

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61L 27/00

G02B 1/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99803298.0

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1188178C

[22] 申请日 1999.4.1 [21] 申请号 99803298.0

[30] 优先权

[32] 1998. 4. 15 [33] US [31] 60/081,843

[86] 国际申请 PCT/US1999/007366 1999.4.1

[87] 国际公布 WO1999/052571 英 1999.10.21

[85] 进入国家阶段日期 2000.8.24

[71] 专利权人 阿尔康实验室公司

地址 美国得克萨斯

[72] 发明人 小·J·W·希茨

A·R·勒博尤夫 A·S·佩特尔

M·卡拉凯勒 S·J·范诺伊

审查员 田丽丽

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 陈季壮

权利要求书 3 页 说明书 7 页

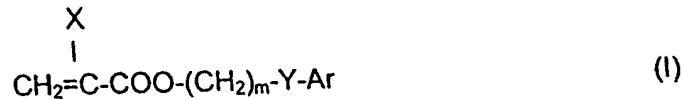
[54] 发明名称 双组分人工晶体及其制造方法

[57] 摘要

公开了具有不同于后表面材料的前表面材料的双组分人工晶体。后表面材料减少可以后囊膜浑浊的风险。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.一种双组分人工晶体,包括由眼睛可接受的形成人工晶体材料组成的前表面材料和不同于前表面材料的后表面材料,以减少后囊膜浑浊的风险,其中后表面材料主要由两种或多种下面通式的芳基丙烯酸系憎水单体以及交联剂组成,



其中: X 是 H 或 CH₃,

m 是 0-10,

Y 不存在,或是 O、S 或 NR,其中 R 是 H、C_nH_{2n+1}(n=1-10 的自然数)、异 OC₃H₇、C₆H₅ 或 CH₂C₆H₅;

Ar 是一个芳族环,此环非必要地被 CH₃、C₂H₅、正-C₃H₇、异-C₃H₇、OC₃H₇、C₆H₁₁、Cl、Br、C₆H₅ 或 CH₂C₆H₅ 取代或未取代。

2.权利要求 1 的双组分人工晶体,其中通式 I 的芳基丙烯酸系憎水单体选自丙烯酸 2-苯氧基乙酯、丙烯酸 2-苯基乙硫酯、丙烯酸 2-苯基乙氨酯、丙烯酸苯酯、丙烯酸苄酯、丙烯酸 2-苯基乙酯、丙烯酸 3-苯基丙酯、丙烯酸 3-苯氧基丙酯、丙烯酸 4-苯基丁酯、丙烯酸 4-苯氧基丁酯、丙烯酸 4-甲基丁酯、丙烯酸 4-甲基苄酯、丙烯酸 2-2-甲基苯基乙酯、丙烯酸 2-3-甲基苯基乙酯、丙烯酸 2-4-甲基苯基乙酯以及它们的相应的甲基丙烯酸酯化合物。

3.权利要求 2 的双组分人工晶体,其中通式 I 的芳基丙烯酸系憎水单体选自丙烯酸 2-苯基乙酯,丙烯酸 2-苯氧基乙酯、丙烯酸 3-苯基丙酯、丙烯酸 3-苯氧基丙酯、丙烯酸 4-苯基丁酯、丙烯酸 4-苯氧基丁酯和它们的相应的甲基丙烯酸酯化合物。

4.权利要求 1 的双组分人工晶体,其中通式 I 的芳基丙烯酸系憎水单体主要由至少一种 X=H 的单体和至少一种 X=CH₃ 的单体组成。

5 权利要求 4 的双组分人工晶体,其中 X=H 的单体的用量大于

X=CH₃的单体用量。

6.权利要求4的双组分人工晶体,其中通式I的芳基丙烯酸系憎水单体主要由丙烯酸2-苯基乙酯和甲基丙烯酸2-苯基乙酯组成。

7.权利要求1的双组分人工晶体,其中交联剂选自二甲基丙烯酸乙二醇酯、二甲基丙烯酸二甘醇酯、二丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸烯丙酯、二甲基丙烯酸1,3-丙二醇酯、甲基丙烯酸烯丙酯、丙烯酸烯丙酯、二甲基丙烯酸1,6-己二醇酯、二甲基丙烯酸1,4-丁二醇酯、单-和二丙烯酸多环氧乙烷酯以及二丙烯酸1,4-丁二醇酯。

8.权利要求1的双组分人工晶体,其中后表面材料还包括一种或多种选自紫外吸收剂和蓝光保护着色剂成分。

9.权利要求1的双组分人工晶体,其中后表面材料主要由丙烯酸2-苯基乙酯、甲基丙烯酸2-苯基乙酯、二丙烯酸1,4-丁二醇酯、2-(3'-甲代烯丙基-2'-羟基-5'-甲基苯基)苯并三唑组成。

10.权利要求9的双组分人工晶体,其中后表面材料聚合引发剂是过氧二碳酸二-(叔丁基环己)酯。

11.权利要求10的双组分人工晶体,其中后表面材料的量应能提供不超过100毫微米的表面层。

12.权利要求11的双组分人工晶体,其中后表面材料的量应能提供不超过25毫微米的表面层。

13.制造具有后侧和前侧的双组分人工晶体的方法,此方法包括以下步骤:

(a)在具有后侧所要求的形状的模中生成后表面材料,其中后表面材料主要由两种或多种下面通式的芳基丙烯酸系憎水单体以及交联剂组成



其中X是H或CH₃,

m是0-10,

Y不存在,或是O、S、或NR,其中R是H、C_nH_{2n+1}(n=1-10的自

然数)、异 OC_3H_7 、 C_6H_5 或 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

Ar 是一个芳族环,此环非必要地被 CH_3 、 C_2H_5 、正- C_3H_7 、异- C_3H_7 、 OC_3H_7 、 C_6H_{11} 、Cl、Br、 C_6H_5 或 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 取代或未取代,以及

(b) 通过在后表面材料上固化液体前表面组合物形成前表面材料,其中前表面材料由眼睛可接受的人工晶体材料组成,前表面材料通过交互渗透的聚合物网连接于后表面材料。

14. 权利要求 13 的方法,其中后表面材料主要由丙烯酸 2-苯基乙酯和甲基丙烯酸 2-苯基乙酯组成。

15. 权利要求 13 的方法,其中前表面材料选自硅氧烷材料、水凝胶材料和憎水的丙烯酸材料。

16. 权利要求 15 的方法,其中前表面材料包括丙烯酸 2-苯基乙酯和甲基丙烯酸 2-羟基乙酯。

双组分人工晶体及其制造方法

本申请要求 1998 年 4 月 15 日申请的共同未决的美国临时专利申请系列号 60/081, 843 的优先权。

本发明涉及人工晶体 (intraocular lens)。具体地说, 本发明涉及制造双组分人工晶体材料的方法, 此人工晶体包括用以减少后囊浑浊化的风险的后表面。

可折叠的人工晶体 (“IOL”) 材料一般可以分为三类: 硅氧烷材料, 水凝胶材料以及非水凝胶丙烯酸材料。在每类中都有许多材料是众所周知的。例如可参见 可折叠人工晶体 (Foldable Intraocular Lenses), Martin 等编辑, 新泽西州 Thorofare 的 Slack Incorporated 出版 (1993)。在每类内和之间的不同 IOL 材料间的生物相容性是不同的。

IOL 的生物相容性的一种量度可以是后囊膜浑浊 (“PCO”) 的发生率。许多因素可能涉及引发和/或控制 PCO。例如, IOL 的设计的边缘锐度可能是一因素。参见 Nagamoto 等人在 J. Cataract Refract. Surg., 23:866-872 (1997), Nagata 等人在 Jpn. J. Ophthalmol., 40:397-403 (1955) 的文章。还可参考美国专利 5, 549, 670 和 5, 693, 094。另一种因素似乎是人工晶体材料本身。例如参见 Mandle 的 “丙烯酸人工晶体比 PMMA、硅氧烷 IOL 引起较少的后囊膜浑浊” 眼科新闻, 14 卷 15 期, 23 页 (1996)。还可参考 Oshika 等人的 “软丙烯酸人工晶体的两年临床研究” (Two Year Study of a Soft Acrylic Intraocular Lens), J. Cataract. Refract. Surg., 22:104-109 (1996), 以及 Ursell 等人的 “人工晶体生物材料和后囊膜浑浊之间的关系” (Relationship Between Intraocular Lens Biomaterials and Posterior Capsule Opacification) J. Cataract. Refract. Surg., 24:352-360 (1998)。

解决 PCO 问题的一个方法涉及在囊外白内障摘除时或摘除后立即将药剂施与囊袋区域。例如, 参见美国专利 5, 576, 345 (药剂=孢毒试剂

紫杉酚或眼睛可接受的衍生物), 4, 515, 794 和 5, 370, 687。或者, 将药剂施于 IOL 材料的表面。例如参见美国专利 4, 918, 165。这些药剂可以杀死或防止能引起 PCO 或“次级白内障”的正在繁殖细胞的生长。还有一种方法涉及人工晶体上皮细胞的物理损害或除去。参见 Saika 等人 J. Cataract. Refract. Surg., 23:1528-1531(1997)。

解决 PCO 的另一方法是在美国专利 5, 733, 276 所公开的预防性激光疗法。根据此法, 人工晶体囊膜用激光照射以破坏在白内障摘除后仍留在人工晶体囊膜的细胞。

理论上减少 PCO 风险的其它方法涉及在移植时将后囊膜粘附于 IOL, 如在美国专利 5, 002, 571 中讨论的。根据专利 5, 002, 571, 使用非生物胶, 优选生物胶, 如血纤维蛋白、骨胶原或贝壳类胶将后人工晶体囊膜粘附于 IOL 的后表面。胶可以涂施于 IOL 的整个后表面, 或只作为环绕 IOL 后表面的外周的环。

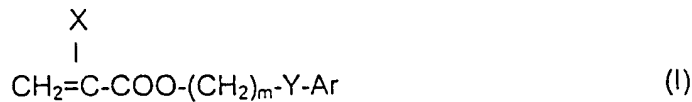
相反, 美国专利 5, 375, 611 公开了通过防止后囊膜粘附于 IOL 以减少 PCO 风险的一种方法。根据这篇专利, 人工晶体囊膜本身的后表面在囊外白内障摘除时进行化学改性。通过将防止细胞连接的不溶于水的稳定或永久层化合物沉积于人工晶体囊膜的后表面进行改性。这种稳定的或永久的层可以是聚合物, 如聚乙二醇、多糖、聚亚乙基亚丙基二醇以及聚乙烯醇。

本发明涉及双组分人工晶体及其制造方法。按照本发明制成双组分的 OIL 光学装置, 包括由眼睛可接受的成人工晶体材料的前表面材料以及不同于前表面材料的后表面材料以减少后囊膜浑浊。后表面材料主要由两种或多种芳基丙烯酸系憎水单体组成。此方法包括以下各步: (a) 在具有所要求 IOL 后表面形状的模中, 通过将主要由两种或多种的芳基丙烯酸系憎水单体和交联剂组成的后表面材料组合物聚合形成材料的后表面层, (b) 通过将由眼睛可接受的 IOL 材料组成的液体前表面组合物加到后表面层上并聚合液体前组合物形成前表面层。

本发明的双组分的 IOL 包括前表面层和不同于前表面层的后表面层, 这种材料可以减少后囊膜浑浊的风险。

步骤 (A)

双组分 IOL 的制备是首先将主要由至少两种通式如下的芳基丙烯酸系憎水单体和以及交联剂组成的后表面材料聚合而成:



其中, X 是 H 或 CH₃;

m 是 0-10,

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

Ar 是任意的芳族环, 此环可由 CH₃、C₂H₅、正-C₃H₇、异-C₃H₇、OC₃H₇、C₆H₁₁、Cl、Br、C₆H₅ 或 CH₂C₆H₅ 取代或未取代。

通式 I 的单体是已知的, 包括但不限于: 丙烯酸 2-苯氧基乙酯、丙烯酸 2-苯基乙硫酯、丙烯酸 2-苯基乙氨酯、丙烯酸苯酯、丙烯酸苄酯、丙烯酸 2-苯基乙酯、丙烯酸 3-苯基丙酯、丙烯酸 3-苯氧基丁酯、丙烯酸 4-苯基丁酯、丙烯酸 4-苯氧基丙酯、丙烯酸 4-甲基苯酯、丙烯酸 4-甲基苄酯、丙烯酸 2-2-甲基苯基乙酯、丙烯酸 2-3-甲基苯基乙酯、丙烯酸 2-4-甲基苯基乙酯以及它们的相应的甲基丙烯酸酯化合物。这些丙烯酸/甲基丙烯酸单体等公开在美国专利 5, 290, 892 中, 其整个内容在此引为参考。

优选的通式 I 的单体是其中 m 是 2-4, Y 不存在, 或是 O 和 Ar 是苯基的单体。最优选的是丙烯酸 2-苯基乙酯, 丙烯酸 2-苯氧基乙酯、丙烯酸 3-苯基丙酯、丙烯酸 3-苯氧基丙酯、丙烯酸 4-苯基丁酯、丙烯酸 4-苯氧基丁酯和它们的相应的甲基丙烯酸酯化合物。本发明的后表面材料优选含至少一种通式 I 的甲基丙烯酸酯 (X=CH₃) 单体和至少一种通式 I 的丙烯酸酯 (X=H) 单体。最优选的是主要由至少一种通式 I 的甲基丙烯酸酯 (X=CH₃) 单体和至少一种通式 I 的丙烯酸 (X=H) 单体组成后表面材料, 其中通式 I 丙烯酸酯单体的总量大于通式 I 甲基丙烯酸酯单体的总量。在一优选的实施方案中, IOL 涂层组合物主要由丙烯酸 2-苯基乙酯和甲

基丙烯酸 2-苯基乙酯组成, 更优选为由约 65% (W/W) 的丙烯酸 2-苯基乙酯和约 30% (W/W) 甲基丙烯酸 2-苯基乙酯组成。

后表面材料还含有交联剂。用在本发明共聚物中的可共聚的交联剂可以是任何具有多于一个不饱和基团的末端烯属不饱和化合物。交联单体的混合物也是适宜的。适宜的交联剂包括, 例如, 二甲基丙烯酸乙二醇酯、二甲基丙烯酸二甘醇酯、二丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸烯丙酯、二甲基丙烯酸 1, 3 丙二醇酯、甲基丙烯酸烯丙酯、丙烯酸烯丙酯、二甲基丙烯酸 1, 6-己二醇酯、二甲基丙烯酸 1, 4-丁二醇酯、二丙烯酸多环氧乙烷酯等。优选的交联剂是二丙烯酸 1, 4-丁二醇酯 (BDDA)。在后表面材料中的交联剂的用量取决于在其它因素中的所要求的交联度。但一般来说, 在后表面材料中交联剂的用量至少为 0.1% (W/W) 直到约 10% (W/W)。

后表面材料还包括聚合引发剂。适宜的聚合引发剂包括热引发剂和光引发剂。优选的热引发剂是过氧二碳酸二-(叔丁基环己)酯, 市场上称为 Perkadox®16, 由伊利诺州芝加哥的 Akzo Chemicals Inc, 制造。适宜的光引发剂包括紫外和蓝光光引发剂。许多这些光引发剂是众所周知的。优选的蓝光光引发剂是苯甲酰氧化膦引发剂, 如 2, 4, 6-三甲基苯甲酰基二苯基氧化膦, 双-(2, 6-二氯苯甲酰基)-4-N-丙基苯基氧化膦以及双-(2, 6-二氯苯甲酰基)-4-N-甲基苯基氧化膦, 最优选的是 2, 4, 6-三甲基苯甲酰基二苯基氧化膦, 市场上称为 Lucirin® TPO, 由 BASF Corporation (Charlotte, North Carolina) 制造, Darocur 4265, 由 Ciba Geigy 制造。例如, 参见共同转让的共同未决的 1997 年 8 月 7 日提出申请的美国专利申请系列号 08/908, 229, 这篇专利整个内容在此引为参考。一般来说, 在 (a) 步中要聚合的后表面材料中所含的聚合引发剂的量约为 3% (W/W) 或更低, 优选为约 2% (W/W) 或更低。

除了通式 I 的单体、交联剂以及聚合引发剂外, 后表面层还可任选包括一种或多种选自紫外吸收剂和蓝光保护着色剂的成分。如果存在两种或其中之一的吸收剂, 则聚合引发剂的选择应使得对引发剂的活化干扰最少。

紫外吸收生色团可以是任何能吸收波长短于约 400 毫微米光波，但不吸收大量可见光的化合物。优选使用能同通式 I 单体共聚的紫外吸收化合物。适宜的能共聚的紫外吸收化合物是在美国专利 4, 304, 895 中公开的取代的 2-羟基二苯酮和在美国专利 4, 628, 311 中公开的 2-羟基-5-丙烯酰氧基苯基-2H-苯并三唑。最优选的紫外吸收化合物是 2-(3'-甲代烯丙基-2'-羟基-5'-甲基苯基)苯并三唑[“o-Methallyl Tinuvin P”]。

如果在后表面材料中包括蓝光吸收化合物，例如黄染料，则它优选同通式 I 的单体共聚。适宜的可聚合的蓝色保护生色团包括在美国专利 5, 470, 932 中公开的那些化合物。

优选的后表面材料主要由丙烯酸 2-苯基乙酯、甲基丙烯酸 2-苯基乙酯、二丙烯酸 1, 4-丁二醇酯以及 o-Methallyl Tinuvin P 组成。对于这种优选的材料，优选的聚合引发剂是 Perkadox 16。最优选的后表面材料主要由约 65 重量份的丙烯酸 2-苯基乙酯，约 30 重量份的甲基丙烯酸 2-苯基乙酯，约 3.2 重量份二丙烯酸 1, 4-丁二醇酯以及约 1.8 重量份的 o-Methallyl Tinuvin P 组成。

通过将通式 I 的单体、交联剂、聚合引发剂和任何的紫外或蓝光吸收化合物混合，然后在具有 IOL 后表面所要求形状的模中将得到的混合物聚合得到后表面材料。通过聚合引发剂的活化使混合物聚合。要聚合的后表面材料的量应该是能提供约 100 毫微米或更低的，优选为约 25 毫微米或更低的后表面层所必须的量。

步骤 (B):

在后表面材料聚合后，制备前表面材料。前表面材料主要由任何眼睛能接受的 IOL 材料，如硅氧烷材料、水凝胶材料和憎水的丙烯酸系材料组成。前表面材料可以是“硬”的（准备以非折叠态插入）IOL 材料或“折叠的”（准备以折叠或压缩态插入）IOL 材料。前表面材料可以包括两种或多种通式 (I) 的单体，只要前表面材料不同于后表面材料。例如，前表面材料可以在美国专利 5, 693, 095 或 5, 331, 073 中公开的 IOL 材料。优选的前表面材料包括丙烯酸 2-苯基乙酯和甲基丙烯酸 2-羟基乙

酯。最优选的前表面材料包括约 80%重量的丙烯酸 2-苯基乙酯, 约 15%重量的甲基丙烯酸 2-羟基乙酯, 约 3.2%重量的二丙烯酸 1, 4-丁二醇酯以及约 1.8%重量的 2-(3'-甲代烯丙基-2'-羟基-5'-甲基苯基) 苯并三唑。

前表面材料包括聚合引发剂。聚合引发剂可以是热引发剂或辐射活化的引发剂(例如, 电子束、紫外光或蓝光活化的引发剂)。聚合引发剂的选择应使得前表面材料可以在同聚合的后表面材料接触后很快聚合, 以避免前表面材料穿过界面区约 1-2 毫微米。总之, 液体前表面材料不应穿过后表面材料超过后表面材料厚度的 1/2。但是, 对于穿过深度超过 1-2 毫微米, 光畸变可能很大, 这取决于后表面材料的本性和厚度。此外, 前表面材料可以包括一种或多种选自交联剂、聚合引发剂、紫外吸收化合物和蓝光吸收化合物的成分。

前表面材料可以通过将所选的前表面材料成分混合和将它们在有 IOL 前表面的所要求的形状的模中浇注在在 (a) 步形成的后表面层上而制成。然后将前表面材料聚合, 通过交互渗透的聚合物网连接到后表面材料。前表面材料的固化条件优选控制, 使交互渗透网的深度最小。

优选选择前和后表面材料, 使得它们一起形成的 IOL 材料具有下面的折射率、 T_g 和伸长性质, 使其特别适用作可折叠的 IOL。

IOL 材料优选的折射率由 Abbe 折光计在 589 毫微米(钠光源)下测定至少为约 1.50。由具有折射率低于 1.50 材料制造的 IOL 必须厚于当由具有较高折射率的材料制造时的同样功率的装置。同样, 由具有低于约 1.50 的折射率的材料制造的 IOL 植入一般需要大的切口。

影响材料折叠和非折叠性能的 IOL 材料的玻璃化温度 (T_g) 优选约为 -20—+25℃, 更优选约为 -5—+16℃。 T_g 的测定是以 10℃/分钟速度在差示扫描量热仪上测量并在于热通量曲线的转变的中点确定的。

IOL 材料的伸长率应至少为约 150%, 优选为至少 200%, 最优选为约 300-600%。这种性能表示, 用此种材料制造的 IOL 在折叠时一般不破碎, 撕裂或破开。聚合物样品的伸长率的测定是在总长 20 毫米, 夹具区长度为 4.88 毫米, 总宽度 2.49 毫米, 窄部分宽度 0.833 毫米, 和厚度为

0.9 毫米的哑铃形张力试验样品上进行的。试验用 50 牛顿负荷池的 Instron 材料试验仪 (Model No. 4442 或相当物) 在普通条件下在样品上进行的。夹具的距离设置为 14 毫米, 横梁速度设置为 500 毫米/分钟, 样品拉伸直至断裂。伸长率 (应变) 报告为断裂时的位移与原来的夹具距离的分数。

本发明的讨论参考了某些优选的实施方案, 但是应该理解, 在不偏离本发明的实质或基本性能下可以以其它特殊形式或其变种实现。因此, 上面讨论的实施方案被认为是全方面的说明, 而不是对本发明范围的限制, 本发明的范围由所附权利要求限定而不是由上面的叙述限定。