合物。

26. 根据权利要求25所述的有机硅水凝胶,其中所述(甲基)丙烯酸羟烷基酯单体包括甲基丙烯酸2-羟乙酯、甲基丙烯酸3-羟基-2,2-二甲基丙酯、甲基丙烯酸甘油酯以及包含它们的混合物。

27. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,还具有至少60的Dk。

28. 根据权利要求27所述的有机硅水凝胶,还具有至少80的Dk。

29. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,还具有至少55%的水含量。

30. 根据权利要求29所述的有机硅水凝胶,还具有至少60%的水含量。

31. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,还具有小于 80° 的前进接触角。

32. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,还具有小于50%的%雾度。
33. 根据权利要求32所述的有机硅水凝胶,还具有小于10%的%雾度。
34. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,还具有小于120psi的模量。
35. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,还具有100psi或更小的模量。
36. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中所述(甲基)丙烯酸羟烷基酯单体包括GMA,并且所述反应混合物还包含叔戊醇作为稀释剂。
37. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中所述反应混合物还包含至少一种慢反应交联剂和至少一种快速反应交联剂。
38. 根据权利要求37所述的有机硅水凝胶,其中所述至少一种慢反应交联剂和至少一种快速反应交联剂在所述反应混合物中各自以介于0.3至2.0mmol/100g可聚合组分之间的量存在。
39. 根据权利要求38所述的有机硅水凝胶,其中所述至少一种慢反应交联剂和至少一种快速反应交联剂在所述反应混合物中各自以介于0.1至0.2重量%之间的量存在。
40. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中所述反应混合物中羟基与硅的摩尔比介于0.16和0.4之间。
41. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中所述(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体以足以提供H₂O:Si比率为0.13至0.35的浓度存在。
42. 根据权利要求1或2所述的有机硅水凝胶,其中所述反应混合物包含39至70重量%的慢反应单体。

包含N-乙烯基酰胺和(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺的有机硅水凝胶

[0001] 相关的专利申请

[0002] 本专利申请要求提交于2012年12月19日,名称为SILICONE HYDROGELS COMPRISING N-VINYL AMIDES AND HYDROXYALKYL(METH)ACRYLATES OR(METH)ACRYLAMIDES的美国专利申请号13/720,261、提交于2011年12月23日,名称为SILICONE HYDROGELS COMPRISING N-VINYL AMIDES AND HYDROXYALKYL(METH)ACRYLATES OR(METH)ACRYLAMIDES的美国临时专利申请号61/579693和提交于2011年12月23日,名称为SILICONE HYDROGELS HAVING A STRUCTURE FORMED VIA CONTROLLED REACTION KINETICS的美国临时专利申请号61/579683的优先权,它们的内容以引用方式并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及包含N-乙烯基酰胺和(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺的有机硅水凝胶。

背景技术

[0004] 由有机硅水凝胶接触镜片制成的软性接触镜片与由非有机硅材料诸如聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(HEMA)制成的柔性镜片相比提供了改善的透氧度。制备有机硅水凝胶接触镜片的最初努力受到不良的可润湿性、高模量、不良的清晰度、水解不稳定性或用于制备许多这些有机硅水凝胶的原材料高成本的阻碍。尽管对于这些缺点中每个缺点的各种解决方案已证明一定程度地成功,仍有对于可由廉价的可商购获得的单体制成的有机硅水凝胶的需要,并且其具有优异的可润湿性(无需表面改性)、低模量、良好的清晰度和水解稳定性。

[0005] 已经公开了包含聚合润湿剂,诸如聚(N-乙烯基吡咯烷酮)(PVP)和无环聚酰胺的有机硅水凝胶制剂。然而,这些聚合物相当大,并且需要使用专门的需定制制造的相容组分。相容组分的例子包括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(SiGMA)。

[0006] 形成可润湿有机硅水凝胶镜片的替代方法是通常以单体混合物的约25-55%的量(按重量计),将单体N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)掺入到单体混合物中,用于制备有机硅水凝胶聚合物。此类材料已被描述于美国专利4,136,250、4,153,641、4,260,725和6,867,245中。这些参考文献中所述的材料一般掺入多官能的有机硅单体或大分子单体,它们充当交联剂,并且因此增加最终聚合物的模量。US 4,139,513公开了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(SiGMA)可被用于由包含NVP和HEMA的制剂形成镜片。SiGMA为所公开的有机硅仅有的来源。然而,由于在那些单体中相对低的有机硅含量,难以实现最终聚合物中所需的透氧度水平。没有公开提出如何向制剂中掺入不包含相容官能团的有机硅。

[0007] US 2010/0048847公开了由一甲基丙烯酰氧基烷基聚二甲基硅氧烷甲基丙烯酸酯与约52%NVP、HEMA和TRIS的共混物,以及使用乙醇和乙酸乙酯的共混物作为稀释液制成的

有机硅水凝胶。所公开的聚合物为(不同程度)浑浊的,但在本专利申请中公开了可通过加入至少约1.5%的甲基丙烯酸(MAA)来降低雾度。

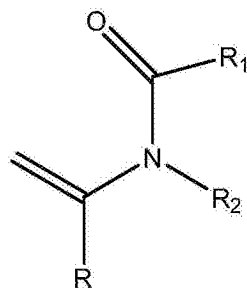
[0008] 然而,阴离子单体,诸如MAA的加入可致使在有机硅水凝胶中水解不稳定性,如在“The role of ionic hydrophilic monomers in silicone hydrogels for contact lens application”,Lai,Y.,Valint,P.和Friends,G.;第213ACS国际会议,San Francisco,1997年4月13-17日中所公开。由于该原因,仍期望形成澄清、水解稳定的、可润湿(无需表面处理)的,通过组合一甲基丙烯酰氧基烷基聚二甲基硅氧烷甲基丙烯酸酯,诸如ImPDMS和NVP而具有低模量的有机硅水凝胶。

发明内容

[0009] 本发明涉及包含约30至约70重量%的至少一种慢反应单体,至少一种一(甲基)丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷单体和至少一种(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体,和至少一种交联性单体的组合物,其中所述至少一种(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体和所述慢反应单体以形成介于约0.15和0.4之间的摩尔比的摩尔百分比存在。

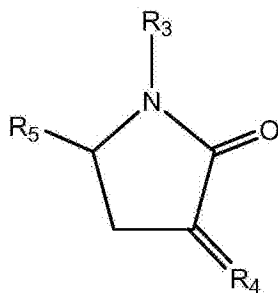
[0010] 具体地,本发明涉及一种由反应混合物形成的有机硅水凝胶,所述反应混合物包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:

[0011] (a)约37至约70重量%的至少一种慢反应单体,其选自式I的N-乙烯基酰胺单体、式II-IV的乙烯基吡咯烷酮或式V的N-乙烯基哌啶酮:

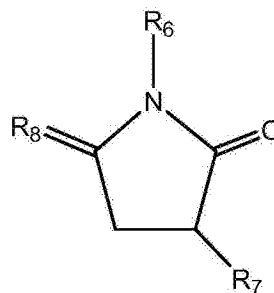


式 I

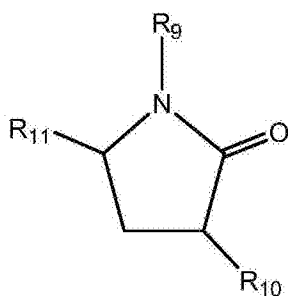
[0012]



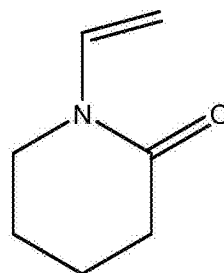
式 II



式 III



式 IV

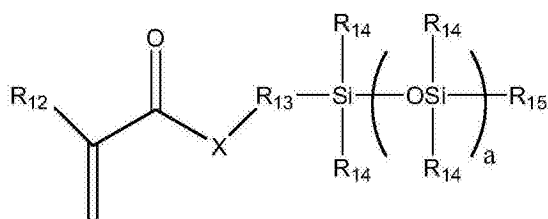


式 V

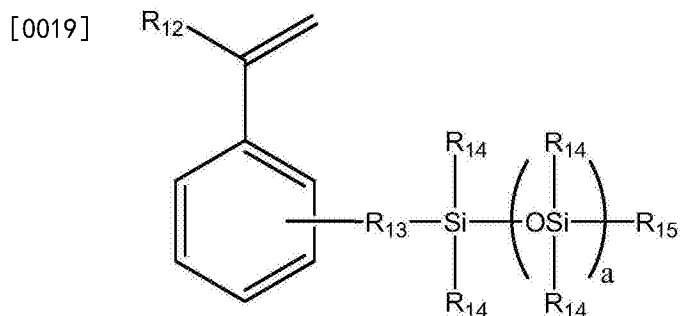
[0013] 其中R为H或甲基；

[0014] R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₁₀和R₁₁独立地选自H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、C(CH₃)₂；[0015] R₄和R₈独立地选自CH₂、CHCH₃和C(CH₃)；[0016] R₅选自H、甲基、乙基；并且[0017] R₉选自CH=CH₂、CCH₃=CH₂和CH=CHCH₃；

[0018] (b)式VII的一(甲基)丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷单体或式VIII的苯乙烯基聚二烷基硅氧烷单体：



式 VII



式 VIII

[0020] 其中R₁₂为H或甲基；

[0021] X为O或NR₁₆；

[0022] 每个R₁₄独立地为C₁-C₄烷基或苯基，所述C₁-C₄烷基可为氟取代的；

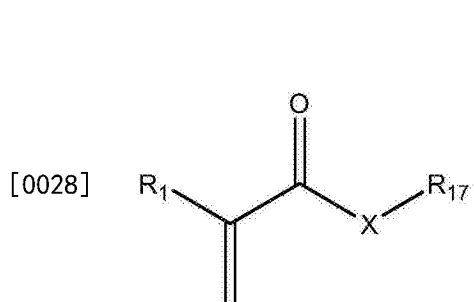
[0023] R₁₅为C₁-C₄烷基；

[0024] R₁₃为二价烷基基团，所述二价烷基基团还可用选自醚基团、羟基基团、氨基甲酸酯基团以及它们的组合的基团官能化；

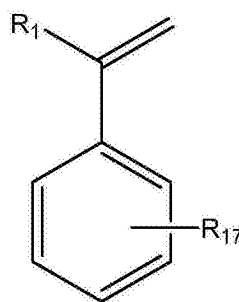
[0025] a为3至50；

[0026] R₁₆选自H、C₁-4，所述C₁-4还可被一个或多个羟基基团取代；

[0027] (c)式IX的至少一种(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体或式X的苯乙烯基化合物



式 IX



式 X

[0029] 其中R₁为H或甲基，

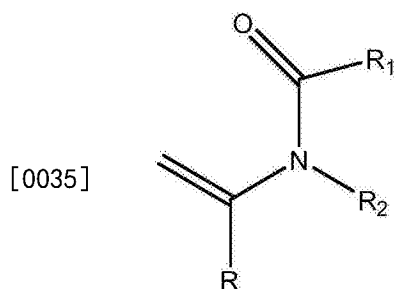
[0030] X为O或NR₁₆，R₁₆为H、C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基还可被至少一个OH取代；

[0031] R₁₇选自C₂-C₄一或二羟基取代的烷基和具有1-10个重复单元的聚(乙二醇)；其中所述至少一个(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体和所述慢反应单体以形成介于约0.15和0.4之间的摩尔比的摩尔百分比存在；和

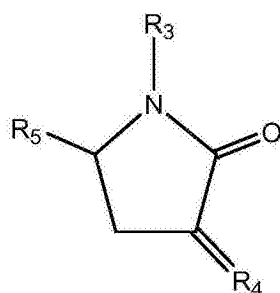
[0032] (d)至少一种交联性单体。

[0033] 本发明还提供了一种由反应混合物形成的有机硅水凝胶,所述反应混合物包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:

[0034] (a)约39至约70重量%的至少一种慢反应单体,其选自式I的N-乙烯基酰胺单体、式II或式IV的乙烯基吡咯烷酮:

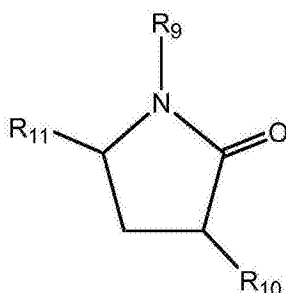


式 I



式 II

[0036]



式 IV

[0037] 其中R为H或甲基;

[0038] R₁、R₂、R₃、R₁₀和R₁₁独立地选自H、CH₃、CH₂CH₃、

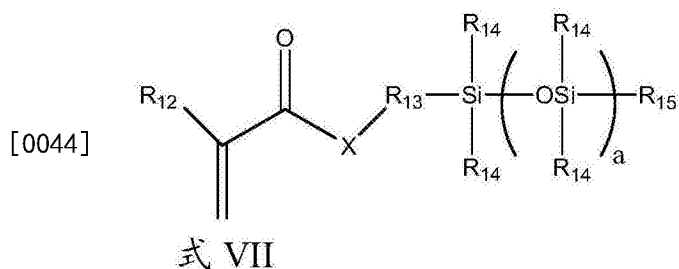
[0039] CH₂CH₂CH₃、C(CH₃)₂;

[0040] R₄选自CH₂、CHCH₃和C(CH₃);

[0041] R₅选自H、甲基、乙基;并且

[0042] R₉选自CH=CH₂、CCH₃=CH₂和CH=CHCH₃;

[0043] (b)至少一种式VII的一(甲基)丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷单体:



[0045] 其中R₁₂为H或甲基；

[0046] X为O或NR₁₆；

[0047] 每个R₁₄独立地为C₁-C₄烷基或苯基，所述C₁-C₄烷基可为氟取代的；

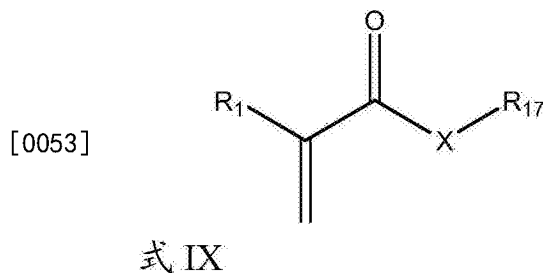
[0048] R₁₅为C₁-C₄烷基；

[0049] R₁₃为二价烷基基团，所述二价烷基基团还可选自醚基团、羟基基团、氨基甲酸酯基团以及它们的组合的基团官能化；

[0050] a为3至50；

[0051] R₁₆选自H、C₁-4，所述C₁-4还可被一个或多个羟基基团取代；

[0052] (c)至少一种式IX的(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体



[0054] 其中R₁为H或甲基，

[0055] X为O或NR₁₆，R₁₆为H、C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基还可被至少一个OH取代；

[0056] R₁₇选自C₂-C₄一或二羟基取代的烷基和具有1-10个重复单元的聚(乙二醇)；其中所述至少一个(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体和所述慢反应单体以形成介于约0.15和0.4之间的摩尔比的摩尔百分比存在；和

[0057] (d)至少一种交联性单体。

[0058] 本发明的有机硅水凝胶可用于制备生物医学装置、眼科装置，并且具体地接触镜片。

附图说明

[0059] 图1为镜片组件的示意图。

[0060] 图2为用于动力学评估的双隔室治疗盒的示意图。

[0061] 图3为在图2中示出的治疗盒的隔室2的示意图。

具体实施方式

[0062] 本发明涉及组合物，所述组合物包含约37至约70重量%的至少一种慢反应亲水单体，至少一种一(甲基)丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷单体；一种(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体和至少一种交联性单体；其中所述至少一种(甲基)丙烯酸羟烷基酯

或(甲基)丙烯酸酯单体和所述慢反应亲水单体以形成介于约0.15和0.4之间的摩尔比的摩尔百分比存在。

[0063] 已令人惊讶地发现,本发明的制剂形成具有所需的特性平衡的水凝胶。制剂可使用一系列的稀释剂、无稀释剂制得,并且还可使用光进行固化。

[0064] 如本文所用,“稀释剂”是指用于反应组合物的稀释液。稀释剂不反应形成生物学装置的一部分。

[0065] 如本文所用,“相容剂”的意思是能够增溶所选择的反应性组分的化合物。相容剂具有约小于5000道尔顿的数均分子量,并且在另一个中,小于约3000道尔顿。本发明的相容剂经由氢键、分散力、它们的组合等增溶。因此,以这些方式中任一种方式与高分子量亲水聚合物相互作用的任何官能团可被用作相容剂。本发明中的相容剂可以只要它们不劣化其它所需的所得眼科装置的特性的量使用。所述量将部分取决于所用的高分子量亲水聚合物的量。一类相容剂包含至少一种有机硅和至少一个羟基基团。此类组分被称为“含有机硅的相容组分”,并且已被公开在W003/022321和W003/022322中。

[0066] 如本文所用,“生物学装置”为被设计用于哺乳动物的组织或流体之内或之上,更具体地在人的组织或流体上的任何制品。这些装置的例子包括但不限于导管、植入物、支架和眼科装置,诸如眼内镜片、泪点塞和接触镜片。生物学装置可为眼科装置,具体地接触镜片,最具体地由有机硅水凝胶制成的接触镜片。

[0067] 如本文所用,术语“眼科产品”“镜片”和“眼科装置”是指驻留在眼睛内和眼睛上的装置。这些装置可提供光学校正、伤口护理、药物递送、诊断功能、美容增强作用或效果、炫光还原、UV阻隔或这些特性的组合。眼科装置的非限制性例子包括镜片、泪点塞等。术语镜片(或接触镜片)包括但不限于软性接触镜片、硬质接触镜片、眼内镜片、覆盖镜片、眼部插入物和光学插入物。

[0068] 如本文所用,“反应混合物”是指混合在一起并且反应形成本发明有机硅水凝胶的反应性组分和非反应性组分(包括稀释剂)。反应性组分为在反应混合物中除了稀释剂和不变成聚合物的部分结构的任何另外的加工助剂以外的每样物料。

[0069] 如本文所用,“(甲基)”是指任选的甲基取代。因此,术语诸如“(甲基)丙烯酸酯”表示甲基丙烯酸类和丙烯酸类基团两者。

[0070] 除非另外指明,在本说明书中所有的百分比为重量百分比。

[0071] 如本文所用,短语“不具有表面处理”或“非表面处理的”意思是本发明的装置的外表面没有被独立地处理以提高装置的可润湿性。由于本发明包括等离子体处理、接枝、涂层等,处理可预先进行。然而,提供具有改善的可润湿性之外的特性,诸如但不限于抗微生物的涂料和着色或其它美容增强作用的涂料可被应用到本发明的装置。

[0072] 如本文所用,“硅氧烷大分子单体”和硅氧烷“预聚物”的意思是包含具有大于约2000分子量的化合物的一官能和多官能的有机硅。

[0073] 如本文所用,“含羟基组分”为包含至少一种羟基基团的任何组分。

[0074] 如本文所用,“一价反应性基团”为可经历自由基和/或阳离子聚合的基团。自由基反应性基团的非限制性例子包括(甲基)丙烯酸酯、苯乙烯基、乙烯基、乙烯基醚、(甲基)丙烯酸C₁₋₆烷基酯、(甲基)丙烯酰胺、C₁₋₆烷基(甲基)丙烯酰胺、N-乙烯基内酰胺、N-乙烯基酰胺、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂烯基苯基、C₂₋₁₂烯基萘基、C₂₋₆烯基苯基、C₁₋₆烷基、O-乙烯基氨基甲酸酯以

及O-乙烯基碳酸酯。阳离子反应性基团的非限制性例子包括乙烯基醚或环氧基团以及它们的混合物。自由基反应性基团的非限制性例子包括(甲基)丙烯酸酯、丙烯酰氧基、(甲基)丙烯酰胺以及它们的混合物。

[0075] 在本发明中,选择组分以在反应中的特定点处反应。例如,选择“快速反应”组分主要在反应开始时聚合,而选择慢反应亲水单体主要在反应最后时聚合。快速反应组分包括含有机硅的组分、羟烷基单体和一些交联剂。在一个实施例中,慢反应组分具有大于最快速含有机硅单体至少约两倍的动力学半衰期。动力学半衰期可如本文所述进行测量。应当理解,动力学半衰期是相对于特定制剂的。

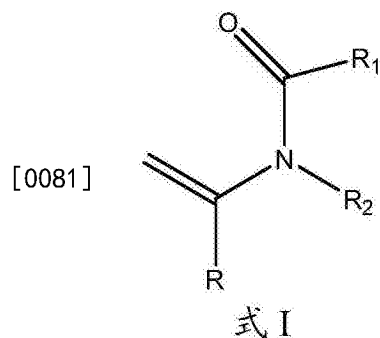
[0076] 慢反应基团的例子包括(甲基)丙烯酰胺、乙烯基、烯丙基以及它们的组合和至少一个亲水基团。在另一个实施例中,慢反应基团选自N-乙烯基酰胺、O-乙烯基氨基甲酸酯、O-碳酸乙烯酯、N-乙烯基氨基甲酸酯、O-乙烯基醚、O-2-丙烯基,其中乙烯基或烯丙基基团还可被甲基基团取代。在另一个实施例中,慢反应基团选自N-乙烯基酰胺、O-碳酸乙烯酯和O-乙烯基氨基甲酸酯。

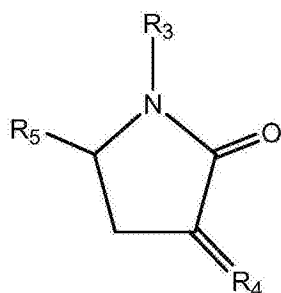
[0077] 快速反应基团的例子包括(甲基)丙烯酸酯、苯乙烯基、甲基丙烯酰胺以及它们的混合物。通常,(甲基)丙烯酸酯比(甲基)丙烯酰胺更快,并且丙烯酰胺比(甲基)丙烯酰胺更快。

[0078] 在整个说明书中,无论在哪里提供化学结构,应当理解,对于取代基在所述结构上所公开的供选择的替代方案可以任何组合结合。因此,如果结构包含取代基R₁和R₂,则它们的每一个包含可能的基团的三个列表,公开了9种组合。对于特性的组合同样适用。

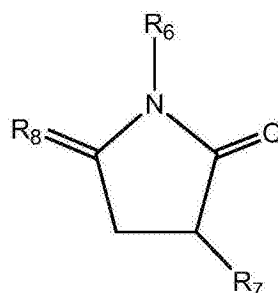
[0079] 本发明涉及显示所需的特性平衡的有机硅水凝胶。本发明的有机硅水凝胶可由三种组分的组合形成:至少一种慢反应单体、至少一种含有机硅单体、至少一种羟烷基单体和至少一种交联剂。申请人已发现通过控制慢反应单体的量和慢反应单体与羟烷基单体的比率,可形成有机硅水凝胶,其显示优异的可润湿性、清晰度和配戴性能。申请人还已发现一系列稀释剂,具体地其适用于制备本发明的有机硅水凝胶。这些制剂充分地适于光引发的固化。

[0080] 反应性混合物的第一组分为慢反应组分,其选自式I的N-乙烯基酰胺单体、式II-IV的乙烯基吡咯烷酮、式V的n-乙烯基哌啶酮:



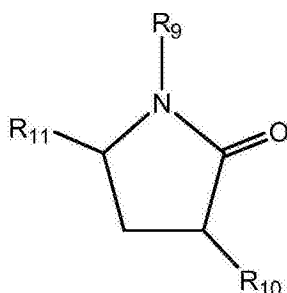


式 II

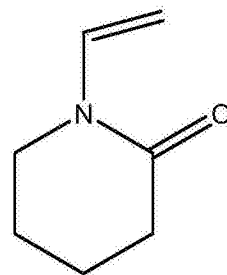


式 III

[0082]



式 IV



式 V

[0083] 其中R为H或甲基,优选地R为H;

[0084] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_2$;[0085] R_4 和 R_8 独立地选自 CH_2 、 $CHCH_3$ 和 $-C(CH_3)$;[0086] R_5 选自H、甲基、乙基;并且[0087] R_9 选自 $CH=CH_2$ 、 $CCH_3=CH_2$ 和 $CH=CHCH_3$ 。[0088] 在 R_1 和 R_2 中碳原子的总数可为4或更少。 R_1 和 R_2 可为甲基。[0089] 慢反应亲水单体可选自式I的N-乙烯基酰胺单体或式II或式IV的乙烯基吡咯烷酮。适宜地, R_6 为甲基, R_7 为氢, R_9 为 $CH=CH_2$, R_{10} 和 R_{11} 为H。

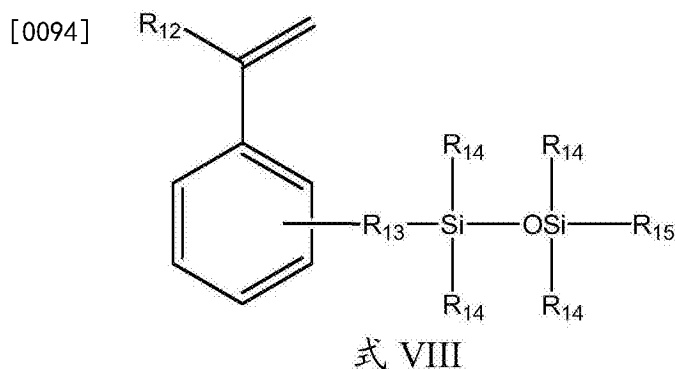
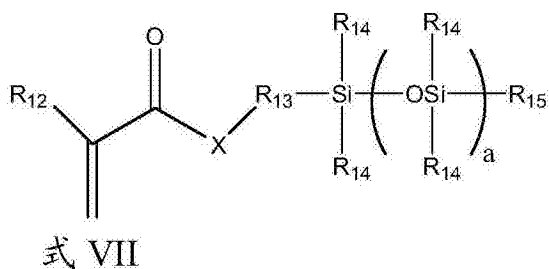
[0090] 慢反应亲水单体可选自乙二醇乙烯基醚(EGVE)、二(乙二醇)乙烯基醚(DEGVE)、N-乙烯基内酰胺,包括N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)、1-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮、1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮、5-甲基-3-亚甲基-2-吡咯烷酮;N-乙烯基-N-甲基乙酰胺(VMA)、N-乙烯基-N-乙基乙酰胺、N-乙烯基-N-乙基甲酰胺、N-乙烯基甲酰胺、N-2-羟乙基乙烯基氨基甲酸酯、N-羧乙烯基-β-丙氨酸(VINAL)、N-羧乙烯基-α-丙氨酸以及它们的混合物。

[0091] 慢反应亲水单体可选自NVP、VMA和1-甲基-5-亚甲基-2-吡咯烷酮。慢反应亲水单体可包括NVP。

[0092] 慢反应亲水单体以向所得的聚合物提供可润湿性的量存在。可润湿性可经由接触角测量,并且所需的接触角小于约 80° ,小于约 70° 或小于约 60° 。慢反应亲水单体可以介于约30和约75重量%之间,介于约37和约75重量%之间,介于约30和约70重量%之间,介于约37和约70重量%之间,或介于约39和约60重量%之间的量存在,所有均基于所有的反应性组分。

[0093] 所述至少一个含有机硅单体为一官能的并且包含(a)选自(甲基)丙烯酸酯、苯乙烯基、(甲基)丙烯酰胺以及它们的混合物的快速反应基团和(b)聚二烷基硅氧烷链。含硅的单体可包含选自(甲基)丙烯酸酯、苯乙烯基、(甲基)丙烯酰胺以及它们的混合物的快速反

应基团。所述至少一个含有机硅的单体还可包含至少一个氟。含有机硅的组分可选自式VII的一(甲基)丙烯酰氧基烷基聚二烷基硅氧烷和一(甲基)丙烯酰胺烷基聚二烷基硅氧烷单体或式VIII的苯乙烯基聚二烷基硅氧烷单体:



[0095] 其中R₁₂为H或甲基;

[0096] X为O或NR₁₆;

[0097] 每个R₁₄独立地为苯基或C₁-C₄烷基,所述C₁-C₄烷基可被氟、羟基或醚取代,或每个R₁₄可独立地选自乙基和甲基基团。所有的R₁₄为甲基;

[0098] R₁₅为C₁-C₄烷基;

[0099] R₁₃为二价烷基基团,所述二价烷基基团还可选自醚基团、羟基基团、氨基甲酸酯基团以及它们的组合、可被醚、羟基取代的C₁-C₆亚烷基、或可被醚、羟基以及它们的组合取代的C₁或C₃-C₆亚烷基的基团官能化;

[0100] a为2至50,或5至15。

[0101] R₁₆选自H、还可被一个或多个羟基基团取代的C₁-C₄烷基,为H或甲基。

[0102] R₁₂和每个R₁₄可为甲基。

[0103] 至少一个R₁₄可为3,3,3-三氟丙基。

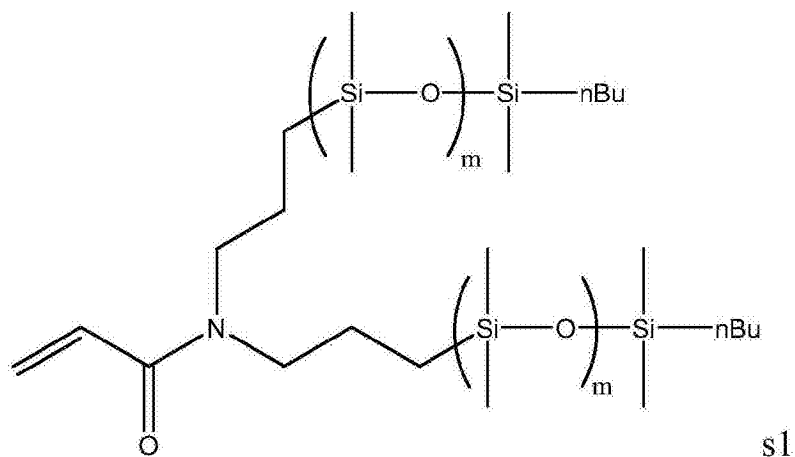
[0104] 合适的含有机硅单体的例子包括一甲基丙烯酰氧基烷基聚二甲基硅氧烷甲基丙烯酸酯,其选自一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的聚二甲基硅氧烷、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正甲基封端的聚二甲基硅氧烷、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的聚二乙基硅氧烷、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正甲基封端的聚二乙基硅氧烷、N-(2,3-二羟基丙烷)-N'-(丙基四(二甲基甲硅烷氧基)二甲基丁基硅烷)丙烯酰胺、α-(2-羟基-1-甲基丙烯酰氧基丙氧基丙基)-ω-丁基-十甲基五硅氧烷以及它们的混合物。

[0105] 含有机硅的组分可选自一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的聚二甲基硅氧烷、一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正甲基封端的聚二甲基硅氧烷、N-(2,3-二羟基

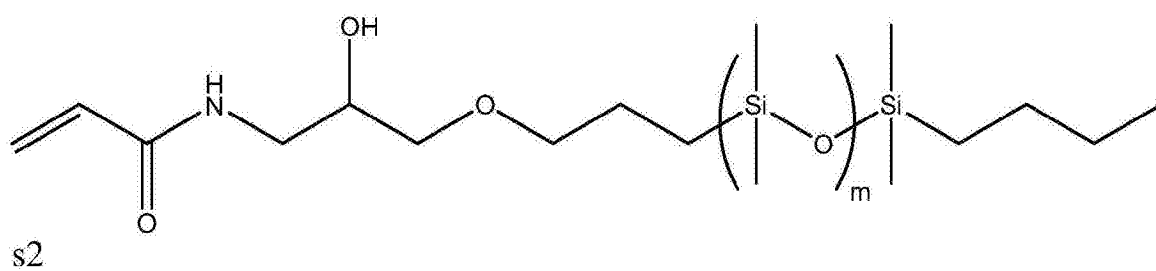
丙烷)-N'-(丙基四(二甲基甲硅烷氧基)二甲基丁基硅烷)丙烯酰胺、 α -(2-羟基-1-甲基丙烯酰氧基丙氧基丙基)- ω -丁基-十甲基五硅氧烷以及它们的混合物。

[0106] 含有机硅的组分可选自USSN 13/048469、US20110237766的丙烯酰胺有机硅,并且具体地,下列通式(s1)至(s6)所表达的有机硅单体。

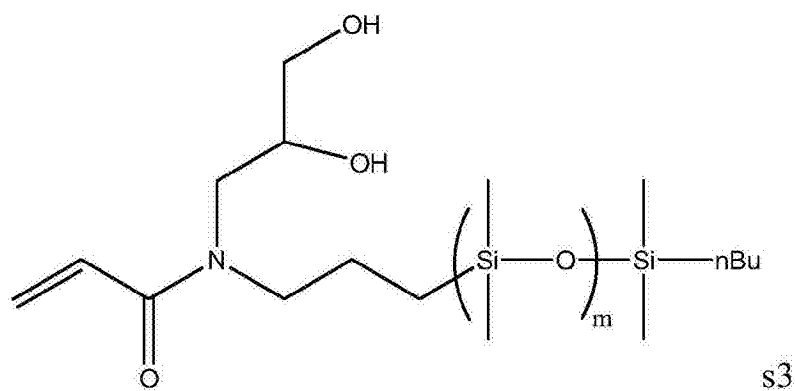
[0107]



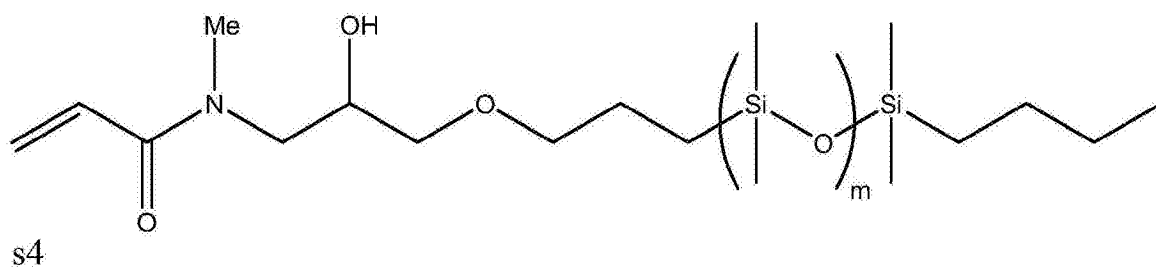
s1



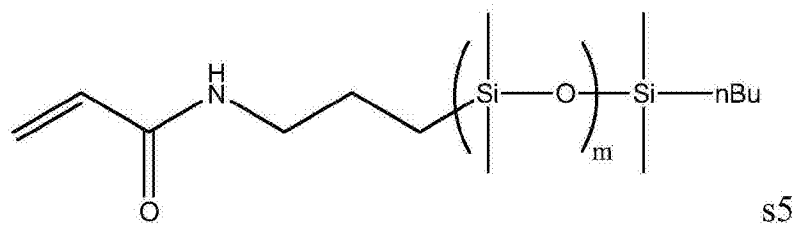
s2



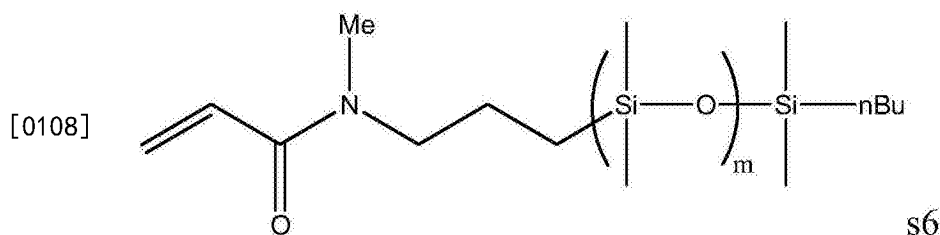
s3



s4



s5



[0109] 其中m为4-12,适宜地为4-10。

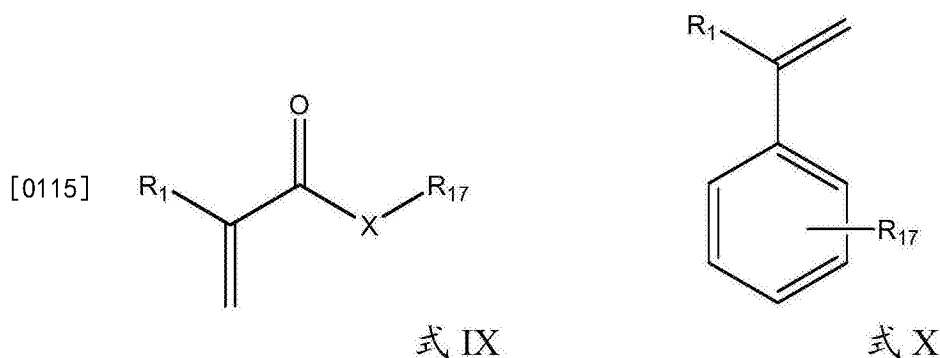
[0110] 包含一个或多个可聚合基团的另外的含有机硅的组分也可被包括。可包括具有本文所公开的反应性基团的任何另外公开的有机硅组分。例子包括显示支化的硅氧烷链的含有机硅单体,诸如SiMAA。

[0111] 所述至少一个含有机硅的组分在反应性混合物中以足以提供所需的透氧度的量存在。本发明的一个有益效果是可实现透氧度大于约70巴,大于约80巴,大于约90巴,或大于约100巴。合适的量将取决于在含有机硅单体中所包括的硅氧烷链的长度,具有含有机硅单体较长的链需要较少的单体。量包括约20至约60重量%,并且在一些实施例中,约30至约55重量%。

[0112] 在反应性混合物中硅的总量(不包括稀释剂)可介于约9和14重量%之间,并且介于约9和13%之间。本专利申请的有益效果是具有透氧度大于约70、约80、约90并且甚至约100巴的有机硅水凝胶可由仅具有适度量的(小于14重量%)的硅形成。

[0113] 反应混合物可基本上不含TRIS,并且还可基本上不含含有机硅的大分子单体或预聚物。反应混合物可不含TRIS。

[0114] 本发明的反应性混合物还包含至少一种羟烷基单体,其选自式IX的(甲基)丙烯酸羟烷基酯或(甲基)丙烯酰胺单体或式X的苯乙烯基化合物



[0116] 其中R₁为H或甲基,

[0117] X为O或NR₁₆,R₁₆为H、C₁-C₄烷基,所述C₁-C₄烷基还可被至少一个OH、甲基或2-羟乙基取代;并且

[0118] R₁₇选自C₂-C₄一或二羟基取代的烷基和具有1-10个重复单元的聚(乙二醇);2-羟乙基、2,3-二羟丙基、2-羟丙基。

[0119] 适宜的R₁为H或甲基,X为氧,并且R选自C₂-C₄一或二羟基取代的烷基和具有1-10个重复单元的聚(乙二醇)。适宜的R₁为甲基,X为氧,并且R选自C₂-C₄一或二羟基取代的烷基和具有2-20重复单元的聚(乙二醇)。适宜的R₁为甲基,X为氧,并且R选自选自C₂-C₄一或二羟基取代的烷基。在一个实施例中,至少一个羟基基团在R烷基基团的末端上。

[0120] 合适的羟烷基单体的例子包括甲基丙烯酸2-羟乙酯、丙烯酸-2-羟乙酯、(甲基)丙

烯酸3-羟丙酯、(甲基)丙烯酸2-羟丙酯、1-羟丙基-2-(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酸2-羟基-2-甲基丙酯、(甲基)丙烯酸3-羟基-2,2-二甲基丙酯、(甲基)丙烯酸4-羟丁酯、(甲基)丙烯酸甘油酯、2-羟乙基(甲基)丙烯酰胺、单甲基丙烯酸聚乙二醇酯、双(2-羟乙基)(甲基)丙烯酰胺、2,3-二羟丙基(甲基)丙烯酰胺以及它们的混合物。

[0121] 羟烷基单体可选自甲基丙烯酸2-羟乙酯、甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸2-羟丙酯、甲基丙烯酸羟丁酯、甲基丙烯酸3-羟基-2,2-二甲基丙酯以及它们的混合物。

[0122] 羟烷基单体可包括甲基丙烯酸2-羟乙酯,并且在另一个实施例中包括甲基丙烯酸3-羟基-2,2-二甲基丙酯。作为另外一种选择,反应性羟烷基单体包括甲基丙烯酸甘油酯。

[0123] 含羟基的组分可具有相同的反应性官能团作为含有机硅的单体。

[0124] 羟烷基单体以形成羟基基团与慢反应亲水单体为至少约0.15或介于约0.15和约0.4之间的摩尔比的摩尔百分比存在。这通过用羟烷基单体(包括在慢反应亲水单体和含有机硅单体上的任何羟基基团)中的羟基基团的摩尔数除以每给定质量的单体混合物的慢反应亲水单体的摩尔数计算。在这种情况下,对于包含HO-mPDMS、HEMA、EGVE和NVP的反应混合物,将计数在每个HO-mPDMS、HEMA和EGVE上的羟基基团。在稀释剂(如果使用的话)中存在的任何羟基基团不包括在计算中。可选择较低含量的羟烷基单体以向最终镜片提供小于约50%或小于约30%的雾度值。

[0125] 反应混合物中的羟基基团与硅的摩尔比(HO:Si)介于约0.16和约0.4之间。摩尔比通过用反应性混合物的组分的羟基基团摩尔浓度(不是慢反应亲水单体或稀释剂一部分的任何羟基)除以硅的摩尔浓度计算。羟烷基单体和任何含羟基有机硅组分两者被包括在计算中。因此,在计算包含HO-mPDMS、HEMA、EGVE和NVP的反应混合物的HO:Si比率时,仅在每个HO-mPDMS、HEMA上的羟基基团将被计数在HO:Si的计算中。

[0126] 非含硅组分(不是缓慢反应亲水单体或稀释剂一部分的任何羟基)中的羟基基团与硅的摩尔比可介于约0.13和约0.35之间。因此,在计算包含HO-mPDMS、HEMA、EGVE和NVP的反应混合物的 $HO_{\text{非-Si}}:Si$ 的比率时,仅在HEMA上的羟基基团将被计数在 $HO_{\text{非-Si}}:Si$ 的比率的计算中。

[0127] 应当理解,羟基组分的最少量将根据多个因素改变,包括在羟烷基单体上的羟基基团数目、在含有机硅的组分上的亲水性官能度的量、分子量和存在或不存在。例如,在HEMA被用作羟烷基单体并且mPDMS被以约38重量%的量用作唯一的含有机硅单体的情况下,至少约8重量%HEMA(0.16HO:Si)被包括以提供所需的雾度值。然而,当更少量的mPDMS被使用时(约20%),仅仅约2或3%HEMA提供具有雾度值低于约50%的有机硅水凝胶接触镜片。相似地,当制剂包括基本量的含羟基有机硅组分时(诸如大于约20重量%HO-mPDMS,如在实例68-73中),HEMA的量低至约7重量%(0.13HO:Si,或0.24 $HO_{\text{总}}:Si$)可提供所需的雾度。

[0128] 在Dk值大于约60、80或100巴是所需的情况下,过量的羟烷基单体超过实现所需的雾度所必需的是不可取的。

[0129] 反应性混合物还可包含另外的亲水单体。可使用任何用于制备水凝胶的亲水单体。例如,可使用包含丙烯酸基团($CH_2=CROX$,其中R为氢或 C_{1-6} 烷基,并且X为O或N)或乙烯基($-C=CH_2$)的单体。另外的亲水单体的例子为N,N-二甲基丙烯酰胺、单甲基丙烯酸聚乙二醇酯、甲基丙烯酸、丙烯酸、它们的组合等。如果另外的亲水单体不是如本文所定义的慢反应单体,在本发明的制剂中它们的浓度可被限制在不提供镜片具有高于约80°的接触角的

浓度。如本文所用,“中间”半衰期为比最慢反应的硅氧烷组分快介于20%和70%之间的那个。例如,如果另外的亲水单体具有动力学半衰期介于含乙烯基单体和有机硅组分之间的半衰期(诸如N,N-二甲基丙烯酰胺),另外的亲水单体的量被限制在低于约3重量%。在镜片欲被表面修饰的情况下,可包含较高量的另外的单体。

[0130] 本发明的反应混合物还可包含至少一种交联剂。交联剂为具有两个或更多个可聚合双键的单体。合适的交联剂包括二甲基丙烯酸乙二醇酯(“EGDMA”)、三(甲基丙烯酸三羟甲基丙烷酯)(“TMPTMA”)、三(甲基丙烯酸甘油酯)、二甲基丙烯酸聚乙二醇酯(其中聚乙二醇优选具有至多例如约5000的分子量)和其它聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯,诸如上文所述的包含两个或更多个末端甲基丙烯酸酯部分的封端的聚氧乙烯多元醇。交联剂可以惯例的量使用,例如在反应混合物中约0.000415至约0.0156摩尔每100克反应性组分。在亲水单体和/或含有机硅单体充当交联剂的情况下,向反应混合物中添加交联剂是任选的。亲水单体可充当交联剂并且当存在时不需要向反应混合物中添加另外的交联剂的例子包括上文所述的包含两个或更多个末端甲基丙烯酸酯部分的聚氧乙烯多元醇。

[0131] 可充当交联剂,并且当存在时,不需要向反应混合物添加交联性单体的含有机硅单体的例子包括 α, ω -双甲基丙烯酰丙基聚二甲基硅氧烷。

[0132] 根据亲水组分的反应速率,反应混合物还可包含多个交联剂。具有非常缓慢反应的亲水组分(例如VMA、EGVE、DEGVE)的交联剂具有缓慢反应的官能团(例如二乙烯基、三乙烯基、二烯丙基、三烯丙基)或缓慢反应的官能团和快速反应的官能团的组合(例如HEMAVc)可与具有快速反应的官能团的交联剂((甲基)丙烯酸酯)混合以改善在最终水凝胶中慢反应单体的聚合物的保留。

[0133] 反应混合物还可包含至少两种交联剂,至少一种具有至少两个快速反应基团,将与硅氧烷组分和(甲基)丙烯酸羟基烷酯反应的第一交联剂和至少一种具有至少两个缓慢反应基团的与慢反应亲水单体反应的第二交联剂。快速反应和慢反应交联剂的混合物提供最终聚合物,其具有改善的弹性和恢复,具体地在镜片的表面上。合适的第一交联剂的例子包括仅具有(甲基)丙烯酸酯官能团的那些,诸如EGDMA、TEGDMA以及它们的组合。合适的第二交联剂的例子包括仅具有乙烯基官能团的那些,诸如氰尿酸三烯丙酯(TAC)。当混合物在反应性混合物中以所有交联剂合适的总量使用时,分别包括介于约0.10%和约2%之间,或约0.1至约1重量%之间,不包括稀释剂。在反应性混合物中所有交联剂的总量可介于可聚合组分的0.7至约6.0mmol/100g之间;介于反应性组分的约0.7至约4.0毫摩尔/100g之间。快速反应和慢反应交联剂分别以反应性组分的约0.3至约2.0mmol/100g的可聚合组分和介于约0.4至约2.0毫摩尔/100g之间的量存在。

[0134] 反应混合物还可包括至少一种UV吸收化合物。当将有机硅水凝胶用作眼科装置时,可能期望的是在反应混合物中掺入反应性UV吸收化合物,使得所得的有机硅水凝胶将为UV吸收的。合适的紫外线吸收剂可衍生自2-(2'-羟基苯基)苯并三唑、2-羟基二苯甲酮、2-羟基苯基三嗪、草酰替苯胺、氰基丙烯酸酯、水杨酸酯和4-羟基苯甲酸酯;它们掺入反应性可聚合基团诸如(甲基)丙烯酸酯中可进一步反应。包括可聚合基团的紫外线吸收剂的具体例子包括2-(2'-羟基-5-甲基丙烯酰氧基乙基苯基)-2H-苯并三唑(Norbloc)、2-(2,4-二羟基苯基)-2H-苯并三唑的5-乙烯基和5-异丙烯基衍生物以及2-(2,4-二羟基苯基)-2H-苯并三唑或2-(2,4-二羟基苯基)-1,3-2H-二苯并三唑的4-丙烯酸酯或4-甲基丙烯酸酯,它们

的混合物等。当紫外线吸收剂被包括时,其可以介于约0.5重量%和约4重量%之间,或介于约1重量%和约2重量%之间的量被包括。

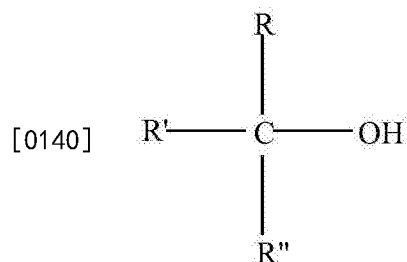
[0135] 聚合引发剂优选被包括在反应混合物中。本发明的反应混合物包含至少一种热引发剂、光引发剂或它们的混合物。使用光引发提供(以达到基本上完全固化的时间)小于约30分钟,小于约20分钟,或小于约15分钟的所需的固化时间。合适的光引发剂系统包括芳族 α -羟基酮、烷氧基氧代安息香、苯乙酮、酰基氧化膦、二酰基氧化膦和叔胺加上二酮、它们的混合物等。光引发剂的示例性例子为1-羟基环己基苯基酮、2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙-1-酮、双(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基戊基氧化膦(DMBAP0)、双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(Irgacure819)、2,4,6-三甲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,以及苝醌与4-(N,N-二甲基氨基)苯甲酸乙酯的组合。可商购获得的可见光引发剂体系包括Irgacure819、Irgacure1700、Irgacure1800、Irgacure819、Irgacure1850(所有均得自Ciba Specialty Chemicals)和Lucirin TP0引发剂(购自BASF)。市售的UV光引发剂包括Darocur1173和Darocur2959(Ciba Specialty Chemicals)。可被使用的这些和其它光引发剂公开于由G. Bradley编辑, J.V.CrivelloK.Dietliker的Photoinitiators for Free Radical Cationic&Anionic Photopolymerization,第2版,第III卷,&John Wiley and Sons;New York;1998年,其以引用方式并入本文。合适的热引发剂包括月桂基过氧化物、过氧化苯甲酰、过碳酸异丙酯、偶氮二异丁腈等。在反应混合物中引发剂以有效引发反应混合物聚合的量被使用,例如约0.1至约2重量份/100份反应性单体。

[0136] 反应混合物还可包含至少一种稀释剂或可以为“纯净的”。如果使用稀释剂,所选择的稀释剂应在反应性混合物中使组分增溶。应当理解所选择的亲水和疏水组分的特性可影响将提供所需的增容作用的稀释剂的特性。例如,如果反应混合物仅包含适度极性的组分,可使用具有适度 δ_p 的稀释剂。然而,如果反应混合物包含强极性组分,则稀释剂可需要具有高的 δ_p 。然而,当稀释剂变得更具疏水性,处理步骤需要用水替换稀释剂时,将需要使用水以外的溶剂。这可能不可取地增加复杂性和制造方法的成本。因此,重要的是选择向组分提供所需的相容性且具有加工便利性所必要水平的稀释剂。

[0137] 所用的稀释剂的类型和量还影响所得聚合物和制品的特性。最终制品的雾度、可润湿性和模量可通过选择相对疏水性的稀释剂和/或减少所用稀释剂的浓度而改善。

[0138] 在制备本发明的装置中可用的稀释剂包括极性稀释剂,诸如醚、酯、酰胺、醇类、羧酸以及它们的组合。酰胺、羧酸和醇类是优选的稀释剂,并且仲醇和叔醇是更优选的醇稀释剂。

[0139] 可用作本发明稀释剂的醇类的例子包括具有下式的那些



[0141] 其中R、R'和R''独立地选自H,具有1至10个碳的,可任选地被一个或多个基团,包括

卤素、醚、酯、芳基、胺、酰胺、烯炔、炔炔、羧酸、醇类、醛、酮等取代的直链的、支化的或环状的一价烷基,或R、R'和R"中的任何两个或所有三个可键合在一起形成一个或多个环状结构,所述环状结构诸如具有1至10个碳的还可如刚刚所述被取代的烷基,条件是不超过一个R、R'或R"为H。

[0142] 优选的是R、R'和R"独立地选自H或具有1至7个碳的未取代的直链的、支化的或环状的烷基基团。更优选的是R、R'和R"独立地选自具有1至7个碳的未取代的直链的、支化的或环状的烷基基团。优选的稀释剂可具有4个或更多个,更优选5个或更多个总碳,因为较高分子量的稀释剂具有较低的挥发性和较低的易燃性。当R、R'和R"之一为H时,所述结构形成仲醇。当R、R'和R"中没有一个是H时,所述结构形成叔醇。叔醇比仲醇更为优选的。当总碳数为五或更少时,稀释剂优选为惰性的并且易于被水替换。

[0143] 可用的仲醇的例子包括2-丁醇、2-丙醇、薄荷醇、环己醇、环戊醇和降冰片、2-戊醇、3-戊醇、2-己醇、3-己醇、3-甲基-2-丁醇、2-庚醇、2-辛醇、2-壬醇、2-癸醇、3-辛醇、降冰片等。

[0144] 可用的叔醇的例子包括叔丁醇、叔戊醇、2-甲基-2-戊醇、2,3-二甲基-2-丁醇、3-甲基-3-戊醇、1-甲基环己醇、2-甲基-2-己醇、3,7-二甲基-3-辛醇、1-氯-2-甲基-2-丙醇、2-甲基-2-庚醇、2-甲基-2-辛醇、2-甲基-2-壬醇、2-甲基-2-癸醇、3-甲基-3-己醇、3-甲基-3-庚醇、4-甲基-4-庚醇、3-甲基-3-辛醇、4-甲基-4-辛醇、3-甲基-3-壬醇、4-甲基-4-壬醇、3-甲基-3-辛醇、3-乙基-3-己醇、3-甲基-3-庚醇、4-乙基-4-庚醇、4-丙基-4-庚醇、4-异丙基-4-庚醇、2,4-二甲基-2-戊醇、1-甲基环戊醇、1-乙基环戊醇、1-乙基环戊醇、3-羟基-3-甲基-1-丁烯、4-羟基-4-甲基-1-环戊醇、2-苯基-2-丙醇、2-甲氧基-2-甲基-2-丙醇、2,3,4-三甲基-3-戊醇、3,7-二甲基-3-辛醇、2-苯基-2-丁醇、2-甲基-1-苯基-2-丙醇和3-乙基-3-戊醇等。

[0145] 可用的羧酸的例子包括具有一个或两个羧酸基团以及任选地苯基基团的C₂-C₁₆羧酸。具体例子包括乙酸、癸酸、十二烷酸、辛酸、苧酸、它们的组合等。

[0146] 单个醇或两个或更多个上文所列的醇或根据上文结构的两个或更多个醇的混合物可被用作制备本发明聚合物的稀释剂。

[0147] 稀释剂可选自具有至少4个碳的仲醇和叔醇。合适的例子包括叔丁醇、叔戊醇、2-丁醇、2-甲基-2-戊醇、2,3-二甲基-2-丁醇、3-甲基-3-戊醇、3-乙基-3-戊醇、3,7-二甲基-3-辛醇。已发现,具有至少4个碳原子的仲醇和叔醇,甚至在相对低的含量下,对最终聚合物的模量具有有益效果。这些醇类,诸如叔戊醇,甚至以低至20-20重量%的量,可使所得聚合物的模量降低约20%。

[0148] 稀释剂还可选自己醇、庚醇、辛醇、壬醇、癸醇、叔丁醇、3-甲基-3-戊醇、异丙醇、叔戊醇、乳酸乙酯、乳酸甲酯、乳酸异丙酯、3,7-二甲基-3-辛醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基丙酰胺、N-甲基吡咯烷酮以及它们的混合物。可用于本发明的另外的稀释剂公开于美国专利6,020,445、US20100280146中,它们以引用方式并入本文。

[0149] 稀释剂可选自叔戊醇、3-甲基-3-戊醇、3,7-二甲基-3-辛醇、癸酸以及它们的组合等。

[0150] 在加工条件下,稀释剂可为水溶性的,并且易于用水在短时间内从镜片上洗掉。合适的水溶性稀释剂包括1-乙氧基-2-丙醇、1-甲基-2-丙醇、叔戊醇、三丙二醇甲基醚、异丙

醇、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基丙酰胺、乳酸乙酯、双丙二醇甲基醚、它们的混合物等。使用水性稀释剂允许使用仅含水或包含水作为基本组分的水性溶液进行后模塑处理。

[0151] 在反应性混合物中,稀释剂可以所有组分的总计至多约40重量%的量使用。在反应性混合物中,稀释剂可以所有组分的总计小于约30%或介于约5和约20重量%之间的量使用。

[0152] 稀释剂还可包含另外的组分以降低所得聚合物的模量并提高镜片固化效率且减少残余物。能够增加反应性混合物的粘度和/或增加与慢反应亲水单体氢键程度的组分是期望的。合适的组分包括聚酰胺、聚内酰胺,诸如PVP和它们的共聚物,多元醇和包含诸如甘油、硼酸、硼酸甘油酯、聚亚烷基二醇、它们的组合等组分的多元醇。

[0153] 合适的聚内酰胺包括PVP和包含来自NVP的重复单元和亲水单体的共聚物。在一个实施例中,聚内酰胺选自PVP和包含DMA的聚酰胺。

[0154] 当聚酰胺或聚内酰胺被使用时,它们具有介于约K12-K120(约3900至约3,000,000道尔顿 M_w)之间,或K30至K90(约42,000至约1,300,000道尔顿 M_w)的分子量。

[0155] 合适的聚亚烷基二醇包括具有至多约350,还任选地小于约200克/摩尔分子量的聚乙二醇和聚丙二醇。

[0156] 当使用时,多元醇和含多元醇的组分以小于约5重量%以及约0.2至约5重量%的量被使用。本发明的稀释剂和助稀释剂还减少在光固化结束时聚合物中剩余的残余物。这为镜片提供更一致的特性,包括直径。残余的缓慢反应的亲水组分在固化结束时可以小于镜片的约2重量%(残余组分的重量/固化聚合物的重量)*100%),小于约1重量%,并且在一些情况下,小于约0.8重量%存在。残余物的减少还导致更一致的镜片特性,包括镜片直径,所述直径可改变小于约0.05mm。

[0157] 反应性混合物可包含另外的组分,诸如但不限于药剂、抗微生物化合物、活性调色剂、颜料、共聚合和不可聚合的染料、剥离剂以及它们的组合。

[0158] 慢反应亲水单体在反应混合物中的范围包括约40至70重量百分比。羟烷基单体以适于提供羟烷基单体与慢反应亲水单体的摩尔比为约0.15至约0.4的量存在。在反应混合物中,含有机硅的组分的合适的范围为反应性组分的约20至约60重量%,或约30至约55重量%。反应混合物还包含约0.2至约3重量%的交联性单体,约0至约3重量%的UV吸收单体,(所有均基于所有反应性组分的重量%) and 约20至约60重量%(所有组分,反应性和非反应性两者的重量%)的受权利要求书保护的稀释剂中的一者或多者。应当理解,前述范围可以按任意排列进行组合。

[0159] 适宜地,羟烷基单体包括GMA,并且稀释剂包括叔戊醇。

[0160] 本发明的反应混合物可通过本领域技术人员已知的任何方法来形成,诸如震动或搅动,并且用于通过已知的方法形成聚合物制品或装置。

[0161] 例如,本发明的生物学装置可通过将反应性组分和稀释剂与聚合引发剂混合,并通过适当的条件固化以形成可随后通过车床加工、切割等成型为适当形状的产品而制备。作为另外一种选择,反应混合物可被放置在模具中,并随后固化成适当的制品。

[0162] 已知多种方法可用于在接触镜片制造中加工反应混合物,包括旋模成型和静模铸造。旋模成型法在美国专利号3,408,429和3,660,545中有所公开,而静模铸造法在美国专利号4,113,224和4,197,266中有所公开。用于制备包含本发明聚合物的接触镜片的方法可

为通过直接模塑有机硅水凝胶,该方法是经济的,并且能够精确地控制水合镜片的最终形状。对于该方法,将反应混合物放入具有最终所需有机硅水凝胶,即水-溶胀聚合物的形状的模具,并且使反应混合物经受使单体聚合的条件,从而产生最终所需的产品形状中的聚合物/稀释剂混合物。

[0163] 参考图1,图示出了眼科镜片100诸如接触镜片和用于形成眼科镜片100的模具部件101-102。模具部分可包括背面模具部件101和正面模具部件102。如本文所用,术语“正面模具部件”是指如下的模具部件,它们的凹形表面104为用于形成眼科镜的正面的镜片形成表面。相似地,术语“背面模具部件”是指如下的模具部件101,它们的凸形表面105构成将形成眼科镜片100背面的镜片形成表面。模具部件101和102可为凹面-凸面形状,优选包括平坦的环形法兰,所述法兰围绕模具部件101-102的凹面-凸面区域最上方边缘的圆周。

[0164] 通常模具部件101-102作为“夹心”排列。正面模具部件102位于底部上,模具部件的凹形表面104面朝上。背面模具部件101可被对称设置在正面模具部件102的顶部,具有背面模具部件101的凸形表面105部分突出到正面模具部件102的凹面区域中。背面模具部件101的尺寸可设定成使得其凸形表面105贯穿其周长接合前模具部件102的凹形表面104的外边缘,从而协同以形成密封的模具腔体,在该模具腔体中形成眼科镜片100。

[0165] 模具部件101-102可热塑性成型,并为透明的以光化辐射引发聚合反应,这意味着至少一些和有时所有的辐射强度和波长能有效地穿过模具部件101-102引发反应混合物在模具腔体中的聚合反应。

[0166] 例如,适于制备模具部件的热塑性塑料可包括:聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚烯烃,诸如聚乙烯和聚丙烯、苯乙烯与丙烯腈或丁二烯的共聚物或混合物、聚丙烯腈、聚酰胺、聚酯、环状的烯烃共聚物,诸如购自Ticona的Topas或购自Zeon的Zeonor、任何上述的共聚物和共混物、或其它已知材料。

[0167] 在使反应混合物聚合以形成镜片100之后,镜片表面103将通常附着到模具部件表面104。本发明的步骤有利于从模具部件表面释放表面103。第一模具部件101可在脱模过程中与第二模具部件102分开。镜片100在固化过程期间可能已经附着到第二模具部件102(即,前曲面模具部件),并且在分离后与第二模具部件102保持在一起直至镜片100已从前曲面模具部件102上被释放。作为另外一种选择,镜片100可附着到第一模具部件101。

[0168] 通过任何方法包括与溶剂接触或干燥释放,镜片100可从模具上释放。例如,镜片100和脱模后镜片所附着的模具部件可与水性溶液接触。水性溶液可被加热至低于水性溶液沸点的任何温度。加热可用热交换单元实现以最小化爆炸的可能性,或通过任何其它可行的用于加热液体的装置或设备。

[0169] 如本文所用,加工包括从模具上取出镜片和去除稀释剂或用水性溶液替换稀释剂的步骤。步骤可独立地进行,或以单个步骤或阶段进行。加工温度可为介于约30℃和水性溶液沸点之间的任何温度,例如介于约30℃和约95℃之间,或介于约50℃和约95℃之间。

[0170] 水性溶液主要是水。水性溶液可为至少约70重量%的水,至少约90重量%的水或至少约95重量%的水。水性溶液还可为接触镜片封装溶液,诸如硼酸盐缓冲盐水溶液、硼酸钠溶液、碳酸氢钠溶液等。水性溶液还可包括添加剂,诸如表面活性剂、防腐剂、释放助剂、抗菌剂、药物和滋补药组分、润滑剂、润湿剂、盐、缓冲液、它们的混合物等。可被包含在水性溶液中的添加剂的具体例子包括Tween80,其为脱水山梨糖醇单油酸聚氧乙烯酯、泰洛沙

泊、辛基苯氧基(氧乙烯)乙醇、两性的10)、EDTA、山梨酸、DYMED、氯己定、过氧化氢、乙基汞硫代水杨酸钠、聚季铵盐、聚六亚甲基双胍、它们的混合物等。在各个区域被使用的情况下,不同的添加剂可被包含在不同的区域中。添加剂可被以在介于0.01%和10重量%之间变化,但累积地小于约10重量%的量添加到水合作用的溶液中。

[0171] 将眼科镜片100暴露于水性溶液可通过任何方法,诸如洗涤、喷涂、浸泡、浸没、或前述的任何组合来实现。例如,镜片100可用包含去离子水的水性溶液在水合塔中洗涤。

[0172] 利用水合塔,可将包含镜片100的前曲面模具部件102放置在货盘或托盘中,并且竖直地堆放。可在镜片100的叠堆的顶部引入水性溶液,使得溶液将顺着镜片100向下流动。也可以在沿着塔的不同位置处引入溶液。可向上移动托盘使镜片100暴露于愈加新鲜的溶液。

[0173] 作为另外一种选择,可将眼科镜片100浸泡或浸没在水性溶液中。

[0174] 接触步骤可持续至多约12小时,至多约2小时或约2分钟至约2小时;然而,接触步骤的长度取决于镜片材料,包括任何添加剂,和溶液的温度,所述材料用作溶液或溶剂。足够的处理时间通常使接触镜片收缩并且使镜片从模具部件上释放。更长的接触时间将提供更大的浸析。

[0175] 所用的水性溶液的体积可为大于约1mL/镜片的任何量,并且在一些实施例中,大于约5mL/镜片。

[0176] 在分离或脱模之后,可能为框架的部分的在前曲面上的镜片与单独的凹面有槽的凹杯配合,以当它们从前曲面释放时,接收接触镜片。凹杯可为托盘的部分。例子可包括每个托盘具有32个镜片并且可被累积到盒中的20个托盘。

[0177] 作为另外一种选择,可将镜片浸没在水性溶液中。盒子可被累积,接着被降低至包含水性溶液的罐中。水性溶液还可包含如上所述的其它添加剂。

[0178] 如本文所用,清晰度表示基本上没有可见的雾度。透光的镜片具有小于约100%,小于约50%,或小于约20%的雾度值。

[0179] 合适的透氧度包括大于约40巴的那些,并且在一些实施例中,大于约60巴,或至少约100巴。

[0180] 另外,生物医学装置,并且具体地眼科装置和接触镜片具有小于约80°,小于约75°,或小于约70°的(前进)接触角平均值。本发明的制品具有上述透氧度、水含量和接触角的组合。上文范围的所有组合被认为是在本发明的范围内。

[0181] Hansen溶解度参数

[0182] Hansen溶解度参数, δ_p 可通过使用描述于Barton, CRC Handbook of Solubility Par., 第1版, 1983年, 第85-87页, 并且使用表13、14的基团贡献法计算。

[0183] 雾度测量

[0184] 雾度通过在环境温度下,在平坦的黑色背景上方,将水化测试镜片放置在透光的20×40×10mm的玻璃比色槽中的硼酸盐缓冲盐水中,用光纤灯(具有0.5"直径光导,设置成4-5.4设置功率的Dolan-Jenner PL-900光纤灯或Titan Tool Supply Co.光纤灯),以66°垂直于镜片比色槽的角度从下方照明,和放置在镜片平台上方14mm,用摄像机(带有Navitar TV缩放7000变焦镜头的DVC1300C:19130RGB摄影机,)垂直镜片比色槽从上方捕获镜片的图像来测量。背景散射通过使用EPIX XCAP V2.2软件扣除空白比色槽的图像从镜片

的散射中扣除。通过在镜片中心10mm建立积分,然后与随意地将雾度值设置在100,不具有镜片雾度值设置为0的-1.00屈光度CSI ThinLens[®]比较定量分析扣除的散射光图像。对五个镜片进行分析,并且结果被平均以生成雾度值作为标准CSI镜片的百分比。镜片具有小于约150%(CSI的,如上文所述)的雾度水平,并且在一些情况下具有小于约100%的雾度水平。

[0185] 作为另外一种选择,除了-1.00屈光度CSI ThinLenses[®]以外,一系列胶乳颗粒原液的水分散体(作为0.49 μ m Polystyrene Latex Spheres可商购获得自Ted Pella, Inc.-Certified Nanosphere Size Standards,产品编号610-30)可被用作标准物。在去离子水中制备一系列的校准样品。将浓度变化的每种溶液放置在比色杯中(2mm路径长度)并且使用上述方法测量溶液雾度。

[0186]	溶液	浓度 (重量% $\times 10^{-4}$)	平均 GS
	1	10.0	533
	2	6.9	439
	3	5.0	379
	4	4.0	229
	5	2.0	172
	6	0.7	138

[0187] 平均GS=平均灰度

[0188] 矫正系数通过用相对于浓度(47.1)的平均GS的曲线图的斜率除以用实验方法得到的标准曲线的斜率,并用该比率乘以对于镜片多次测量的散射值以获得GS值。

[0189] “CSI雾度值”可如下计算:

[0190] $\text{CSI雾度值} = 100 \times (\text{GS} - \text{BS}) / (217 - \text{BS})$

[0191] 其中GS为灰度,并且BS为背景散射。

[0192] 水含量

[0193] 接触镜片的水含量如下测量:使三个镜片的三组静置在润湿溶液中24小时。每个镜片用潮湿擦拭物吸干并称重。在60℃下,在0.4英寸Hg或更小的压力下干燥镜片达四小时。称量经干燥的镜片重量。如下计算水含量:

$$\text{\%水含量} = \frac{(\text{湿重} - \text{干重})}{\text{湿重}} \times 100$$

[0195] 计算样品水含量的平均值和标准偏差并记录。

[0196] 模量

[0197] 通过使用降低至初始计量高度的配备有测力传感器的移动型拉伸试验机的恒定速率的十字头来测量模量。合适的试验机包括Instron1122型。将具有0.522英寸长、0.276英寸“耳”宽和0.213英寸“颈”宽的狗骨形样品装载至夹持件中,并以2in/min.的恒定速率拉长直至其破裂。测量样品的初始计量长度(L_0)和样品破裂长度(L_f)。每个组成测量十二个试样,并记录平均值。伸长百分比为 $[(L_f - L_0) / L_0] \times 100$ 。在应力/应变曲线的初始线性部分处测量拉伸模量。

[0198] 前进接触角

[0199] 本文所记录的所有接触角为前进接触角。前进接触角如下测量。从大约5mm宽的镜片上切出中心条,并在润湿溶液中平衡,从而制得来自每一组的四个样品。在将样品浸入盐溶液或拉出盐溶液的同时,使用Wilhelmy微量天平在23℃下测量镜片表面与硼酸缓冲盐水之间的润湿力。使用如下等式

[0200] $F = 2\gamma p \cos\theta$ 或 $\theta = \cos^{-1}(F/2\gamma p)$

[0201] 其中F为润湿力, γ 为探测液体的表面张力,p为弯液面处的样品周长,并且 θ 为接触角。当样品浸入润湿溶液中时,从润湿实验的一部分获得前进接触角。每个样品循环四次,将结果平均以获得镜片的前进接触角。

[0202] 透氧度(Dk)

[0203] 如下测量Dk。将镜片设置于极谱式氧气传感器上,然后用网孔载体覆盖其上侧,所述极谱式氧气传感器由4mm直径的金阴极和银环阳极组成。使镜片暴露于潮湿的2.1%O₂的大气。由传感器测量扩散通过镜片的氧气。镜片或者堆叠于彼此顶部上以增加厚度,或者使用更厚的镜片。测量具有明显不同的厚度值的4个样品的L/Dk,并将L/Dk相对于厚度作图。回归斜率的倒数为样品的Dk。参考值为使用该方法在市售接触镜片上测得的那些。购自Bausch&Lomb的Balafilcon A镜片提供大约79巴的测量。依他菲康镜片提供20至25巴的测量。(1巴=10⁻¹⁰(气体的cm³×cm²)/(聚合物的cm³×sec×cmHg))。

[0204] 溶菌酶吸收率

[0205] 如下测量溶菌酶吸收率:用于溶菌酶吸收率测试的溶菌酶溶液包含得自鸡肉蛋白的溶菌酶(Sigma,L7651),以2mg/mL的浓度在磷酸盐缓冲盐水溶液中溶解,通过1.37g/L的碳酸氢钠和0.1g/L的D-葡萄糖来补充。

[0206] 对于每个例子的三个镜片使用每种蛋白质溶液进行测试,并且使用PBS(磷酸盐缓冲盐水溶液)作为对照溶液测试三个。测试镜片在无菌纱布上吸干以去除润湿溶液并无菌地转移至无菌的每个孔包含2mL的溶菌酶溶液的24个孔细胞培养板上(每个孔一个镜片)。将每个镜片完全浸入溶液中。将2mL的溶菌酶溶液放置在孔中而不接触镜片作为对照。

[0207] 包含镜片的板和仅包含蛋白质溶液并且镜片在PBS中的对照板用封口膜封住以防止蒸发和脱水,放置在具有以100rpm搅拌的轨道式震荡器上并在35℃下温育72小时。在72小时温育期后,镜片通过浸渍镜片至三个(3)单独的包含约200mL体积PBS的小瓶中被冲洗3至5次。将镜片在纸巾上吸干,以去除过量的PBS溶液,并且将镜片转移至无菌锥形管中(每根管1个镜片),根据基于每个镜片的组分而期望的溶菌酶吸收率估计值来确定每管包含的PBS的体积。在每个管中待被测试的溶菌酶浓度需要在如制造商所述的白蛋白标准物范围内(0.05微克至30微克)。将已知的吸收溶菌酶吸收率水平低于100μg/镜片的样品稀释5倍。将已知的溶菌酶吸收率水平高于500μg/镜片的样品(诸如依他菲康A镜片)稀释20倍。

[0208] 将1mLPBS等分试样用于除依他菲康之外的所有样品。将20mL用于依他菲康A镜片。每个对照镜片被同一地处理,不同的是孔板包含PBS而不是溶菌酶溶液。

[0209] 溶菌酶吸收率使用镜片上的二喹啉甲酸法测定,所述方法使用QP-BCA试剂盒(Sigma,QP-BCA),遵循由制造商所述的步骤(标准物制备在试剂盒中有所描述),并且通过从在溶菌酶溶液中浸湿的镜片所测定的光密度减去在PBS中浸湿的镜片(背景)所测量的光密度计算。

[0210] 光密度使用能够在562nm读数光密度的SynergyII微读板机测量。

[0211] 脂质运载蛋白吸收率使用下列溶液和方法测量。得自牛乳, 包含B乳球蛋白(脂质运载蛋白)的脂质运载蛋白溶液(Sigma, L3908)以2mg/mL的浓度溶解于磷酸盐缓冲盐水溶液中(Sigma, D8662), 用1.37g/L的碳酸氢钠和0.1g/L的D-葡萄糖来补充。

[0212] 对于每个例子的三个镜片使用脂质运载蛋白溶液测试, 并且使用PBS作为对照溶液测试三个。将镜片在无菌纱布上吸干以去除润湿溶液并无菌地转移至无菌的每个孔包含2mL的脂质运载蛋白溶液的24孔细胞培养板上(每个孔一个镜片)。将每个镜片完全浸入溶液中。使用PBS代替脂质运载蛋白作为浸湿溶液来准备对照镜片。将包含浸入在脂质运载蛋白溶液中的镜片的板以及包含浸入PBS中的对照镜片的板用封口膜封口以防止蒸发和脱水, 将它们放入轨道式振荡器上并在35℃下进行温育, 同时以100rpm搅拌72小时。在72小时温育期后, 通过将镜片浸渍入三个(3)单独的包含约200mL体积PBS的小瓶中, 将镜片漂洗3至5次。将镜片在纸巾上吸干, 以去除过量的PBS溶液, 并且将镜片转移至无菌24孔板, 每个孔包含1mL PBS溶液。

[0213] 脂质运载蛋白吸收率使用镜片上的二喹啉甲酸法测定, 所述方法使用QP-BCA试剂盒(Sigma, QP-BCA), 遵循由制造商所述的步骤(标准物制备在试剂盒中有所描述), 并且通过从在脂质运载蛋白溶液中浸湿的镜片所测定的光密度减去在PBS中浸湿的镜片(背景)所测定的光密度计算。光密度使用能够在562nm处读数光密度的Synergy II微读板机测量。

[0214] 使用下列溶液和方法测量粘蛋白吸收率。得自牛颌下腺, 包含粘蛋白的粘蛋白溶液(Sigma, M3895-型1-S)以2mg/mL的浓度溶解于磷酸盐缓冲盐水溶液中(Sigma, D8662), 用1.37g/L的碳酸氢钠和0.1g/L的D-葡萄糖来补充。

[0215] 使用粘蛋白溶液测试每个实例中的三个镜片, 并且使用PBS作为对照溶液来测试三个镜片。将镜片在无菌纱布上吸干, 以去除润湿溶液, 并且使用无菌的钳子将其以无菌方式转移到无菌的、24孔细胞培养板(每个孔对应一个镜片), 每个孔含有2mL粘蛋白溶液。将每个镜片完全浸入溶液中。使用PBS代替粘蛋白作为浸湿溶液来准备对照镜片。

[0216] 将包含浸入粘蛋白中的镜片的板以及包含浸入PBS中的对照镜片的板用封口膜封口以防止蒸发和脱水, 将它们放入轨道式振荡器上并在35℃下进行温育, 同时以100rpm搅拌72小时。在72小时温育期后, 通过将镜片浸渍入三(3)个单独的包含约200mL体积PBS的小瓶中, 将镜片漂洗3至5次。将镜片在纸巾上吸干, 以去除过量的PBS溶液, 并且将镜片转移至无菌24孔板, 每个孔包含1mL PBS溶液。

[0217] 粘蛋白吸收率使用镜片上的二喹啉甲酸法测定, 所述方法使用QP-BCA试剂盒(Sigma, QP-BCA), 遵循由制造商所述的步骤(标准物制备在试剂盒中有所描述), 并且通过从在粘蛋白溶液中浸湿的镜片所测定的光密度减去在PBS中浸湿的镜片(背景)所测量的光密度计算。使用能够读取562nm处的光密度的Synergy II微读板机测量光密度。

[0218] 动力学

[0219] 对于组分的动力学半衰期可如下测定。对于每个动力学实例的组分被称量至20mL的琥珀色硼硅酸盐玻璃闪烁小瓶中(Wheaton 320品牌; 目录号80076-576, 或等同物)。将小瓶盖盖上盖(使用PTFE带衬里的绿色盖, Qorpak; 供应商号5205/100, 目录号16161-213), 并在广口瓶辊上滚动, 直到所有的固体溶解并且获得均匀的混合物。

[0220] 脱气

[0221] 将反应性单体混合物在真空下, 在黄色灯下进行脱气达7-10分钟, 并且在阻断真

空后,用氮充填。将小瓶迅速盖上盖并经由门的孔7放置在两隔室氮固化箱中的隔室1中,如图2所示。隔室1中的条件为室温和<0.5%氧气(使用连续氮吹扫)。

[0222] 氮固化箱-隔室2

[0223] 在两个隔室中的氧气水平通过连续/恒定的氮吹扫维持。隔室2的温度通过加热器维持(COY, Laboratory Products Inc.)。在进行每个动力学研究之前,使氮固化箱平衡达最少4小时。在平衡周期期间,脱气的反应性混合物(在紧紧盖住的琥珀色小瓶中)被放在隔室1中。

[0224] 光源和强度设定

[0225] 如图3所描绘的,每个配备有2个荧光灯(Philips TLK40W/03,58cm)的2个荧光灯具(Lithonia Lighting Fluorescent Luminaire(气管照明设备),60cm×10.5cm)被平行布置。固化强度通过调节搁架(示于图2和3)相对于光源的高度衰减。在给定搁架高度的强度通过将校准的辐射计/光度计的传感器放置在与样品的位置一致的装有镜子的表面,如图3所示测量。在4个灯排列下,传感器被直接放置在介于第2和第3灯之间的下方空间。

[0226] 使用校准的分析天平(4个小数位)测定带盖(带有聚乙烯衬套白色顶盖)的透光的硼硅酸盐玻璃闪烁小瓶(Wheaton986541)的重量。将带盖的小瓶转移到氮固化箱的隔室1中。顶盖被松开,并使用校准的10-100μL Eppendorf Pipet将100μL的反应性单体混合物转移至小瓶中。将小瓶盖紧,经由门6迅速移入隔室2中,并放置在装有镜子的表面4上,如图2所示。在4个灯排列下,样品被直接放置在介于第2和第3灯之间的下方空间。打开光源3并将样品暴露指定的一段时间。尽管光源被设定在4-5mW/cm²,但由于在样品玻璃小瓶上的盖,到达样品的实际强度为0.7-1.3mW/cm²。在曝光后,关闭光源3,并且重新对小瓶(带盖)进行称重以确定样品重量的差值。使用校准的500-5000μL Eppendorf Pipet,将10mL HPLC等级的甲醇加入小瓶中。

[0227] 将反应性单体混合物的等分试样(100μL)移取至单独的硼硅酸盐玻璃闪烁小瓶中,并且执行上文所述的上述步骤以生成在下列最少时间点(分钟)的样品:0、0.25、0.50、0.75、1、2、4、6、8、10。

[0228] 通过在室温下轻轻地摇动,在甲醇中提取固化的聚合物过夜。

[0229] 使用下列步骤,通过具有紫外线检测的高效液相色谱法(HPLC/UV)分析提取物的残余组分。

[0230] 在提取物中mPDMS的定量针对外部校准标准物进行(约6-11,使用n=6低聚物的响应),通常覆盖1μg/mL-800μg/mL的范围。如果在提取物中mPDMS的浓度在校准范围之外,为了更准确的定量,将提取物用甲醇稀释以使浓度在校准范围内。

[0231] 色谱分离条件

[0232] 柱:Agilent Zorbax Eclipse XDB18,4.6×50mm×1.8μm

[0233] 柱温:30℃

[0234] 紫外检测器:217nm

[0235] 注入体积:20μL

[0236] 移动相

[0237] 洗脱液A:去离子水

[0238] 洗脱液B:乙腈

[0239] 洗脱液C:异丙醇

[0240] 流速:1mL/min

时间 (分钟)	%A	%B	%C
0.0	50	48	2
0.5	50	48	2
2.0	0	60	40
5.0	0	60	40
5.1	0	30	70
8.0	0	30	70
8.1	50	48	2
10.0	50	48	2

[0242] 在提取物中mPDMS之外的组分的定量,对于每种组分针对外部校准标准物进行(约6-11),通常覆盖1 μ g/mL-800 μ g/mL的范围。如果在提取物中组分的浓度在校准范围之外,为了更准确的定量,将提取物适当地用甲醇稀释以使浓度在校准范围内。

[0243] 色谱分离条件

[0244] 柱:Agilent Zorbax Eclipse Plus18,4.6 $\times$ 75mm $\times$ 1.8 μ m

[0245] 柱温:30 $^{\circ}$ C

[0246] 紫外检测器:217nm

[0247] 注入体积:5 μ L

[0248] 移动相

[0249] 洗脱液A:具有0.05% H_3PO_4 的去离子水

[0250] 洗脱液B:具有0.05% H_3PO_4 的乙腈

[0251] 洗脱液C:甲醇

[0252] 流速:1mL/min

[0253]

时间(分钟)	%A	%B	%C
0	95	5	0
5	95	5	0
15	0	100	0
23	0	100	0
24	0	30	70
28	0	30	70
29	95	5	0
35	95	5	0

[0254] 计算

[0255] 1.在每个时间点,确定下列值:

[0256] 样品提取物中每种组分的浓度(μ g/mL)。

[0257] 在样品提取物中每种组分的浓度以样品重量的百分比表达,如下所示:

[0258] %组分=[(μ g/mL*提取物的体积*稀释因子* 10^{-6} g/ μ g))/(g样品重量)]*100

[0259] 存在的未反应组分的百分比以相对于 T_0 的百分比表达(其中 T_0 代表100%未反应的组分)

[0260] T_x 处的%=(在 T_x 处测量的%/在 T_0 处测量的%)*100

[0261] 2.使用上文计算的组分%,以 $\mu\text{mol/g}$ 计的每种组分的浓度如下计算:

[0262] $\mu\text{mol/g}=(\% \text{组分} \times 10^3)/(\text{组分的分子量})$

[0263] 3.使用在步骤2中确定的以 $\mu\text{mol/g}$ 计的每种组分的浓度,时间 x 时的浓度表达为:

[0264] $\text{Log}[A_x]/[A_0]$,

[0265] 其中 $[A_x]$ 为组分A在第 x 分钟的浓度,并且

[0266] $[A_0]$ 为组分A在第0分钟的浓度(T_0)

[0267] 对于每个时间点确定表达 $\text{Log}[A_x]/[A_0]$ 。

[0268] 一级动力学假定对于每种组分确定聚合反应动力学速率和半衰期两者。使用以下等式计算聚合比率:

[0269] $\text{Log}[A]/[A_0]=-kt/2.303$

[0270] 和半衰期:

[0271] $\ln[A_0]/[0.5A_0]=kt_{1/2}$ 或 $t_{1/2}=0.693/k$

[0272] 对于每种组分,生成 $\text{Log}[A_x]/[A_0]$ 对时间(分钟)的曲线图。通常,最佳对应于线性生长(更短的固化时间)的数据点(x,y)被绘图,并且数据拟合成线性方程。

[0273] 使用斜率,每种组分的动力学速率常数(k)由下列公式估算:

[0274] $k(\text{分钟}^{-1})=\text{斜率} \times -2.303$

[0275] 每种组分的半衰期(分钟)由下列公式估算:

[0276] $t_{1/2}=0.693/k$

[0277] 在每个时间点,对于每种组分估算的半衰期与关于每种组分相对于 T_0 百分比产生的数据相比较。基于一级动力学,通常对于每种组分,获得50%消耗的实际时间接近于半衰期。假如其中两个明显不同(对于半衰期,通常约30%小于约1分钟,对于半衰期,25%小于约2.5分钟,但大于1分钟,并且对于半衰期,20%大于2.5分钟),数据点(x,y)被再估算以生成动力学速率常数(k),这将提供半衰期(基于一级原因)与所测量的值更一致(20%以内)。

[0278] 下面的实例还描述了本发明,但不限制发明。它们仅意在提出实施本发明的方法。熟知接触镜片领域以及其他专长的人员可找到实施本发明的其他方法。然而,那些方法被认为是本发明的范围内。

[0279] 在实例中所用的一些其它材料如下所确定:

[0280] 实例

[0281] 在以下实例中使用下列缩写:

[0282] FC 前模具曲面

[0283] BC 后模具曲面

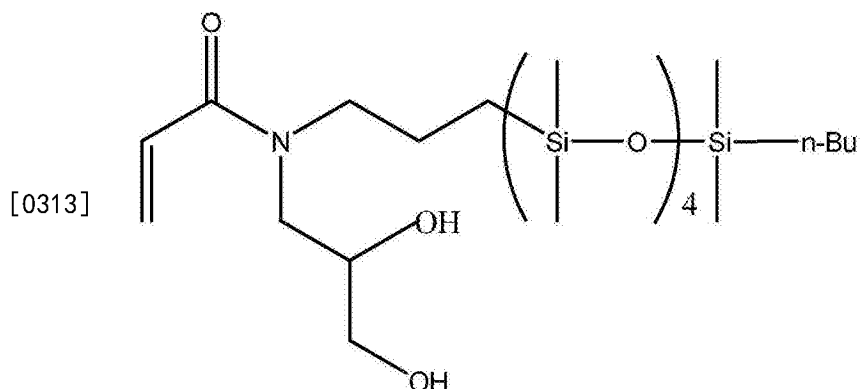
[0284] SiMAA (3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)丙基-双(三甲基硅氧基)甲基硅烷

[0285] (也被称为为SiGMA)

[0286] DMA N,N-二甲基丙烯酰胺

[0287] HEMA 甲基丙烯酸2-羟乙酯

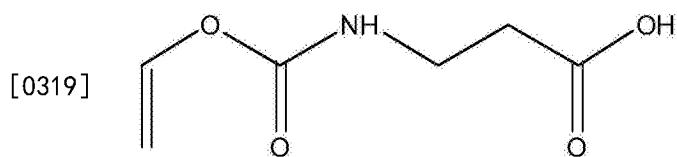
- [0288] HEAA 羟乙基丙烯酰胺
- [0289] HBMA 甲基丙烯酸2-羟丁酯,如合成实例1中所述制备
- [0290] HPMA 甲基丙烯酸2-羟丙酯(ACROS)
- [0291] DMHEMA 甲基丙烯酸二甲基羟乙酯,如合成实例2中所述制备
- [0292] mPDMS 800-1000MW(M_n)一甲基丙烯酰氧基丙基封端的一-正丁基封端的
- [0293] 聚二甲基硅氧烷
- [0294] OH-mPDMS α -(2-羟基-1-甲基丙烯酰氧基丙氧基丙基)- ω -丁基-十甲基五硅氧烷,
- [0295] (MW612g/mol),如US20100249356 A1的实例8中所述制备
- [0296] Norbloc 2-(2'-羟基-5-甲基丙烯酰氧基乙基苯基)-2H-苯并三唑
- [0297] D30 3,7-二甲基-3-辛醇
- [0298] IPA 异丙醇
- [0299] TAC 氰尿酸三烯丙酯
- [0300] TEGDMA 四乙二醇二甲基丙烯酸酯
- [0301] TRIS 3-甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基硅氧基)硅烷
- [0302] acPDMS 双-3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基丙基聚二甲基硅氧烷(MW约
- [0303] 1000g/摩尔)
- [0304] CGI819 双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)苯基氧化膦
- [0305] EtOAc 乙酸乙酯
- [0306] DA 癸酸
- [0307] 大分子单体III 描述于US 6,943,203的实例25中
- [0308] GMMA 甲基丙烯酸2,3-二羟基丙酯
- [0309] TAA 叔戊醇
- [0310] ETOH 乙醇
- [0311] SA-2 N-(2,3-二羟基丙烷)-N'-(丙基四(二甲基甲硅烷氧基)二甲基丁基硅烷)
- [0312] 丙烯酰胺,如式XI所示



- [0314] NVP N-乙烯基吡咯烷酮
- [0315] BHT 丁基化羟基甲苯
- [0316] PVP 聚(N-乙烯基吡咯烷酮)

[0317] EGVE 乙烯乙二醇乙烯基醚

[0318] VINYL 包含乙烯基醚的离子酰胺,其具有结构



[0320] 并且在实例的合成实例4中制备

[0321] BAE(硼酸酯)如下形成:

[0322] 将1.24份的5%(重量)乙二醇四乙酸溶液,299份(重量)甘油和100份(重量)硼酸加入反应烧瓶中。在搅拌下将混合物加热至90℃。当将混合物搅拌155分钟时,抽真空以将压力降低至小于6托,除去水蒸气。将压力降低至小于2托,并且继续反应2小时或所需要的时长,直至使用Karl Fischer测试,混合物的%水减小到小于0.2%。

[0323] BAGE(硼酸甘油酯)如下形成:

[0324] 在搅拌下,在35-40℃下,用60分钟向如上所述制备的BAE中加入624份(重量)的甘油。

[0325] 比较例

[0326] 通过在80%反应性组分/20%稀释剂的混合物中将表1中所列的组分与稀释剂(50%乙醇/50%乙酸乙酯)混合来形成反应混合物。通过在环境温度下施加真空对反应混合物进行脱气约17(±3)分钟。然后将反应混合物投配到热塑性接触镜片模具中(由Zeonor制成的前曲面,和得自聚丙烯的后曲面)并在45℃,氮气氛下使用Philips TL20W/03T荧光灯泡和4-5mW/cm²固化约20分钟。所得的镜片在环境温度下,使用去离子水从前曲面模具上释放,转移至包含硼酸盐缓冲盐水的小瓶中至少24小时,然后在122℃下高压灭菌30分钟。所得的镜片为模糊的,但当在拇指和食指之间摩擦时,感觉润滑。

[0327] 测量雾度百分比并且结果列于表1中。

[0328] 实例1和2

[0329] 重复比较例,不同的是增加HEMA,而NVP减少,如下表1所示。使用机械力将镜片从前曲面模具上释放,并在去离子水中,在环境温度和压力下提取。当在拇指和食指之间摩擦时,两个镜片均感觉润滑。对于两个镜片均测量雾度百分比,并示于下表1中。

[0330] 表1

[0331]

实例编号	实例1	实例2	比较例1
组分	重量%	重量%	重量%
mPDMS1000	20	20	20
TRIS	20	20	20
NVP	47	39.25	52
HEMA	10.75	18.5	5.75
CGI819	2	2	2
TEGDMA	0.25	0.25	0.25
%雾度	22	15	259

[0332] 比较例1的镜片是非常模糊的,显示259%的雾度值,然而实例1和2的镜片分别具

有显著改善的22%和15%的雾度值。比较例的镜片是如此模糊的,以至于它们不能被用作接触镜片。

[0333] 实例3至13

[0334] 由下列组分形成一系列镜片制剂:

[0335] 38.5重量% mPDMS

[0336] 58.25重量% NVP和HEMA,混合(单独的量示于表2中)。

[0337] 2% Norbloc

[0338] 1重量% TEGDMA

[0339] 0.25CGI819

[0340] 将反应性组分与稀释剂(50%TAA/50%DA)以80重量%反应性组分:20重量%稀释剂的比率混合。在实例1和实例2所述的方法后,反应混合物被浇注并固化成镜片。镜片在50/50异丙醇/水中被释放,在70/30异丙醇/水中被提取,并且随后在去离子水中进行平衡。将镜片转移到包含硼酸盐缓冲盐水的小瓶中至少24小时,然后在122℃下高压灭菌30分钟。测量镜片特性并记录在下表2中。

[0341]

表 2

实例编号	[HEMA] 重量%	[NVP] 重量%	HEMA: NVP ¹	HO:Si (mol.)	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk
								模量(psi)	断裂伸长率(%)	
3	5.75	52.50	0.0935	0.10	61.8 (0.1)	479 (8)	62 (4)	53.2 (2.5)	162.6 (34.8)	102.1
4	6.75	51.50	0.112	0.12	61.4 (0.2)	464 (20)	54 (6)	57.9 (3.6)	187.3 (51.1)	98.3
5	7.75	50.50	0.131	0.14	58.9 (0.1)	233 (59)	58 (5)	61.6 (5.2)	189.8 (50.4)	102.1
6	8.75	49.50	0.152	0.16	58.2(0.2)	17(17)	60(5)	67.0 (3.9)	157.4(43.8)	100.3
7	9.75	48.50	0.172	0.17	60.0(0.3)	5(1)	59.5(5)	70.6(4)	159.2(47.5)	96.3
8	10.75	47.50	0.193	0.19	59.1 (0.0)	8 (0)	60 (7)	79.9 (1.9)	196.2 (24.6)	89.1
9	15.75	42.50	0.316	0.28	55.7 (0.0)	11 (1)	70 (7)	97.5 (4.2)	192.8 (39.2)	83.5
10	18.75	39.50	0.405	0.33	51.7 (0.1)	16 (2)	* NW	102.5 (4.0)	180.6 (38.6)	77.3
11	21.75	36.50	0.509	0.39	49.7 (0.1)	44 (2)	* NW	115.9 (3.1)	206.3 (53.8)	62.3
12	25.75	32.50	0.677	0.46	46.5 (0.3)	112 (4)	* NW	119.6 (6.9)	199.5 (46.6)	63.2
13	29.00	29.25	0.839	0.52	40.7 (0.2)	186 (3)	* NW	138.8 (6.7)	190.7 (32.4)	59.7

1 摩尔比
* NW =不可润湿

[0342] 如由实例3-5中可见,由包含小于约8重量%HEMA的反应混合物制成的镜片表现出非常高的雾度值(>约200%),这对于接触镜片是不适宜的,然而具有介于约9和22重量%HEMA之间的镜片表现出特别优异的雾度值(9-44%)。还应该指出的是,由具有小于约40重

量%NVP的反应混合物形成的镜片表现出不佳的润湿性和拒水性。

[0343] 实例3-13表明控制在制剂中羟基基团与硅的摩尔比产生了具有低雾度的镜片。在实例3-13的制剂中,对于H₂O:Si所需的范围为约0.16至约0.4。

[0344] 实例3至13还表明当HEMA的量增大时,镜片的Dk降低,即使在水凝胶中含有机硅的组分和硅的量保持相同。因此,在希望最大化Dk的情况下,HEMA被限制在足以提供透光的镜片的量,诸如具有小于约50%的雾度值的那些。在实例3-13中,这将为HEMA浓度介于约9和约16重量%之间(实例6-9),这显示低雾度和Dk值大于约90%两者。

[0345] 如由其它记录的镜片特性可见(前进接触角、水含量、机械性能和Dk),具有所需特性范围的镜片可使用本专利申请教导的内容进行制备。

[0346] 实例14-17

[0347] 重复实例8,不同的是HEMA用(甲基)丙烯酸羟烷基酯单体替换,示于下表3中。HPMA还表现出低%雾度(16%)。然而,HBMA和DMHEMA表现出超过500%的不可接受的%雾度值。

[0348]

表 3

实例编号	组分	HOMA: NVP	HO:Si	% H ₂ O	% 雾度	DCA	模量(psi)	断裂伸长率(%)	Dk
8	HEMA	0.193	0.18	59.1 (0.0)	8 (0)	60 (7)	79.9 (1.9)	196.2 (24.6)	89.1
14	HPMA	0.174	0.17	58.9 (0.1)	16 (0)	63 (5)	73.4 (1.5)	230.1 (1.8)	98.5
15	HBMA	0.159	0.16	55.2 (0.2)	515 (4)	NT	NT	NT	NT
16	DMHEMA	0.159	0.16	62.3 (0.1)	519 (3)	NT	NT	NT	NT

[0349] 实例17-22

[0350] 重复实例8,不同的是改变(甲基)丙烯酸羟烷基酯和NVP的量提供(甲基)丙烯酸羟烷基酯:NVP约0.2的摩尔比。GMMA具有两个羟基基团。因此,制备具有两种不同GMMA浓度的制剂,实例21(13.23重量%GMMA,0.408比率,计算两个羟基)和实例22(6.62重量%GMMA,0.204,计算两个羟基)。

[0351] 实例20和21产生模糊的反应混合物,它们不固化成镜片。实例17-19和22产生透光的反应混合物,它们遵循实例8所述的步骤被浇注成镜片。测量镜片特性。制剂和镜片特性

示于下表4中。

[0352] 比较例18和19至实例15和16分别能够看出在H₂O:Si比率上从实例15和实例16中的0.16至实例18和实例19中的0.19的小的变化使雾度值从超过500%降低至15%或更小。因此,类似实例3-13,在羟基烷基单体与H₂O:的比率上非常微小的变化导致在雾度上引人注目的减少。

[0353] 比较例21和22,能够看出当GMA的摩尔量被调节至匹配两个羟基时,形成透光的镜片。据信包括HEAA作为羟基烷基单体的实例20,不提供可润湿的镜片,因为HEAA包含两个极性基团,酰胺和羟基基团,使得HEAA比在实例17-19和21-22中所用的甲基丙烯酸羟基酯更加极性。据信,增加HEAA的极性导致与mPDMS相容性的问题。然而,HEAA具有与更极性的有机硅,诸如SiMAA、OH-mPDMS、N-(2,3-二羟基丙烷)-N'-(丙基四(二甲基甲硅烷氧基)二甲基丁基硅烷)丙烯酰胺协作的可能。因此,多种(甲基)丙烯酸羟基酯化合物可被用于形成本发明的水凝胶。

[0354]

表 4

实例	17	18	19	20	21	22
组分	HPMA	HBMA	DMHEMA	HEAA	GMMA	GMMA
NVP (重量%)	47.5	45.18	45.18	48.75	45.01	51.63
HOMA Cpd (重量%)	10.75	13.07	13.07	9.50	13.23	6.62
HOMA:NVP (摩尔)	0.174	0.203	0.203	0.188	0.408	0.204
HO:Si	0.19	0.19	0.19	0.19	0.38	0.19
% H ₂ O	58.9 (0.1)	54.5	60.4	NT*	NT*	62.6
% 雾度	16 (0)	8	15	NT*	NT*	12
DCA	63 (5)	46	70	NT*	NT*	49
MOD (psi)	73.4 (1.4)	120.5	68.7	NT*	NT*	70.4
断裂伸长率 (%)	230.1 (1.8)	179.3	206.5	NT*	NT*	203.5
Dk	93.4	93.4	90	NT*	NT*	85.3

NT*=未测试

[0355] 实例23-24

[0356] 重复实例8,不同的是NVP用DMA(实例25)或VMA(实例24)替换。实例24固化不充分。镜片难以脱模并且感觉是粘性和发粘的。实例23的镜片良好固化,并且非常透光,但拒水。结果和其它镜片特性概括于下表5。

[0357] 表5

[0358]

	实例8	实例23	实例24
组分	重量%	重量%	重量%
mPDMS1000	38.50	38.50	38.50
NVP	47.50	0.00	0.00
DMA	0.00	0.00	47.50
¹ VMA	0.00	47.50	0.00
HEMA	10.75	10.75	10.75
TEGDMA	1.00	1.00	1.00
Norbloc	2.00	2.00	2.00
CGI819	0.25	0.25	0.25
稀释剂	20.00	20.00	20.00
TAA	50.00	50.00	50.00
DA	50.00	50.00	50.00
%H ₂ O	59	NT	51.7
%雾度	9	NT	7
DCA	54	NT	*
MOD(psi)	70	NT	134.2
断裂伸长率(%)	245	NT	136.9
Dk	91	NT	NT

[0359] NT=不可润湿

[0360] 实例25-30

[0361] (甲基)丙烯酸羟烷基酯、HEMA用含有机硅的甲基丙烯酸羟基(烷基)酯SiMAA、SA-2或HO-mPDMS替换。制备表6中所示的镜片制剂,如实例1所述的固化并高压灭菌。制剂中的每一种形成透光的反应性混合物。实例26-28的镜片是明显模糊的,但实例28确实表现出可接受的前进动态接触角(72°)。对于这些镜片没有测量另外的特性。令人惊讶地,如通过实例26和27所示,当硅氧烷不具有羟基基团,诸如mPDMS存在时,SiMAA为不充分的增容剂以替换所有的(甲基)丙烯酸羟烷基酯。然而,当SiMAA为仅使用的有机硅时,如通过实例29和30所示,可制备透光的镜片而无需(甲基)丙烯酸羟烷基酯。然而,这些镜片表现出相对低的Dk值,小于50巴,和非常高的模量。实例27和28表明HO-mPDMS和SA2还不足以形成透光的镜片,甚至当它们为制剂中仅有的有机硅时。当实例26-30的镜片的HO:Si比率仅使用不具有Si的含羟基组分计算时,对于每个实例26-30,该比率为0。

[0362]

表 6a

实例	25	26	27	28	29	30
组分	SiMAA	SiMAA	OH-mPDMS (n=4)	SA2	SiMAA	SiMAA
mPDMS 1000	38.50	16.67	0.00	0.00	0.00	0.00
NVP	23.35	45.18	45.18	45.18	45.18	61.85
HOSiMA Cpd	34.90	34.90	51.57	51.57	51.57	34.90
HOSiMA: NVP (摩尔)	0.393	0.203	0.207	0.237	NC	NC
HO ₂ Si	0.12	0.19	0.2	0.4	0.33	0.33
TEGDMA	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Norbloc	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
CGI 819	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
稀释剂	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
TAA	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
DA	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00

表 6b

[0363]

<u>实例编号</u>	<u>%H₂O</u>	<u>%雾度</u>	<u>DCA</u>	<u>机械性能</u>	<u>Dk</u>
				<u>模量(psi)</u>	<u>断裂伸长率(%)</u>
28	NT	117 (4)	72 (21)	NT	NT
30	60.7 (0.2)	7 (0)	33 (3)	370.8 (30.1)	130.5 (22.9)
29	45.4 (0.3)	7 (0)	37 (4)	705.2 (81.7)	122.2 (14.7)

[0364] 实例31-40

[0365] 制备包含(甲基)丙烯酸羟烷基酯和含硅氧烷的甲基丙烯酸羟基(烷基)酯两者的

另外的制剂,如下表7所示。对于每个制剂的反应性组分与20重量%的稀释剂共混(EtOH与EtOAC的50:50共混物)。

[0366]

表 7:

实例	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
组分	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
mPDMS 1000	20	20	20	20	20	00	0	20	20	20
TRIS	20	0	0	0	0	0	0	0	20	20
OH-mPDMS, n=4	0	0	0	20	20	40	40	0	0	0
SiMAA	0	20	20	0	0	0	0	0	0	0
大分子单体 III	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
acPDMS 1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NVP	49	52	47	52	47	52	47	47	52	47.00
HEMA	5.75	5.75	10.75	5.75	10.75	5.75	10.75	10.75	5.75	10.75
TEGDMA	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2
CGI 819	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

[0367]

	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
特性										
% H ₂ O	46.4 (0.2)	53.9 (0.7)	51.8 (0.1)	NT	54.1 (0.2)	55.6 (0.1)	53.5 (0.1)	43.6 (0.7)	57.5 (0.2)	57.3 (0.1)
HO-Si	0.11	0.25	0.36	0.20	0.30	0.34	0.45	?	0.11	0.20
%雾度	260 (10)	193 (21)	12 (0)	NT	22 (1)	163 (6)	12 (1)	64 (9)	259 (36)	22 (0)
DCA	75 (16)	55 (4)	52 (2)	NT	50 (5)	58 (1)	56 (3)	NT	63 (9)	NT
DK	NT	NT	62	NT	88	NT	73	NT	NT	84

[0368] 由于(甲基)丙烯酸羟烷基酯的不充足含量(5.75重量%)提供硅氧烷组分的量和类型,以及差的稀释剂,乙醇/乙酸乙酯,实例31、32、36和39均为极其模糊的(雾度值大于100%)。实例34同样是极其模糊的,并且没有测量它的特性。实例31和39包含最多的硅,最

低的HO:Si比率和最高的雾度值。实例32与实例39具有相同的HEMA量(5.75重量%),但具有20重量% mPDMS和20重量% HO-mPDMS。向制剂中添加20重量% HO-mPDMS使得HO:Si比率从0.11增加至0.25,并且使得雾度从259降低至163,降低了50%。用HO-mPDMS(40%,实例36)替换所有的mPDMS使得HO:Si比率增加并且雾度从(259%)降低至163%,这是显著的降低,但仍不期望地模糊。用含羟基的有机硅,诸如SiMAA或HO-mPDMS替换mPDMS或TRIS降低雾度,但还不足以形成带有其它所需特性平衡的透光的镜片。因此,含羟基的有机硅组分,诸如SiMAA或HO-mPDMS在清晰度上不具有与羟烷基单体相同的效应。甚至已被公开为可用的增容剂的实质量的羟基官能化有机硅不形成透光的镜片。

[0369] 实例60(5.75重量% HEMA, 20.5重量% mPDMS, 并且HO:Si为0.19)表现出7%的雾度水平。实例68-73(其包含6.75% HEMA, 16.5重量% mPDMS和27.5HO-mPDMS, 并且HO:Si为0.24)具有介于2-17%之间范围的雾度值。因此,在含非有机硅羟烷基单体的浓度以及HO:Si比率上微小的变化可以最低限度显著改善所得的水凝胶的清晰度。另外,极性稀释剂,诸如本发明中所公开的那些可以较低的浓度改善雾度值,诸如实例34和36中的那些。

[0370] 剩余的例子表现出显著改善的雾度值(小于100%雾度)。实例38的镜片表现出一些雾度,如以64%雾度值记录,并且还为不可润湿的。实例31-40表明甚至带有含有机硅(甲基)丙烯酸羟烷基酯,(甲基)丙烯酸羟烷基酯与N-乙基基酰胺单体的摩尔量必须被保持以产生具有期望的清晰度水平的镜片。

[0371] 实例41-48

[0372] 改变所用的稀释剂体系和硅氧烷组分制备另外的反应混合物,如在表8所示。所有的混合物使用80重量%反应性组分和20重量%稀释剂形成。根据上文实例1中所述的步骤,镜片被模塑、固化、处理并灭菌。测量镜片特性并示于表8中。

[0373] 表8

[0374]

	实例41	实例42	实例43	实例44
mPDMS	20	20	20	20
TRIS	18.5	18.5	18.5	18.5
NVP	47.5	47.5	47.5	47.5
HEMA	10.75	10.75	10.75	10.75
TEGDMA	1	1	1	1
Norbloc	2	2	2	2
CGI819	0.25	0.25	0.25	0.25
稀释剂	1:1EtOAc:EtOH	TAA	D30	1:1TAA:DA
EWC	46.0±1.6%	55.5±0.1%	58.9±0.1%	57.4±0.1%
雾度	50±19	10±2	12±1	7±0
DCA	NT	NT	66±4°	69±6°
模量	100±13psi	83±9psi	80±7psi	88±6psi
断裂伸长率	305±105%	330±49%	307±39%	285±73%
Dk	NT	80	64	75

[0375] NT=未测试

[0376] 表9

[0377]

	实例45**	实例46	实例47**	实例48
mPDMS	38.5	38.5	38.5	38.5
NVP	47.5	47.5	47.5	47.5
HEMA	10.75	10.75	10.75	10.75
TEGDMA	1	1	1	1
Norbloc	2	2	2	2
CGI819	0.25	0.25	0.25	0.25
稀释剂	1:1EtOAc:EtOH	TAA	D30	1:1TAA:DA
EWC	**	56.3±0.2%	**	59±0.1%
雾度	**	8±0	**	9±1
DCA	**	74±2°	**	54±3°
模量	**	62±9psi	**	70±5psi
%断裂伸长率	**	252±63%	**	245±62%
Dk	**	107	**	91

[0378] **共混物是不混溶的

[0379] 实例45和47的共混物是不混溶的,并且没有浇注成镜片。这些实例表明宽泛的稀释剂范围可被用于形成本发明的镜片。这些实例还表明当光致固化时,仲醇向制剂提供特性包括清晰度和模量的期望的平衡。当没有TRIS被包括在反应混合物中时,乙酸乙酯/乙醇稀释剂不形成可混溶的共混物。乙酸乙酯/乙醇稀释剂甚至在带有TRIS时,实例41的镜片比表现出雾度值介于7-12%之间的实例42-44表现出更高且更可变的雾度值(50±19)。

[0380] 实例49-53

[0381] 形成具有在下表10中所列的组分的一系列镜片制剂。反应性组分与稀释剂(TAA)以80重量%反应性组分:20重量%稀释剂的比率混合。通过在环境温度下施加真空对反应混合物进行脱气约17(±3)分钟。然后将反应混合物投配到热塑性接触镜片模具中(由Zeonor制成的前曲面,和得自聚丙烯的后曲面)并在45℃,氮气氛下使用Philips TL20W/03T荧光灯泡和4-5mW/cm²固化约20分钟。镜片在50/50异丙醇/水中被释放,在70/30异丙醇/水中被提取,并且随后在去离子水中进行平衡。将镜片转移到包含硼酸盐缓冲盐水的小瓶中至少24小时,然后在122℃下高压灭菌30分钟。测量镜片特性并记录在下表11中。

[0382]

表 10

比较	实例 49	实例 50	实例 51	实例 52	实例 53	实例 54	实例 55	实例 56	实例 57	实例 58
mPDMS 1000	29.5	35.5	38.5	41.5	44.5	20.5	25.5	29.5	38.5	41.5
NVP	60.5	54.5	51.5	48.5	45.5	69.5	64.75	59.75	50.75	47.75
GMA	6.75	6.75	6.75	6.75	6.75	5.75	5.75	6.75	6.75	6.75
TEGDMA	1	1	1	1	1	2	1.75	1.75	1.75	1.75
Norbloc	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
CGI 819	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

[0383]

表11

[0384]

实例	% H ₂ O	%雾度	DCA			HO:Si	Dk
				模量(psi)	断裂伸长率(%)		
49	68.2 (0.3)	5 (0)	47 (5)	53.5 (3.8)	197.1 (53.2)	0.26	63
50	65.2 (0.2)	6 (1)	50 (4)	65.6 (4.7)	187.6 (40.9)	0.21	85
51	64.3 (0.2)	9 (0)	48 (9)	56.6 (6.9)	202.0 (53.3)	0.20	82
52	63.0 (0.2)	10 (0)	57 (5)	64.1 (4.5)	190.4 (63.5)	0.18	93
53	55.4 (0.1)	11 (1)	57 (7)	76.1 (4.5)	200.2 (70.6)	0.17	110
54	69.4(0.4)	7(0)	46(11)	55.7(4.0)	145.4(28.2)	0.31	52.6
55	67.3(0.1)	5(1)	40(6)	56.6(4.1)	165.7(24.8)	0.25	77.8
56	63.4(0.2)	7(1)	49(6)	78.5(2.6)	145.8(33.8)	0.26	73.7
57	60(0.2)	2(1)	43(3)	91.2(13.1)	148.5(28.5)	0.20	91.9
58	58.6(0.4)	5(1)	38(11)	99.3(11.6)	150.7(27.8)	0.18	97

[0385] 所有的镜片表现出优异的雾度和前进接触角以及期望的低模量。制备具有透氧度范围为65至110巴的材料。

[0386] 测量实例54-58的镜片的脂笼蛋白(lipcalin)、粘蛋白和溶菌酶吸收率。还测量了%活性的溶菌酶。结果示于下表12中。

[0387] 表12

[0388]

实例编号	脂笼蛋白 ($\mu\text{g}/\text{镜片}$)	粘蛋白 ($\mu\text{g}/\text{镜片}$)	溶菌酶 ($\mu\text{g}/\text{镜片}$)	%活性物质溶菌酶
54	4.17 (0.66)	5.73 (0.17)	7.21 (0.19)	86.00 (9.00)
55	3.57 (0.31)	5.81 (0.21)	7.92 (0.45)	83.00 (6.24)
56	3.16 (0.59)	5.72 (0.43)	7.95 (0.50)	77.00 (6.00)
57	2.73 (0.24)	5.74 (0.67)	8.07 (0.22)	81.00 (6.08)
58	3.05 (0.40)	5.40 (0.44)	8.49 (0.21)	81.33 (8.74)

[0389] 如通过表12中的数据所示,实例54-58的镜片表现出期望的低脂笼蛋白和粘蛋白吸收率。同样,大多数溶菌酶以活性形式保留。

[0390] 实例59-67

[0391] 形成具有下表13中所列的一系列镜片制剂。反应性组分与稀释剂(1:1TAA:癸酸)以80重量%反应性组分:20重量%稀释剂的比率混合。通过在环境温度下施加真空对反应混合物进行脱气约17(± 3)分钟。然后将反应混合物投配到热塑性接触镜片模具中(由Zeonor制成的前曲面,和得自聚丙烯的后曲面)并在45°C,氮气氛下使用Philips TL20W/03T荧光灯泡和4-5mW/cm²固化约20分钟。镜片在50/50异丙醇/水中被释放,在70/30异丙醇/水中被提取,并且随后在去离子水中进行平衡。将镜片转移到包含硼酸盐缓冲盐水的小瓶中至少24小时,然后在122°C下高压灭菌30分钟。测量镜片特性并记录在下表14中。

[0392] 表13

[0393]

实例编号	mPDMS	NVP	HEMA	TEGDMA	Norbloc	CGI819
59	20.50	65.50	10.75	1.00	2.00	0.25
60	20.50	70.50	5.75	1.00	2.00	0.25

61	29.50	56.50	10.75	1.00	2.00	0.25
62	35.50	50.50	10.75	1.00	2.00	0.25
63	38.50	47.50	10.75	1.00	2.00	0.25
64	41.50	44.50	10.75	1.00	2.00	0.25
65	44.50	41.50	10.75	1.00	2.00	0.25
66	47.50	38.50	10.75	1.00	2.00	0.25
67	50.50	35.50	10.75	1.00	2.00	0.25

[0394]

表 14

实例编号	[mPDMS] %	[HEMA] %	[NVP] %	HO:Si	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk
								模量(psi)	断裂伸长率(%)	
59	20.5	10.75	65.5	0.36	70.5 (0.2)	4 (1)	55 (6)	51.0 (6.3)	208.7 (37.5)	48.9
60	20.5	5.75	70.5	0.19	78.1(0.1)	6(0)	50(6)	30.8(2.6)	224.9(29.6)	58.1
61	29.5	10.75	56.5	0.25	65.2 (0.2)	7 (0)	56 (4)	59.1 (1.8)	204.6 (21.4)	63.6
62	35.5	10.75	50.5	0.21	63.2 (0.3)	7 (0)	53 (4)	64.3 (3.2)	208.4 (34.3)	75.0
63	38.5	10.75	47.5	0.19	59.0 (0.1)	9 (1)	54 (3)	70.1 (5.1)	245.0 (62.1)	91.0
64	41.5	10.75	44.5	0.18	NT	NT	NT	NT	NT	NT
65	44.5	10.75	41.5	0.17	52.2 (0.3)	9 (0)	56 (5)	93.7 (5.6)	162.9 (22.4)	114.2
66	47.5	10.75	38.5	0.16	51.6 (0.3)	9 (1)	63 (7)	89.5 (5.3)	163.2 (56.1)	118.4
67	50.5	10.75	35.5	0.15	47.0 (0.4)	10 (1)	119 (4)	103.7 (7.3)	153.7 (39.7)	134.9

[0395] 如由表14中的数据可见,本发明提供宽泛的制剂范围,所述制剂产生具有非常低雾度的接触镜片。有机硅组分、mPDMS可以至多约50重量%的量被包括,并且还产生具有水含量、前进接触角和透氧度期望的平衡的接触镜片。没有测试实例64的镜片的特性。所有的

制剂具有在本发明范围内的H0:Si。

[0396] 实例68-73

[0397] 通过混合表15中所列的组分来形成反应混合物并且通过在环境温度下施加真空对该反应混合物进行脱气约17(± 3)分钟。反应组分的量作为反应组分的重量%列出,而不具有稀释剂。将反应混合物与表16中所列的稀释剂混合以形成反应混合物。然后在室温和 $< 0.1\% \text{O}_2$ 下,将反应混合物(75 μL)投配热塑性接触镜片模具中(FC-Zeonor, BC聚丙烯),在投配之前,所述反应混合物已被在 N_2 箱中,在室温(隔室1,图1)下脱气最少12小时。将BC放置在FC模具上以产生在货盘上的8个BC/FC组件。制备八个货盘,移入到固化隔室中(隔室2)并且放置在装有镜子的表面上。将石英板(12.50mm $\times$ 6.25mm $\times$ 0.50mm)放置在每个货盘之上,并且镜片以4-5mW/cm²强度, $< 0.1\% \text{O}_2$ 和62-65 $^{\circ}\text{C}$ 被固化20分钟。

[0398] 对于所有镜片的模具手动地脱模(镜片保留在FC中)。通过在前曲面的背部挤压,干燥释放镜片。镜片在去离子水中提取。

[0399] 所有的镜片保存在镜片小瓶的硼酸酯缓冲润湿溶液中,并且在122 $^{\circ}\text{C}$ 下灭菌30分钟。镜片的特性示于表17中。

[0400] 表15

基础制剂	
组分	%
mPDMS 1000	16.50
OH-mPDMS, n=4	27.50
NVP	46.55
HEMA	6.75
EGDMA	0.45
Norbloc	1.75
CGI 819	0.50

[0403] 对于这些实例的制剂的H0:Si比率为0.24。

[0404] 表16

[0405]

稀释剂体系						
实例编号	68	69	70	71	72	73
稀释剂@10%	无	100% TAM	50/50 TAM/BA	50/50 TAM/BAGE	70/30 TAM/BAGE	50/50 TAM/PG
水平	0.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
TAM	N/A	100.00	50.00	50.00	70.00	50.00
BAGE	N/A	N/A	N/A	50.00	30.00	N/A
BA	N/A	N/A	50.00	N/A	N/A	N/A
PG	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	50.00

[0406] 表17

[0407]

镜片	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk	直径 (mm)	残余的 NVP% @ 20min
				模量 (psi)	断裂伸 长率 (%)			
68	53.7 (0.1)	9 (1)	40 (5)	136 (16)	142 (42)	98	13.95 (0.11)	1.76 (0.01)
69	54.6 (0.3)	8 (1)	47 (4)	127 (17)	163 (36)	93	13.62 (0.16)	2.08 (0.12)

[0408]

70	60.0 (0.2)	17 (0)	82 (8)	92 (13)	138 (40)	98	14.38 (0.03)	0.44 (0.03)
71	60.8 (0.2)	17 (1)	84 (4)	78 (10)	162 (34)	95	14.53 (0.03)	0.27 (0.00)
72	60.4 (0.3)	13 (2)	79 (6)	90 (11)	134 (39)	96	14.49 (0.03)	0.27 (0.01)
73	60.5 (0.2)	2 (0)	81 (6)	87 (12)	121 (40)	97	14.41 (0.04)	0.49 (0.04)

[0409] 实例68表现出非常低雾度(9%)和前进接触角(40°),但模量为136,这在一些情况下是高于期望的。在实例69至73中,评估各种稀释剂混合物以确定它们对镜片特性的影响。在每个实例69至73中,添加10%的稀释剂,具有不同的多羟基醇作为助稀释剂。如由实例70

至73可见,多元醇的包含使所得镜片的模量降低了至多约40%。由于在固化的最后,它们高水平的可提取性,实例68和69的镜片在镜片直径上表现出比期望的偏差更高。实例70-73表明包含多羟基的组分作为助稀释剂可减少可提取性的水平和在镜片直径上的改变。

[0410] 实例74-79

[0411] 通过混合表18中所列的组分来形成反应混合物并且通过在环境温度下施加真空对该反应混合物进行脱气约17(± 3)分钟。然后在室温和 $<0.1\%O_2$ 下,将反应混合物(75 μ L)投配热塑性接触镜片模具中(FC-Zeonor,BC聚丙烯),在投配之前,所述反应混合物已被在 N_2 箱中,在室温(隔室1,图1)下脱气最少12小时。将BC放置在FC模具上,并且将镜片移到隔室2中并且在4-5mW/cm²强度, $<0.1\%O_2$ 和62-65℃下固化20分钟。

[0412] 对于所有镜片的模具被机械地分离脱模(镜片保留在FC中)。通过在前曲面的背部挤压,干燥释放镜片。镜片在去离子水中提取。

[0413] 所有的镜片保存在镜片小瓶的硼酸酯缓冲润湿溶液中,并且在122℃下灭菌30分钟。镜片的特性示于表19中。

[0414] 表18

[0415]

BAGE	0.0%	0.0%	0.5%	1.0%	1.5%	2.5%
------	------	------	------	------	------	------

[0416]

(重量%)						
实例编号	74	75	76	77	78	79
mPDMS 1000	16.50	16.50	16.50	16.50	16.50	16.50
OH-mPDMS, n=4	27.50	27.50	27.50	27.50	27.50	27.50
NVP	46.55	46.55	46.55	46.55	46.55	46.55
HEMA	6.75	6.75	6.75	6.75	6.75	6.75
EGDMA	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
Norbloc	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
CGI 819	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
稀释剂	0	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
TAM	0	100.00	90.00	80.00	70.00	50.00
BAGE	0	0.00	10.00	20.00	30.00	50.00

[0417] 表19

[0418]

镜片	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk	直径 (mm)	残余的 NVP%
				模量 (psi)	断裂伸 长率 (%)			
74	54 (0)	7 (0)	41 (7)	133 (8)	170 (31)	95	14.09 (0.08)	0.80 (0.00)
75	56 (0)	8 (1)	36 (13)	130 (8)	178 (33)	93	13.96 (0.05)	0.19 (0.01)
76	56 (0)	10 (1)	48 (4)	115 (7)	193 (28)	101	14.04 (0.05)	0.17 (90.00)
77	57 (0)	18 (1)	62 (8)	110 (9)	159 (22)	98	14.27 (0.05)	0.22 (0.01)
78	58 (0)	18 (1)	84 (6)	107 (8)	157 (31)	94	14.55 (0.02)	0.21 (0.00)
79	59 (0)	15 (1)	83 (6)	99 (7)	169 (39)	93	14.60 (0.05)	0.27 (0.00)

[0419] 实例74不包含稀释剂并且表现出期望的低雾度和前进接触角。实例75至79包含5重量%的稀释剂,其中实例76至79包含介于0.5和2.5重量%之间的BAGE作为助稀释剂。与无稀释剂制剂的实例74和仅包含叔戊醇作为稀释剂的实例75两者相比,实例76和77表现出期望的前进接触角和减少的模量。实例76至79还表现出稳定的直径和在固化结束时低残余的NVP。

[0420] 实例80-86

[0421] 将表20中所列的反应组分与表21中所列的稀释剂混合。所得的反应混合物被分配到镜片模具中,进行固化和处理,如实例74-79中所述。测量镜片的特性并示于下表22中。

[0422] 表20

基础制剂	
组分	%
mPDMS 1000	16.50
OH-mPDMS, n=4	27.50
NVP	44.55
HEMA	8.75
EGDMA	0.45
Norbloc	1.75
CGI 819	0.50

[0423]

[0424] 表21

[0425]

实例编号	80	81	82	83	84	85	86
TAM	无	5.0%	4.9%	4.75%	4.5%	4.0%	2.5%

PVPK90	无	无	0.1%	0.25%	0.5%	1.0%	2.5%
--------	---	---	------	-------	------	------	------

[0426] 表22

[0427]

镜片	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk	直径 (mm)	残余的 NVP%
				模量 (psi)	断裂伸长率 (%)			
80	54 (0)	11 (1)	71 (6)	142 (8)	164 (32)	87	14.10 (0.05)	0.69 (90.04)

[0428]

81	55 (0)	10 (1)	48 (7)	144 (7)	153 (31)	99	13.98 (0.03)	0.13 (0.01)
82	56 (0)	11 (1)	39 (8)	140 (9)	151 (43)	93	14.00 (0.02)	0.13 (0.00)
83	56 (0)	11 (0)	64 (10)	132 (10)	181 (30)	94	13.99 (0.04)	0.13 (0.02)
83	55 (0)	11 (1)	55 (4)	115 (13)	188 (36)	97	14.02 (0.04)	0.14 (0.01)
85	55 (0)	14 (1)	54 (10)	117 (12)	105 (20)	98	14.03 (0.05)	0.17 (0.01)
86	55 (0)	36 (5)	64 (7)	122 (11)	199 (34)	90	14.13 (0.06)	0.27 (0.1)

[0429] 少量的PVP(基于反应混合物中所有组分的0.1至2.5重量%)随着稀释剂被添加。PVP介于约0.5和2.5重量%之间的量(实例P-R)减少模量而不负面地影响前进接触角。模量的降低令人惊讶地基于添加的少量PVP和所用的PVP(分子量K90)为粘滞液体这一事实。通常,增加反应混合物的粘度趋于增加模量。

[0430] 实例87-89和比较例2

[0431] 通过混合表23中所列的组分来形成每种反应混合物以及通过在环境温度下施加真空对该反应混合物进行脱气约17(±3)分钟。然后在室温和<0.1%O₂下,将反应混合物(75μL)投配热塑性接触镜片模具中(FC-Zeonor,BC聚丙烯),在投配之前,所述反应混合物已被在N₂箱中,在室温(隔室1,图1)下脱气最少12小时。将BC放置在FC模具上,并且将镜片移到隔室2中并且在4-5mW/cm²强度,<0.1%O₂和62-65℃下固化20分钟。

[0432] 模具被机械地分离脱模(镜片保留在FC中)。通过在前曲面的背部挤压,干燥释放镜片。镜片在去离子水中提取并且在镜片小瓶的硼酸酯缓冲润湿溶液中进行平衡,并且在122℃下灭菌30分钟。

[0433] 测量镜片的特性并示于下表24中。

[0434] 表23

[0435]

组分	实例87	实例88	实例89	比较例2
----	------	------	------	------

[0436]

mPDMS1000	16.50	16.50	16.50	16.50
OH-mPDMS, n=4	27.50	27.50	27.50	27.50
NVP	46.55	46.05	45.55	44.05
HEMA	6.75	6.75	6.75	6.75
DMA	0.00	0.50	1.00	2.50
EGDMA	0.45	0.45	0.35	0.45
Norbloc	1.75	1.75	1.75	1.75
CGI819	0.50	0.50	0.50	0.50

[0437] 表24

[0438]

镜片	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk
				模量(psi)	断裂伸长率 (%)	
实例 87	54 (0)	9 (0)	50 (4)	111 (12)	148 (39)	98
实例 88	54 (0)	11 (1)	58 (9)	117 (8)	167 (36)	97
实例 89	55 (0)	10 (1)	64 (4)	122 (9)	170 (27)	97
比较例 2	54 (0)	10 (0)	93 (11)	100 (7)	146 (31)	100

[0439] 实例88和89表明为非慢反应亲水单体的少量含非羟基的亲水单体可被掺入到本发明的制剂中而不丧失可润湿性。

[0440] 实例90-105

[0441] 使用表25中的基础制剂和表26中所示的交联剂类型、量和NVP的浓度,具有反应性组分的浓度(不包括稀释剂)合计达100重量%来评估交联剂在镜片特性上的效应。

[0442] 表25

基础制剂	
组分	%
mPDMS 1000	19
OH-mPDMS, n=4	27.50
NVP	44.55
HEMA	6.75
Norbloc	1.75
CGI 819	0.50
TAM	5

[0443]

[0444] 表26

[0445]

实例编号	[NVP]	[EGDMA]	[AMA]	[HEMA-Vc]
90	44.25	0.25	0	0
91	44	0.5	0	0
92	43.5	1	0	0
93	43	1.5	0	0
94	44.34	0	0.16	0

95	44.18	0	0.32	0
96	43.87	0	0.63	0
97	43.56	0	0.94	0
98	44.25	0	0	0.25
99	44	0	0	0.5
100	43.5	0	0	1
101	43	0	0	1.5
102	44.05	0.45	0	0
103	43.05	0.45	0	1
104	42.05	0.45	0	2
105	41.05	0.45	0	3

[0446] 通过在环境温度下施加真空对反应混合物进行脱气约17(± 3)分钟。然后在室温和 $<0.5\% \text{O}_2$ 下,将反应混合物(75 μL)投配热塑性接触镜片模具中(FC-Zeonor, BC聚丙烯),在投配之前,所述反应混合物已被在 N_2 箱中,在室温(隔壁1,图1)下脱气最少12小时。将BC放置在FC模具上,并且将镜片移到隔壁2中并且在4-5mW/cm²强度, $<0.1\% \text{O}_2$ 和62-65℃下固化20分钟。

[0447] 模具被手动地脱模(镜片保留在FC中),并且镜片在50/50iPA/H₂O(8个货盘,8个镜片/货盘)中,1L溶液,1小时被释放。

[0448] 镜片被依次“逐步降低”至PS中:

[0449] 25/75iPA/H₂O(10分钟),H₂O(30分钟),H₂O(10分钟),H₂O(10分钟),并且保存在镜片小瓶的硼酸酯缓冲润湿溶液中,并在122℃下灭菌30分钟。

[0450] 评估镜片从机械应力,诸如折叠后的复原。通过将折叠的未灭菌的镜片放置在介于两个矩形玻璃板(12.5cm $\times$ 6.3cm $\times$ 0.5cm($\sim$ 113g))达五分钟在每个镜片上产生折皱性。镜片随后被灭菌并使用DL2(17.5X)和Optimec视觉上检查以辨别恢复的程度。

[0451] 通过使用2、3、4或5个顶板,形成对未灭菌的镜片增加程度的褶皱/应力。应力测试结果示于表27-30。

[0452] 显示对于如图所示的三种商业镜片,带有HYDRACLEAR Plus的ACUVUE OASYS、Biofinity和Clariti镜片的应力测试值作为对照。

[0453] 测量镜片的特性并示于表31。

[0454] 表27

[0455]

后灭菌检测- DL2 (17.5X)和 Optimec						
实例编号镜片	对照 (0 块板)	1 块板	2 块板	3 块板	4 块板	5 块板
90	G	DL	DL	DL	DL	DL
91	G	DL	DL	DL	DL	DL
92	G	DL	DL	DL	DL	DL
93	G	DL	DL	DL	DL	DL
Oasys	G	G	G	G	G	G
Clariti	G	G	G	G	G	G
Biofinity	G	G	G	G	G	G

[0456] G=优良(没有可检测的条纹)

[0457] DL=清晰的条纹

[0458] 表28

[0459]

后灭菌检测- DL2 (17.5X)和 Optimec						
实例编号镜片	对照 (0 块板)	1 块板	2 块板	3 块板	4 块板	5 块板
94	G	FL	FL	FL	FL	FL
95	G	VFL	VFL	VFL	VFL	VFL
96	G	G	G	G	G	G
97	G	G	G	G	G	G

[0460] G=优良(没有可检测的条纹)

[0461] FL=模糊的条纹

[0462] VFL=非常模糊的条纹

[0463] 表29

[0464]

后灭菌检测- DL2 (17.5X)和 Optimec						
实例编号镜片	对照 (0 块板)	1 块板	2 块板	3 块板	4 块板	5 块板
98	G	FL	FL	FL	FL	FL
99	G	FL	FL	FL	FL	FL
100	G	G	G	G	G	G
101	G	G	G	G	G	G

[0465] G=优良(没有可检测的条纹)

[0466] FL=模糊的条纹

[0467] 表30

[0468]

后灭菌检测- DL2 (17.5X)和 Optimec						
实例编号镜片	对照 (0 块板)	1 块板	2 块板	3 块板	4 块板	5 块板
102	G	DL	DL	DL	DL	DL
103	G	G	G	G	G	G
104	G	G	G	G	G	G
105	G	G	G	G	G	G

[0469] 表31

[0470]

实例编号镜片	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能	Dk
--------	--------------------	-----	-----	------	----

[0471]

				模量(psi)	断裂伸长率 (%)	
90	56 (0)	17 (1)	46 (6)	104 (9)	239 (52)	99
91	52 (0)	11 (2)	46 (6)	156 (8)	174 (42)	99
92	46 (0)	8 (1)	41 (12)	326 (25)	52 (19)	101
93	42 (1)	4 (0)	44 (3)	454 (51)	45 (6)	101
94	55(0)	13 (1)	92(3)	98 (5)	259 (955)	104
95	52 (0)	7 (1)	8 (10)	135 (8)	203 (32)	101
96	47 (0)	4 (0)	102 (7)	194 (13)	153 (27)	105
97	42 (0)	3 (0)	100 (5)	294 (29)	93 (27)	92
98	55 (0)	12 (0)	82 (7)	97 (10)	266 (61)	95
99	51 (0)	8(1)	91 (9)	137 (6)	208 (48)	100
100	47 (1)	5 (1)	92 (8)	211 (11)	135 (27)	103
101	44 (0)	5(1)	102 (6)	284 (15)	85 (25)	99
102	NT	NT	35 (7)	155 (15)	165 (36)	NT
103	NT	NT	80 (12)	317 (38)	53 (21)	NT
104	NT	NT	102 (18)	538 (48)	33 (7)	NT
105	NT	NT	109 (7)	678 (74)	33 (7)	NT

[0472] 实例106-112

[0473] 使用EGDMA和TAC的混合物重复实例90-93,如下表32中所示。镜片的恢复示于表33中,并且镜片的特性示于表34中。

[0474] 表32

[0475]

实例编号	106	107	108	109	110	111
NVP	44.30	44.20	44.10	44.00	43.80	43.55

[0476]

EGDMA	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
TAC	0.00	0.10	0.20	0.30	0.50	0.75

[0477] 表33

[0478]

后灭菌检测-DL2 (17.5X)和 Optimec						
实例编号镜片	对照 (0 块板)	1 块板	2 块板	3 块板	4 块板	5 块板
106	G	DL	DL	DL	DL	DL
107	G	VFL	VFL	VFL	VFL	VFL
108	G	G	G	G	G	G
109	G	G	G	G	G	G
110	G	G	G	G	G	G
111	G	G	G	G	G	G

[0479] 表34

[0480]

实例编号镜片	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk
				模量(psi)	断裂伸长 (%)	
106	56 (0)	16(1)	65 (4)	93 (9)	236 (72)	99
107	55 (0)	8 (0)	62 (4)	132 (6)	217 (39)	101
108	55 (0)	5 (0)	62 (2)	124 (10)	258 (43)	94
109	53 (0)	4 (1)	70 (4)	143 (16)	169 (53)	98
110	51 (0)	3 (0)	80 (7)	154 (13)	133 (45)	94
111	48 (0)	3 (0)	97 (4)	170 (17)	180 (34)	88

[0481] 实例112-117

[0482] 使用表35中所示的制剂制备镜片,并且方法描述于实例96中。测量镜片特性并示于表36中。

[0483] 表35

[0484]

实例编号	112	113	114	115	116	117
mPDMS 1000	19.35	19.35	19.35	19.35	19.35	19.35
OH-mPDMS (n=4)	27.50	27.50	27.50	27.50	27.50	27.50
VMA	0.00	8.00	12.00	22.00	32.00	44.00
HEMA	6.50	6.50	6.50	6.50	6.50	6.50
NVP	44.00	36.00	32.00	22.00	12.00	0.00
TEGDMA	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
TAC	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Norbloc	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
CGI 819	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
稀释剂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0485] 表36

[0486]

镜片	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk	残余的 NVP	残余的 VMA
				模量 (psi)	断裂伸 长率 (%)			
112	55 (0)	6 (0)	55 (3)	95 (6)	270 (34)	96	0.8 (0.02)	N/A
113	56 (0)	6 (0)	67 (5)	104 (7)	233 (49)	100	NT	NT
114	56 (0)	5 (0)	58 (4)	100 (8)	258 (36)	100	0.51 (0.02)	1.15 (0.08)
115	58 (0)	6 (0)	56 (9)	91 (9)	223 (54)	96	0.4	2.2

[0487]

							(0.04)	(0.2)
116	58 (0)	7 (0)	56 (5)	92 (10)	260 (62)	103	0.3 (0.01)	2.98 (0.06)
117	58 (0)	13 (2)	50 (10)	86 (7)	262 (54)	106	N/A	4.52 (0.61)

[0488] 实例118-120

[0489] 通过将表37中所列的组分与20重量%的50:50的TAA和癸酸的混合物混合来形成反应混合物,并且通过在环境温度下施加真空对该反应混合物进行脱气约17($\pm$ 3)分钟。然后在室温和 $<0.1\%O_2$ 下,将反应混合物(75 μ L)投配热塑性接触镜片模具中(FC-Zeonor,BC聚丙烯),在投配之前,所述反应混合物已被在 N_2 箱中,在室温(隔壁1,图1)下脱气最少12小时。将BC放置在FC模具上,并且将镜片移到隔壁2中并且在4-5mW/cm²强度, $<0.1\%O_2$ 和62-65℃下固化20分钟。

[0490] 镜片在50/50IPA/水中被释放,在70/30IPA/水中被提取,并且随后在去离子水中进行平衡。将镜片转移到包含硼酸盐缓冲盐水的小瓶中至少24小时,然后在122℃下高压灭菌30分钟。测量镜片特性并记录在下表38中。

[0491] 表37

[0492]

组分	118	119	120
mPDMS1000	20.50	20.50	20.50
NVP	65.50	70.50	72.50
DMA	0.00	0.00	0.00
HEMA	10.75	5.75	3.25
TEGDMA	1.00	1.00	1.50
Norbloc	2.00	2.00	2.00
CGI819	0.25	0.25	0.25

[0493] 表38

[0494]

实例编号	% H ₂ O	%雾度	DCA	机械性能		Dk	HO:Si (mol)
				模量(psi)	断裂伸长率 (%)		
118	70.5 (0.2)	4 (1)	55 (6)	51.0 (6.3)	208.7 (37.5)	48.9	0.36
119	78.1 (0.1)	6 (0)	50 (6)	30.8 (2.6)	224.9 (29.6)	58.1	0.19
120	77.9 (0.3)	30 (1)	51 (7)	29.7 (2.2)	172.0 (36.0)	61.0	0.11

[0495] 合成实例2制备甲基丙烯酸2-羟丁酯(HBMA)

[0496] 将72克1,2-环氧丁烷(Aldrich),0.85g4-甲氧基苯酚(Aldrich)和6.5g氢氧化钾的共混物在配有加料漏斗和热电偶温度计的500mL的圆底烧瓶中搅拌。经由加料漏斗添加172g甲基丙烯酸并将共混物缓慢加热至75℃并在空气下搅拌过夜,然后升高至88℃并持续4小时。冷却混合物,并在分液漏斗中将700mL的2.0N NaOH加入到该混合物中。用硼酸盐缓冲盐水洗涤上层三次。将乙醚(200mL)添加到合并的盐水洗液中以提取任何产物。合并的有机层经过NaSO₄干燥。过滤掉NaSO₄并蒸馏产物(90-98℃/ $\sim$ 4mm Hg)。收集17.5g产物,将其加入到4mg的4-甲氧基苯酚中。¹H NMR:6.1ppm(1H,m),5.5(1H,m),4.8(0.25H m),4.2(0.64H, dd,8.1和11.7Hz),4.0(0.64Hz, dd,6.9和11.4Hz),3.6-3.81.26H,m),2.3(OH, br s),1.9

(3H,m),1.4-1.7(2H,m),0.9(3H,m);符合聚甲基丙烯酸2-羟基-1-丙酯和聚甲基丙烯酸1-羟基-2-丙酯的共混物。

[0497] 合成实例3制备甲基丙烯酸二甲基羟乙酯

[0498] 使用如对于HBMA相同的步骤,但用1,2-环氧基-2-甲基丙烷替代1,2-环氧丙烷。通过在47-48°/0.4-0.6mmHg蒸馏分离产物。¹H NMR:6.1ppm(1H,s),5.5(1H,m),4.0(2H,s),2.1(0H,brs),1.9(3H,s),1.2(6H,m);符合聚甲基丙烯酸2-羟基-2-甲基丙酯(甲基丙烯酸二甲基羟乙酯)。

[0499] 合成实例4:制备Vinal

[0500] 将4.82g的氯甲酸乙烯酯添加到8.19g的在74mL乙腈中的β-丙氨酸(Aldrich)。使所得的混合物回流2小时,然后冷却到室温并使其静置2小时。将其过滤并在减压下去除溶剂。将粗产物溶解于30mL蒸馏水中并用乙酸乙酯洗涤三次。合并的乙酸乙酯洗液用50mL的去离子水洗涤。由合并的乙酸乙酯洗液蒸发溶剂以产生4.5g为蓬松的微黄色固体产物。¹H NMR:7.1ppm(dd,1H),5.4ppm(brs,0H),4.7ppm(dd,1H),4.4ppm(dd,1H),3.5ppm(q,2H),2.6ppm(t,2H)。

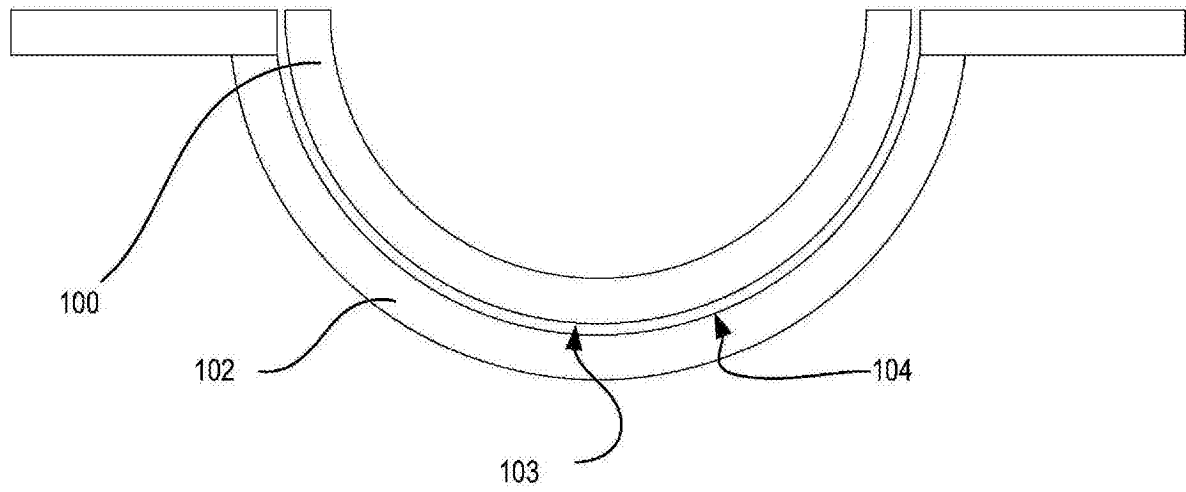


图1

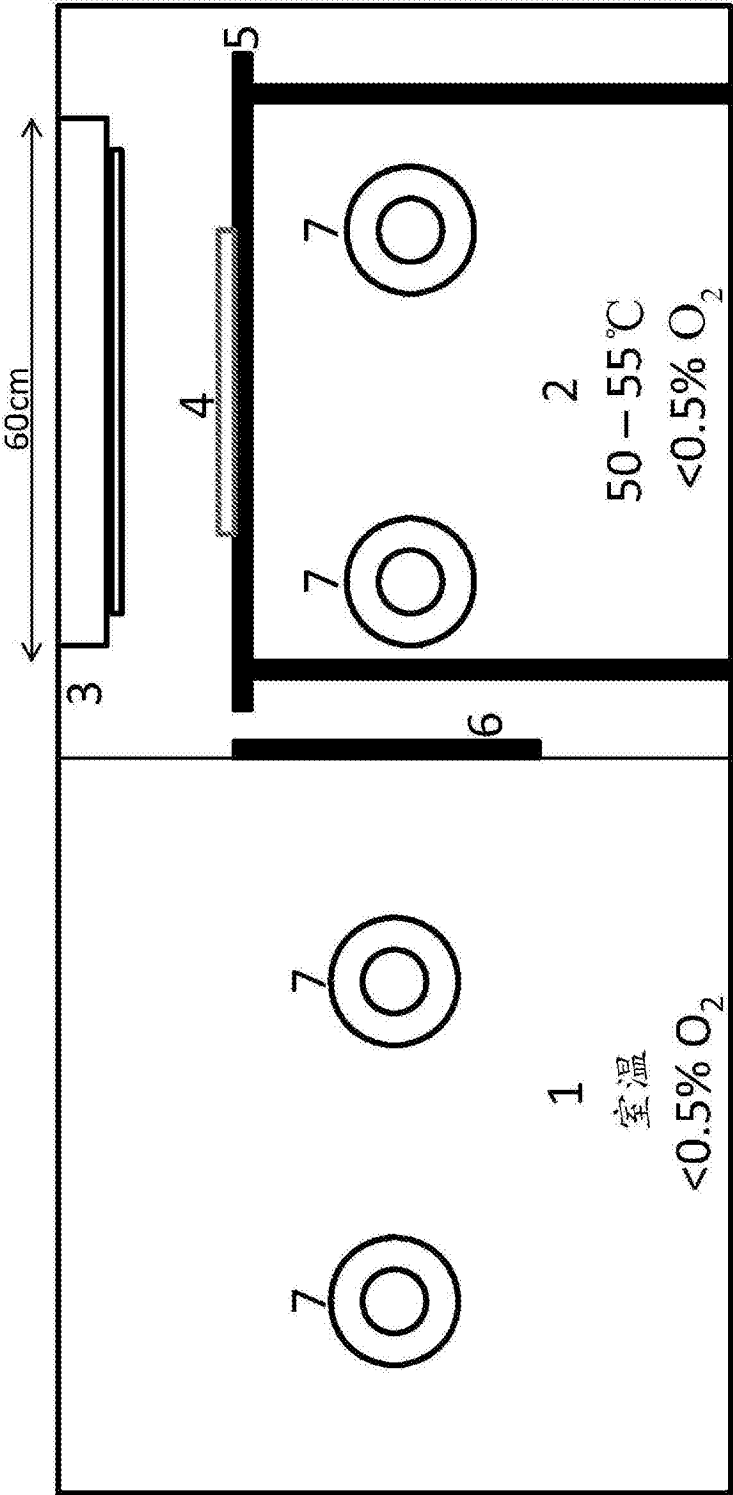


图2

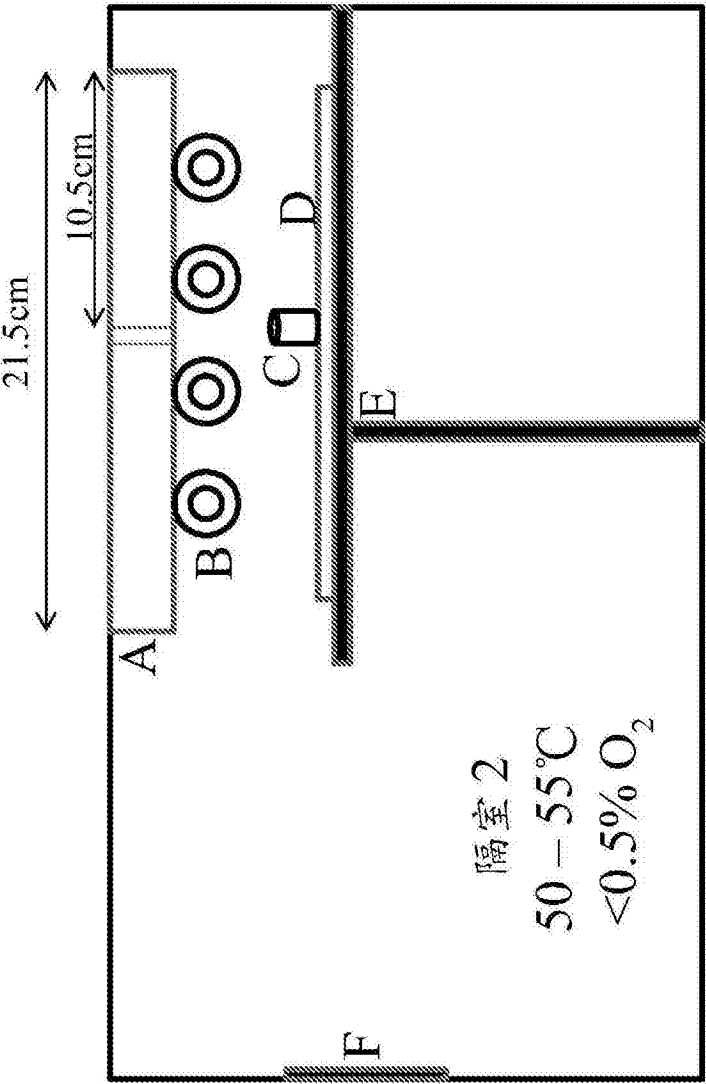


图3