

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61L 27/00
A61F 2/16



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99804036.3

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1201824C

[22] 申请日 1999.3.16 [21] 申请号 99804036.3
[30] 优先权
[32] 1998.3.16 [33] SE [31] 9800853-5
[86] 国际申请 PCT/EP1999/001766 1999.3.16
[87] 国际公布 WO1999/047185 英 1999.9.23
[85] 进入国家阶段日期 2000.9.15
[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰格罗宁根有限公司
地址 荷兰格罗宁根
[72] 发明人 K·A·霍德 K·A·迪林哈姆
J·德格鲁特
审查员 俞可嘉

[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 任宗华

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 生产晶状体的水溶液和适合其生产的材料

[57] 摘要
一种生产眼内晶状体的方法，包括如下步骤：
将可交联单元的高折射率、低粘度组合物，非必要地在成型压力下引发聚合反应形成合成聚合物晶状体。该方法特别适合由可在暴露于光下进行交联反应为固态晶状体的注射大分子颗粒水溶液直接在眼睛的囊袋内生产眼内晶状体。

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

1. 一种折射率至少为 1.39 以及粘度低至足以用常规插管将其注入晶状体生产所用的封闭体的适于眼内晶状体生产的眼睛接受的水溶液, 其中所述溶液包括分子量至少为 50000 道尔顿和直径范围为 5-160nm 的水溶性分离的可交联大分子颗粒, 以此提供光学透明溶液, 所述大分子颗粒提供有用于交联反应的乙烯基、丙烯酸或甲基丙烯酸官能团, 该大分子颗粒还包含至少一个亲水性单元和至少一个使溶液具有高折射率的单元, 并且所述溶液包括能够在暴露于波长超过 305 nm 的光下将所述大分子颗粒交联为固态弹性变形性凝胶的水溶性光引发剂。

2. 根据权利要求 1 的水溶液, 其中亲水性单元选自乙烯基内酰胺和丙烯酰胺。

3. 根据权利要求 1 的水溶液, 其中亲水性单元为 N-乙烯基吡咯烷酮或 N,N-二甲基丙烯酰胺。

4. 根据权利要求 2 的水溶液, 还包括连接所述用于交联的官能团的乙烯基类单元。

5. 根据权利要求 3 的水溶液, 其中所述乙烯基类单元为乙烯醇单元。

6. 根据权利要求 3 的水溶液, 其中所述乙烯基类单元选自丙烯酸 2-羟乙基酯、甲基丙烯酸 2-羟乙基酯、丙烯酸 2-氨基羟乙基酯、丙烯酸 2-氨基乙基酯、甲基丙烯酸 2-氨基乙基酯、丙烯酸缩水甘油酯和甲基丙烯酸缩水甘油酯单元。

7. 根据权利要求 1 的水溶液, 其中大分子颗粒包括交联剂。

8. 根据权利要求 7 的水溶液, 其中水溶性光引发剂包括与线性聚合物连接的光活化基团。

9. 根据权利要求 7 的水溶液, 其中水溶性光引发剂包括与大分子颗粒连接的光活化基团。

10. 根据权利要求 8 或 9 的水溶液, 其中光活化基团选自酰基和/

或芳酰基氧化膦。

11. 根据权利要求 10 的水溶液, 其中光活化基团包括选自 4-羰基亚苯基、3,5-二甲氧基-4-羰基亚苯基、3,5-二羟甲基-4-羰基亚苯基和 3,5-二甲基-4-羰基亚苯基的芳酰基。

12. 根据权利要求 11 的水溶液, 其中光活化基团为 4-乙烯基苯甲酰基二苯基氧化膦。

13. 根据权利要求 8 或 9 的水溶液, 其中光引发剂当被光照射时起到可交联大分子颗粒的交联剂的作用。

14. 根据权利要求 8 或 9 的水溶液, 其中光引发剂残基随后交联形成构成眼睛内晶状体材料的网的一个整体部分。

15. 一种在刚要注射入生产晶状体位置之前制备根据权利要求 1-14 任何一项的眼睛接受溶液的成套工具, 包括水溶性大分子颗粒的组合物, 水溶性光引发剂的组合物和将所述组合物一起混合为适合后续注射的水溶液的装置。

16. 根据权利要求 15 的成套工具, 还包括眼睛可接受的含水组合物。

生产晶状体的水溶液和适合其生产的材料

发明领域

本发明涉及眼内晶状体(IOL)领域,特别是新的晶状体材料以及用这些材料生产体内调节晶状体的方法,这意味着晶状体在眼睛的晶状体囊袋内形成。

发明背景

当对白内障进行眼外科手术时,大夫用很小的人工晶体(IOL)取代缺损的自然晶状体。为摘除自然白内障晶状体和准备引入该 IOL,必须将眼睛切开。多年来,很多 IOL 由具有良好光学特性和与眼睛内的组织相容性良好的聚(甲基丙烯酸甲酯)材料制造。然而,PMMA 的一个缺点是它是一种非常刚性的材料,且为植入该晶状体必须切开至少 5-6 mm 的足够大切口。通过使用晶状体乳化摘除自然晶状体的仅需要相当小的切口的改进装置,需要具有可光学变形的晶状体。这种预定性能可例如通过制备可折叠或能够干燥至低尺寸但在眼睛中又溶胀至原来的形状的晶状体实现。已提出使用各种有机硅或水凝胶基晶状体并在某些情况下还可市购。在这种小切口的外科手术中,需要切开仅 3-4 mm 的切口。

植入上述晶状体后病人需要使用校准眼镜进行阅读。最近,为克服常规 IOL 的这一缺陷,越来越关注折射和衍射的双焦点或多焦点晶状体。使用此类晶状体正在慢慢增加,但它们引起病人光学缺陷,降低感觉对比度(在黄昏时更严重),将限制其广泛用途。

即使使用上述可市购的改进可植入 IOL,也仍然需要获得这样一种晶状体:需要更小的切口且在眼镜中具有自然晶状体的感觉,即通过焦点调节,该焦点通过眼睛内眼睫毛肌肉作用调节,为允许很小的

切口，必须由注入囊袋或注入置于囊袋内的气球中的溶液在眼睛内形成晶状体。在文献中已提出由注射的单体溶液形成晶状体，并基于如下技术：摘除自然晶状体，将囊袋清洗后将可聚合的组合物注入袋中，其中该溶液经合适波长的光引发后聚合（使用囊袋形式的模具）。已开发了薄壁硅橡胶可膨胀气球。该气球可插入囊袋中并填充所需的聚合物体系统。

很多开发调节性再填充晶状体的研究人员已采用硅油或低温硫化（LTV）硅氧烷弹性体形式的硅氧烷基体系填充囊袋。该体系存在的缺点是，对于形成的再填充晶状体：二甲基硅氧烷具有有限的折射率（1.40），LTV 固化太慢，需要长达 12 小时才完成固化，如此慢的固化会导致材料通过手术切口渗漏出囊袋。为克服此缺点，US4542542 公开了这样一种硅基注射体系，该体系通过在囊袋注射孔附近加热部分固化，如此起到首先密封的效果。更为复杂的是，某些硅油和中间体的高粘度使其无气泡注射非常困难。

Hettlich 等人（“德国眼科学杂志（German J Ophthalmol）”（1992））1p. 346-349）首先建议使用光聚合单体体系作为另一在晶状体囊袋内固化材料的方法。他指出临床上成功地将可蓝色光固化的树脂用于牙齿中，并探索了使用该体系作为填充囊袋的可注射材料。Hettlich 等人使用的体系证明可蓝色光固化的树脂用于填充囊袋是有效的。另一注射体系的例子描述于 EP414219 中，其中该液体组合物包括二官能丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯和可通过波长 400-500 nm 的光活化的光引发剂，通过选择如此高波长的引发剂，存在的 UV 吸收剂（需要存在于最终晶状体中以防止视网膜损害）不会引起问题。

然而，迄今公开的这些体内可聚合体系都未解决令人感兴趣的和潜在的非常有用的观念相关的问题，例如会发生单体和引发剂在注射和聚合期间从晶状体囊袋中渗入眼睛周围部分。随着聚合时间增加，这种渗漏会变的很突出并造成严重的复杂问题。在上述体系中观察的另一缺点是在聚合期间材料收缩，形成的晶状体不能完全填满囊袋。此外，使用的体系形成的材料模量太高，以至于不能使其进行调节过

程。眼睛的自然晶状体是具有突出低模量（通常为 1-5 kPa）的材料，该材料可与具有 6 倍以上模量的玻璃态塑料对比。上述 PMMA 具有约 3000 MPa 的模量值。

因此，特别需要能够获得这样一种眼睛可接受的溶液：该溶液在自然晶状体已通过手术摘除后可用常规插管直接注入眼睛的晶状体囊袋内，且该溶液能够承受生产可在功能上取代自然晶状体的眼内晶状体的过程，同时避免上述问题。特别是，该溶液必须为水基的，并且能够按简单方式反应变为形成固态晶状体材料的凝胶。在 US 5,665,840 中早已公开了由水溶性可交联预聚物生产接触镜片的方法。该方法涉及光引发剂，该光引发剂能够通过 UV 光活化进行交联反应生产形成晶状体材料的凝胶。在该文献中，不考虑如何将水基溶液注入生产晶状体的囊袋内和如何获得合适模量的晶状体。

显然，迄今实现通过将水基溶液直接以足够安全和可再现的方式注入囊袋中生产眼内晶状体的方法还存在不少技术问题。如上所述，为避免游离单体，优选由已聚合的物质起始，尽管为了最大限度地降低囊袋切口必须使用通过标准注射装置注入的足够低粘度的水溶液。

此外，要求该材料应具有合适的高折射率以生产具有足够光学性能和质量的晶状体，且该材料应能够通过可见光以控制方式固化，由此生产具有类似于自然晶状体的足够低弹性（模量）的晶状体产品。因此，还要求涉及能够诱导材料在水溶液中进行固化反应的基本上无临床危险的光引发剂。

本发明目的在于通过提供生产眼内晶状体的新方法和起到用于生产的可注射起始物质的水溶液解决上述问题。

本发明详细描述

本发明涉及其中将溶液注入形成晶状体的封闭体中生产眼内晶状体的方法。该溶液包括小尺寸足以提供光学透明溶液的分离的可交联单元，同时带来至少 1.39 的高折射率。在形成晶状体的封闭体内，交联反应非必要地在成型压力下在溶液的单元之间进行，以形成固态晶

状体。本发明的一个特别优选的方面是，溶液单元之间的交联反应通过将光引发剂暴露于合适波长的光下引发，且该光引发剂可溶于溶液中并存在于其中。在该方法中，优选的是分离的可交联单元为具有能够在颗粒之间形成交联键（由此形成晶状体）的官能团的大分子颗粒。交联反应优选通过可见光或 UV 谱引发。更优选该光具有波长高于 305 nm，最优选 380 至 700 nm。

这些大分子颗粒优选由具有适合眼睛装置，如获得具有合适折射率和临床安全性的产品的单体，通过受控聚合反应（将在下面更详细地解释）制备。

本发明方法可适用于在常规模具中或（正如在下面详细解释的）直接在眼睛的囊袋内生产具有各种性能的眼内晶状体。可制备常规刚性晶状体、半刚性或柔韧性可折叠晶状体，以及具有恢复病人的调节性能的弹性可变形晶状体。对于弹性可变形晶状体，特别优选的是，生产晶状体的材料的模量为 0.1 至 20 kPa，因为预期这样的晶状体可在眼睛的眼睫毛肌肉影响下调节。还要求生产任一体内晶状体时注入囊袋内的水溶液具有如此低的粘度，这样该溶液可通过标准方法方便地注入眼睛内。在所有这些应用中，非常有利的是能够提供用于生产的溶液，与单体溶液相比，该溶液包括可交联的单元，因为该溶液可克服材料的任何后收缩，该收缩是使用单体溶液的已有技术存在的问题。

根据优选的实施方案，本发明涉及生产体内，即直接在人眼睛中的眼内晶状体的方法。该方法包括制备分离的水溶性大分子颗粒的组合物并将该组合物与水溶性光引发剂混合制备具有折射率至少 1.39 的眼睛内可接受的水溶液。该方法还包括将所得水溶液注入眼睛的囊袋内并通过用波长约 380 至 700 nm 的光照射引发所述大分子颗粒之间的交联，由此在囊袋内形成晶状体。

特别重要的是，本发明方法获得的晶状体材料的控制模量与自然晶状体的模量类似。

本发明方法同样适合在人眼睛中生产体内晶状体，与在适合生产

常规晶状体的模具中生产类似。

本发明还包括用于完成上述本发明方法的眼睛内可接受的水溶液。

该水溶液的一个重要特点是，它包括小尺寸足以提供光学透明溶液的分离的可交联单元。还需要该水溶液具有足够低的粘度，以便使用常规插管注入眼睛的囊袋内（其中自然晶状体已通过外科手术摘除）。该水溶液还需要具有足够高的折射率，这样所得晶状体产品具有折射率约 1.39 至 1.46。该晶状体优选具有折射率约 1.39 至 1.46。该晶状体优选应具有折射率约 1.41，以适合取代自然晶状体。因此要求可交联单元的水溶液在交联发生前已具有高于约 1.39 的折射率。

为满足光学透明、低粘度和高折射率要求，本发明的水溶液包括可进行交联为最终产品的控制尺寸和分子量的水溶性大分子颗粒。大分子颗粒的直径合适地为约 5 至 160 nm，优选约 10 至 150 nm 更优选约 20 至约 100 nm。颗粒的分子量优选为至少 50 000 道尔顿。

因此，本发明的一个重要特点是使用大分子颗粒，而非单体或长链的常规聚合物分子（如现有技术中提出的），形成晶状体的晶状体聚合物结构。通过使用大分子颗粒溶液，可获得合适的低粘度，这样溶液可通过常规的薄插管注入，同时溶液具有足够的颗粒浓度以获得高折射率。为获得低粘度溶液，常规线性聚合物存在相当大的技术问题：不能在聚合物浓度与最终晶状体产品的折射率之间达到平衡。本发明大分子颗粒的低粘度溶液的另一显著优点是其高流动性，该流动性例如可使其（必要时通过调节）精确填充入生产晶状体的封闭室内。

因此，为获得合适的高折射率，本发明溶液优选包括至少约 35% (w/w) 的分离可交联单元（即大分子颗粒），合适地约 35 至 50%。若增加单元数，溶液的折射率和粘度相应升高。还应注意的是，本领域熟练技术人员能够找到这些参数之间的合适的平衡，并获得适合实施本发明方法的溶液。

此外，通过使用大分子颗粒作为后交联的基本单元，其中形成最终晶状体的方法，当形成颗粒时，可通过选取带来此特性的高浓度的

合适单体可获得所需的折射率。在注射到眼睛外之前形成颗粒的事实，还导致选取最佳反应条件的高自由度。

本领域熟练技术人员通过按照不同的制备路径可制备不同类型的适合本发明目的的水溶性大分子颗粒。还注意到，在本发明中，可用不同方法和单体原料制备不同类型的大分子颗粒。大分子颗粒的最重要特征是，它们包括带来高折射率的单元或单体，且它们包括与交联为最终产品相关的足够量的官能团。此外，这些颗粒必须包括足够量的亲水性单元或单体，以获得合适的水溶性特征。通常，这些特征可通过各种类型的颗粒获得，这些颗粒包括微凝胶或纳米凝胶、树枝状单体、纳米球或具有亲水性壳和疏水性核的核-壳结构的颗粒。本领域熟练技术人员知道提供这些颗粒的很多不同的方法，包括在溶液中制备的方法和通过乳液聚合的制备方法。根据生产方法和颗粒的构成，本领域熟练技术人员知道如何收集颗粒、纯化颗粒、和使其溶于水溶液中的多种方法。

优选这些大分子颗粒包括至少一个亲水性基团（重复单元），且至少一个基团必须使颗粒溶液具有高折射率，即这些基团优选由聚合时提供高折射率材料的化合物组成。该亲水性基团和高折射率可以相同或不同。在乙烯基内酰胺和丙烯酰胺中发现作为高分子颗粒的合适亲水性单元。乙烯基内酰胺通常可定义为通过其杂环氮原子与杂环单元键合的乙烯基单元，其中所述杂环单元由5至7个原子组成，并具有与所述键相邻的羧基。乙烯基内酰胺的一些例子为N-乙烯基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-2-哌啶酮和N-乙烯基-己内酰胺。这些乙烯基内酰胺可被一个或多个低级烷基取代。

特别合适的乙烯基内酰胺为N-乙烯基吡咯烷酮，特别合适的丙烯酰胺为N,N-二甲基丙烯酰胺。为提高产品的折射率，在大分子颗粒中作为单元加入的特别合适的基团是N-苄基-N-甲基丙烯酰胺。

这些大分子颗粒还可包括有助于在颗粒的内部聚合物网中形成交联单元的交联剂。下面在其中讨论类似微凝胶的组合物的具体体系中公开了交联剂的一个例子。

本发明另一重要方面是，该大分子颗粒包括具有适合将颗粒交联为固态弹性可变形晶状体的官能团的单元。该官能团优选选自乙烯基类、丙烯酸类、或甲基丙烯酸类基团。

这些官能团可通过不同的路径和化学设计引入。根据一个优选的实施方案，在颗粒中补充单元将官能团加入上述亲水单元。这些官能团可直接存在于补充单元上，也可对颗粒做进一步化学改性引入这些官能团。根据另一实施方案，上述用于在颗粒的聚合物网内形成交联单元所需的交联剂可带有足够量的用于进一步在颗粒之间进行交联的游离官能团，以进一步形成最终的晶状体材料。

将这些官能团引入颗粒中的一个优选路径是将乙烯基单元加入颗粒网内的上述亲水性单元中。这些乙烯基类单元具有连接用于交联选自羟基、环氧基团、羧酸酐基团、内酯基团和异氰酸酯基的官能乙烯基、丙烯酸系或甲基丙烯酸系基团的基团。适合此目的的乙烯基单元可选自丙烯酸 2-羟乙基酯、甲基丙烯酸 2-羟乙基酯、丙烯酸 2-氨基羟乙基酯、丙烯酸 2-氨乙基酯、甲基丙烯酸 2-氨乙基酯、丙烯酸缩水甘油酯和甲基丙烯酸缩水甘油酯单元中的一个或多个单元。应注意，本领域熟练技术人员可发现具有适合引入上述交联用官能团的基团的示例性乙烯基单元的很多不同的替代物。

根据优选的实施方案，这些乙烯基单元为通过乙酸乙烯酯单元的酯交换形成的乙烯基醇单元。将如此形成的乙烯醇单元按标准方法进一步化学改性，由此引入合适量的用于交联的官能团。对于如何从作为预聚物的共聚单体的乙酸乙烯酯引入这类用于交联的官能团的参考文献，可提及上述 US 专利 5,665,840。

大分子颗粒的一个优选组合物是：

- a) 乙烯基内酰胺和/或丙烯酰胺单元；
- b) 包括选自乙烯基、丙烯酸酯和甲基丙烯酸的官能团的乙烯基类单元；和
- c) 提供颗粒内交联的交联单元。

在典型的组合物中，这些大分子颗粒包括：

a) N-乙烯基吡咯烷酮和/或 N,N-二甲基丙烯酰胺单元, 其量至少为 50 w/w %;

b) 具有用于交联的官能团的乙烯醇单元; 和

c) 交联单元。

此外, 作为一种补充, 上述大分子颗粒溶液还可包括一种或多种单体, 该单体在生产晶状体材料时将与大分子颗粒进行共聚。作为本发明此方面, 大分子颗粒溶液可为水或基于单体的溶液, 且光引发剂必须溶于单体中。如上所述, 当使用含另一单体的溶液时优选在模具中使用本发明方法。还应注意, 这些补充单体选自可带来生产的产品特别需要的性能, 如合适的折射率的那些试剂。

此外, 该溶液还可包括生产晶状体所需的另一些组分, 如 UV 吸收剂、稳定剂及常规眼科实践中使用的其它试剂。

大分子颗粒例如可通过溶液聚合方法生产, 如 N.B. Graham 等人在纯化学和应用化学(Pure & Appl. Chem.), 1998, Vol. 70(6), pp. 1271-5 中公开的, 这里作为参考引入。为实现本发明目的, 将这些方法改性以制备这类内交联亲水性颗粒(在文献中通常称为微凝胶或纳米凝胶)的水溶性大分子颗粒。在此类微凝胶中, 这些聚合物分子通过内交联束缚为防止链缠绕的球形结构, 否则会形成晶状体的模量。该微凝胶大分子颗粒的精确尺寸通过其制备条件和溶解其的溶剂引发的溶胀控制。通常, 微凝胶球的直径为 5-160 nm。为实现本发明目的, 重要的是该大分子颗粒包括至少一个亲水性基团和一个具有高折射率的基团的单元。因此, 具有这些特征的单体必须为用于生产微凝胶的起始物质的主要部分。此外, 必须使用交联剂内交联这些颗粒单元。

微凝胶的合适组合物包括至少 50 wt% 亲水性单体和 1 至 50 wt% 的剩余单体组分和交联剂。所述剩余单体按照上面对于另外的引入用于后交联颗粒的官能团的乙烯基单元的讨论和/或通过其带来高折射率性能选取。因此, 本领域熟练技术人员能够在颗粒必须具有高总体亲水特性、带来高折射率的水溶液并具有用于交联的官能团的条件下,

获得不同的组合物。

用于注射的优选微凝胶组合物基于具有折射率高于约 1.5 的聚(N-乙烯基吡咯烷酮)和聚乙烯基吡咯烷酮的共聚物。

乙烯基吡咯烷酮共聚物微凝胶(VPCM)通常可在如下组成范围内通过将 0.95 至 0.50 摩尔分数的 N-乙烯基吡咯烷酮(VP)与 0.05 至 0.50 摩尔分数的乙酸乙烯酯(VAc)、甲基丙烯酸 2-羟乙基酯或另一合适单体, 和交联单体(在颗粒中提供内交联单元的交联剂), 如二甘醇二甲基丙烯酸酯 DEGDMA (0.05 mol) 共聚制备。 α,α' -偶氮二异丁腈(浓度为 0.05 至 3 wt%) 可用作引发剂。共聚工艺优选使用总单体浓度 5 至 25 wt% 在高级 θ 溶剂中在 50 至 80℃ 下加热至多 24 小时。在高级 θ 溶剂中, 溶剂与聚合物之间的溶解度参数差低于约 $2 \text{ MPa}^{1/2}$ 。对于 VP 和 VAc 的组合, 用于制备微凝胶的合适溶解度参数的溶剂通过将丙酮与乙醇按摩尔比 0.7 至 0.4 : 0.3 至 0.6 混合形成, 由此得到溶解度参数 22 至 $23 \text{ MPa}^{1/2}$ 。

为在眼睛中进行后交联, 制备含控制量的活性(可交联)位, 例如活性乙烯基的微凝胶。由于晶状体的模量或刚性与交联程度直接相关, 每一聚合物颗粒此类活性位数对于制备调节晶状体非常重要。交联程度优选应为 0.1 至 1.0, 涉及微凝胶的体积分数 0.1 至 0.5, 按总组合物计, 即根据满足受满足特定的折射率 1.39 至 1.46 所需的浓度限制, 通过水与线性聚合物组合等获得此平衡。

除了水溶性可交联大分子颗粒外, 用于生产眼内的晶状体的眼睛可接受的水溶液包括水溶性光引发剂。该光引发剂优选应能够在波长超过约 305 nm 的光下曝光后引发颗粒交联为固态弹性可变形凝胶。

本发明的一个重要目的是, 该水溶性光引发剂应保持锁定于所得晶状体材料中, 该光引发剂有助于生成所得晶状体材料。这可使因光引发剂(无论其初始浓度大小)产生的分子片断引起的生理危险减至最小。因此, 优选的是, 最后交联的光引发剂残基形成构成眼睛内晶状体材料的网的一个整体部分。为获得此特点, 光引发剂包括至少一种与水溶性大分子连接的光活化化合物。根据一个优选的实施方案,

该光引发剂包括与线性聚合物连接的光活化基团。此外，该光引发剂包括与大分子颗粒连接的光活化基团。应注意的是，光反应剂的大分子载体与构成颗粒的大分子材料相容。因此，优选的是它们包括亲水性单元如 N-乙烯基吡咯烷酮、丙烯酰胺和其它合适的水溶性单体，如乙烯基吗啉。这类优选的光引发剂可称为光交联剂，因为它们同时提供光引发和光交联反应，其中它们最终形成构成所得材料的网的一部分。

光活化基团合适地选自丙烯酰基和/或芳酰基-氧化膦。光活化基团特别包括选自 4-羧基亚苯基、3,5-二甲氧基-4-羧基亚苯基、3,5-二羟甲基-4-羧基亚苯基和 3,5-二甲基-4-羧基亚苯基。优选的光活化基团通常为 4-乙烯基苯甲酰基二苯基氧化膦和 4-乙烯基-1,6-二甲基苯甲酰基二苯基氧化膦。

具有与合适的亲水性聚合载体相连的光活化化合物的优选光引发剂的一个重要特点在于，当光照射时它们具有起到可交联大分子颗粒的交联剂的能力。剩余的光引发剂由此形成构成晶状体材料的网的一部分或安全地锁定于所述网中。

优选的是，在刚要注射之前制备高活性眼睛可接受的水溶液。为此，本发明包括提供制备眼睛可接受溶液的成套工具，包括水溶性分离的可交联单元的组合物，水溶性光引发剂的组合物和将所述组合物一起混合为适合随后注射的水溶液的方法。应注意，可交联单元的组合物或光引发剂中任何一种出于稳定性考虑在贮存期间可为无水形式，故需要再配制为水溶液。因此制备最终水溶液的成套工具进一步非必要地包括用于溶解该组合物的含水组合物形式的流体并将其重新配制用于注射。还应注意，该成套工具的组合物可包括另一些试剂，如常规稳定剂或防腐剂，和有助于最终晶状体产品特性的试剂，如 UV-吸收剂。还应注意的是，该成套工具可根据药物工业中的常规原理并由此采用防止被触发光引发剂活性的波长的光破坏的常规方法设计。设计该成套工具的目的是，它应以备用于眼睛外科手术的成品形式交货。例如，在最简单的形式中，它可包括具有混合指示的不同容器，

或它可由对多室安瓿操作的注射装置组成，该多室安瓿在不同的室中含有眼睛可接受水溶性的贮存前体。本领域熟练技术人员知道多种这样的合适装置，例如参见欧洲专利 0298067。

本发明方法包括将高折射率、低粘度溶液计量引入通过随后非必要地在成型压力下交联形成眼睛内晶状体的封闭体中，其中溶液包括可交联的大分子颗粒和可溶性光引发剂。选取的大分子颗粒应使它们在交联后有助于再现自然晶状体的光学性能，即折射率接近 1.41，优选 1.39 至 1.46。

优选将高折射率、低粘度的眼睛可接受水溶液直接注入人眼的晶状体囊袋内。因此，由交联的溶液的颗粒形成的晶状体优选必须具有适应复位所需的光学和机械特性，即形成的晶状体在眼睫状肌作用下必须能够调节。人的结晶晶状体材料的（弹性）模量必须通过 RF Fisher 在生理学期刊 (J. Physiol.), 1971, 212; pp. 147-180 和 GWAphen 等人在视觉综述 (Vision Res.), 1991,31, pp. 1417-1438 中描述的不同技术在不同试验组中测量。通过这些研究可得出结论：人晶状体的模量可在约 0.1 至 20 kPa 范围内变化。因此，为响应调节力，所得晶状体的压缩特性可精确控制且非常容易再现，其中压缩模量为约 0.1 至 20 kPa，优选 0.1 至 10 kPa，最优选约 1 至 5 kPa。

通过选取合适的本发明上述组合物，可以控制最终反应的交联度，并由此控制生成的眼内晶状体的模量。例如，这可通过在可交联单元中选取合适的材料、通过将合适量的用于交联的官能团引入可交联单元中或通过选取可注射溶液的组分的合适浓度实现。因此，通过本发明提供的方法和组合物，可以高度自由地选取用于病人的合适晶状体模量，并可再现 40 岁或更年轻的病人的晶状体模量。

下面的实施例用于证明实施本发明的路径，而非限制这里公开的具体实施方案的范围。

说明书的详述和举例部分

在英国专利说明书 2090264 中已证明，溶剂的选择在制备微凝胶

中对凝胶边界的形成和位置具有很大影响。下面的实施例用于说明在不同的溶剂中通过相同的单体比例生产不同分子量的水溶性微凝胶(对比实施例1和3),以及使用不同的单体组合(对比实施例2和4)。

实施例 1

将乙酸乙烯酯(VAc) (10 w/w %, 0.20 g, 2.3 mmol)、二甘醇二乙烯基醚(DEGDVE) (5 w/w %, 0.10 g, 0.63 mmol)、N-乙烯基吡咯烷酮(NVP) (85 w/w %, 1.7 g, 15.3 mmol)溶于甲醇(3.71 g, 4.69 ml)中得到35 w/w %溶液。将该溶液倒入 Wheaton 血清瓶中并加入偶氮异丁腈(AIBN, 0.060 g, 总单体的3 w/w %)。将该瓶密封,振摇2 min.,然后放入60℃的烘箱中并将反应混合物加热24小时。将该反应溶液冷却后,将所得微凝胶用乙醚沉淀,过滤收集并在室温下在真空烘箱中干燥。产量为1.92 g (96%),该无色微凝胶颗粒可溶于水、乙醇和甲醇中。该产品的重均摩尔质量(M_w)进行曲线拟合和平均后为280 000 D。 M_w 通过SEC/MALS(尺寸排阻色谱法与多角度光散射)测量。

实施例 2

重复实施例1的制备方法,不同的是用50 w/w %乙醇溶液(2.00 g, 2.52 ml)代替35 w/w %甲醇溶液。将该产品按前面实施例1描述的方法精制,产量为1.85 g (约93%),该无色微凝胶颗粒可溶于水、乙醇和甲醇中。该产品的重均摩尔质量(M_w)进行曲线拟合和平均后为500 000 D。 M_w 通过SEC/MALS测量。

实施例 3

重复实施例1的制备方法,不同的是用50 w/w %丁-2-酮溶液(2.00 g, 4.48 ml)代替35 w/w %甲醇溶液。将该产品按前面实施例1描述的方法精制,产量为1.90 g (约95%),该产品具有双模态重均摩尔质量(M_w),进行曲线拟合和平均后,确认第一个峰为25 200 D,第二个峰为5 257 000 D。 M_w 通过SEC/MALS测量。

实施例 4

称取 N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA) (6.40 g, 57 mmol)、甲基丙烯酸 2-羟乙基酯(HEMA) (0.80 g, 6.2 mmol) 和二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA) (0.80 g, 4.0 mmol), 称重加入带压烧瓶中, 加入溶于乙醇中的 AIBN(偶氮二异丁腈) (0.20 g, 0.25 w/w 单体%), 并用乙醇将体积加至 100 ml (单体浓度为 8 w/v %)。将该烧瓶用 N₂ 冲洗, 并在 60 °C 下加热 24 小时。将反应产品用己烷沉淀, 将沉淀物溶于四氢呋喃中, 用乙醚再沉淀, 然后真空干燥至恒重。该白色微凝胶颗粒的产量为 5.46 g (68%), 该产品溶于水、醇、四氢呋喃和氯仿中。SEC-MALS 显示该微凝胶的 M_w (用曲线拟合平均) 为 2.69×10^6 D 和平均颗粒尺寸为 70 nm。该微凝胶在水中的 35 w/w % (38 w/v %) 溶液为无色液体, 其折光率为 1.395, 粘度为 730 cSt, 都在 25 °C 下测量。H-NMR 分析证明 DMA、HEMA 和 EGDMA 按接近化学计量比例进入聚合物中。

实施例 5

使用实施例 4 中描述的方法, 将 DMA (7.20 g, 64 mmol)、HEMA (1.08 g, 8.3 mmol)、EGDMA (0.72 g, 3.6 mmol) 和 AIBN (0.023 g, 0.26 w/w 单体%) 溶于乙醇得到 9 w 单体/v % 溶液。该产品为微凝胶 (5.71 g, 收率 63%), 具有 M_w 2.47×10^5 D, 平均颗粒直径 144 nm (都按照前述 SEC/MALS 分析)。该产品可溶于水中和某些其它常用溶剂中, 得到可移动(mobil)无色溶液。

实施例 6

使用实施例 4 中描述的方法, 将 DMA (7.20 g, 64 mmol)、HEMA (0.99 g, 7.6 mmol)、EGDMA (0.81 g, 4.1 mmol) 和 AIBN (0.023 g, 0.26 w/w 单体%) 溶于乙醇得到 9 w 单体/v % 溶液。该产品为微凝胶 (5.12 g, 收率 57%), 具有 M_w 2.68×10^7 D, 平均颗粒直径 138 nm (都按照前述 SEC/MALS 分析)。该产品可溶于水中和某些其它常用溶剂

中，得到可移动无色溶液。

实施例 7

制备如下单体混合物：75 重量份 N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、10 重量份 N-苄基-N-甲基丙烯酰胺(BMA)、5 重量份甲基丙烯酸 2-羟乙基酯(HEMA)和 10 重量份二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)，并将 2.8 g 混合物放入 50 ml 盘尼西林瓶子中。加入 7 mg 偶氮二异丁腈乙醇溶液，并用乙醇将体积补至 35 ml，如此得到 8 w/v%单体。将该容器用氮气净化，用隔膜密封，并在 60℃下加热 22 h。然后将该澄清溶液倒入乙醚中，并将该产品在乙醇中再沉淀。真空干燥后，产量为 1.06g (38 %) (为白色聚合物)。H-NMR 分析显示摩尔比：7.4/92.6 BMA/DMA。该 35 w/w % 溶液在 25℃时的折射率为 1.396。

实施例 8

通过酯交换改性 NVP/VAc 微凝胶

将按类似实施例 1 的方式制备的含 VAc 单元(12.5 mmol)的微凝胶 (10 g)溶于甲醇(100 ml)中，并将所得溶液加入氢氧化钠(0.36 g)水 (3 ml)溶液中。将该微凝胶溶液搅拌并在 40℃下加热 24 小时。将所得改性微凝胶溶液经水透析 48 小时，在旋转蒸发器中在环境温度下蒸发除去甲醇和水，然后在 40℃的真空烘箱中彻底干燥。回收的微凝胶的 IR 谱显示，乙酸酯至羟基的转化率约 90 %。

实施例 9

使用按与实施例 2 相同的方式制备的微凝胶 (10 g, 约 12.5 mmol VAc 重复单元)，重复实施例 8 中描述的酯-交换反应。IR 分析显示该产品同样约 90 % 被转化 (乙酸酯至乙醇)。

实施例 10

通过引入乙烯基起到颗粒之间交联的官能团的作用，对 NVP/VAc 微凝

胶进一步改性。

将来自实施例 9 的微凝胶产品(5.0 g, 含约 11 mmol 乙烯醇单元)溶于二甲基乙酰胺(DMAc, 45 ml)中, 并在搅拌下将三乙胺(TEA, 0.81 g, 8.1 mmol)加入溶液中。然后在室温下在连续搅拌下非常缓慢地滴加入甲基丙烯酰氯(MACl, 1.1 g, 10.5 mmol)。将该反应混合物在 40℃ 下在暗处再连续搅拌 24 小时。将该反应溶液用 DMAc (50 ml)稀释并倒入过量丙酮(1.5 l)中使乙烯基化的微凝胶沉淀。将此沉淀物用泵抽吸收集, 用丙酮彻底洗涤并在室温下真空干燥。NMR 谱显示 3-5 mol % 的乙烯基。

实施例 11

将按实施例 4 制备的微凝胶(6.01 g)溶于 58 ml DMAc 中并按实施例 10 处理。加入丙烯酰氯(2.03 g), 并将混合物和所得产品按实施例 10 处理, 产量为 5.20 g。NMR 分析显示乙烯基峰的摩尔比为丙烯酰基/DMA 单元 0.10/0.90。

实施例 12

将实施例 4 的微凝胶产品(5.0 g)称重加入干燥的烧瓶中并溶于 48 ml N,N-二甲基乙酰胺中。加入甲基丙烯酰氯(MACl, 2.05 g)并将该混合物在 40℃ 的水浴中加热 18 h。将所得透明无色溶液倒入己烷中, 将所得产品吸收入绝对乙醇中, 并在乙醚中再沉淀, 然后在室温下真空干燥。所得白色聚合物的产量为 4.13 g。在水溶液中, 该产品使溴水脱色。H-NMR 分析显示摩尔比为 0.11/0.89 的甲基丙烯酰基/DMA 单元的聚合乙烯基峰(δ 6.13 和 5.60 ppm)。

实施例 13

下面对适合制备用于生产晶状体的眼睛可接受的含水液体的微凝胶浓溶液测试粘度和折射率。将微凝胶体系加入人造结晶晶状体(ACL)模具中, 需要将微凝胶的浓水(盐水)溶液通过标准插管注入眼睛晶

状态囊袋中。下表给出的例子说明微凝胶水溶液具有适用于 ACL 的粘度和折射率（选取的）。

微凝胶 组成(w/w%)	粘度 (cSt)	通过 18 号规格 插管注入(是/否)	折射率 (w/H ₂ O v%)
NVP(55)/VAc (40)/ DEGDVE(5)	180-250	是	1.39 (33)
NVP(90)/VAc (5)/ DEGDVE(5)	<180	是	1.39(31)
DMA(80)/HEMA (10)/EGDMA(10)	730	是	1.395(38)

实施例 14

将称取的 0.300 g 来自实施例 11 的用进行交联的官能乙烯基改性的微凝胶加入小瓶中并加入 0.704 g 水。静置后，该微凝胶溶解为透明无色溶液。将用于引发交联的光引发剂加入溶液(0.102 g)中，并将该混合物温热使其溶解。该光引发剂包括含 2.0 mol% 衍生自 1,6-二甲基苯甲酰基氧化膦的光活化单元的 N, N-二甲基丙烯酰胺的共聚物的光活化线性聚合物。将该混合物的一等分容易地通过 18 号规格的针分散于聚四氟乙烯圆盘上并盖上玻璃片。用蓝色光（光源：Vivadent Heliolux DLX 牙齿枪发出的 400-525 nm 光）照射 2 分钟后，该混合物形成无粘性的凝胶。

实施例 15

将按照实施例 11 生产的微凝胶溶于水中得到 35 w/w% 溶液。将该溶液的 1 等分(358 mg)和 58 mg 与实施例 11 中相同的光引发剂的 25w/w% 溶液混合，并将 175 mg 该混合物通过 18 号规格的皮下注射插管输送至聚四氟乙烯圆盘中。用蓝色光（光源：Vivadent Heliolux DLX 牙齿枪发出的 400-525 nm 光）照射 20 秒后，形成具有弹性的透明凝胶。