



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102344523 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201110187260.0

RU 2187515 C2, 2002. 08. 20, 全文.

(22) 申请日 2011. 07. 05

王峰. 生物医用聚丙烯酰胺微球的反相悬浮聚合与功能化.《四川化工与腐蚀控制》. 2001, 第4卷(第2期), 第31-36页.

(73) 专利权人 金陵科技学院

地址 211169 江苏省南京市江宁区弘景大道99号

王国雨等. 新型角膜接触镜合成的研究.《金陵科技学院学报》. 2011, 第27卷(第2期), 第38-41页.

(72) 发明人 胡小红 邱杰 张国俊 刘理

审查员 宋甜甜

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任公司 32218

代理人 徐冬涛

(51) Int. Cl.

C08F 220/28(2006. 01)

C08F 226/10(2006. 01)

C08F 4/40(2006. 01)

C08J 3/075(2006. 01)

A61L 31/16(2006. 01)

G02C 7/04(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101856508 A, 2010. 10. 13, 全文.

CN 1799645 A, 2006. 07. 12, 全文.

US 3767731 A, 全文.

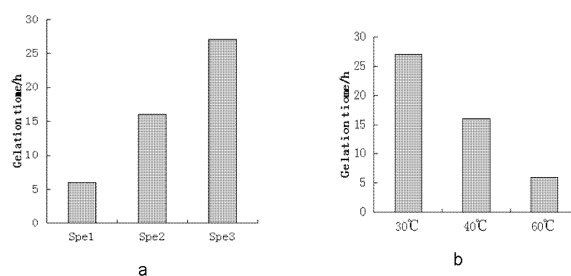
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

## (54) 发明名称

一种载药的角膜接触镜用水凝胶的制备方法

## (57) 摘要

本发明公开了一种载药的角膜接触镜用水凝胶的制备方法,将聚合单体甲基丙烯酸羟乙酯和N-乙烯基吡咯烷酮,以及引发剂与角膜接触镜载药物,混合后进行聚合反应,反应后在水中溶胀成水凝胶;其中所述引发剂为硫酸氨和四甲基乙二胺。本发明提供的合成路线简单、可操作性强,所得产品的性能符合隐形眼镜的基本要求,可同时控制亲水性眼药和疏水性眼药的释放。具有较大的社会效益和经济效益。



1. 一种载药的角膜接触镜用水凝胶的制备方法,其特征在于:将聚合单体甲基丙烯酸羟乙酯和 N- 乙烯基吡咯烷酮与眼病治疗用药物混合,加入引发剂引发单体进行自由基聚合反应,聚合反应的溶剂为水,聚合反应的温度为 40 ~ 60℃,聚合时间为 4 ~ 6 小时,反应后在水中溶胀形成水凝胶;其中所述引发剂为质量浓度为 1.2% 的过硫酸氨水溶液和质量浓度为 0.6% 的四甲基乙二胺水溶液,其中过硫酸氨与四甲基乙二胺的质量比为 2 :1,所述聚合单体甲基丙烯酸羟乙酯与 N- 乙烯基吡咯烷酮的质量比为 1:1 ~ 4:1;所述聚合单体质量与引发剂质量的比例为 500 ~ 1200 :4.5;所述眼病治疗用药物为疏水性药物或 / 和亲水性药物;所述眼病治疗用药物的用量为 1 ~ 3mg/g 聚合单体。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述水凝胶的平衡含水量为 24 ~ 27 wt. %。

3. 一种载药的角膜接触镜用水凝胶,其特征在于:该水凝胶由聚合单体甲基丙烯酸羟乙酯和 N- 乙烯基吡咯烷酮以及眼病治疗用药物,在引发剂作用下进行聚合反应并溶胀而成;其中所述引发剂为质量浓度为 1.2% 的过硫酸氨水溶液和质量浓度为 0.6% 的四甲基乙二胺水溶液,其中过硫酸氨与四甲基乙二胺的质量比为 2 :1,所述聚合单体甲基丙烯酸羟乙酯与 N- 乙烯基吡咯烷酮的质量比为 1:1 ~ 4:1;所述聚合单体质量与引发剂质量的比例为 500 ~ 1200 :4.5;所述眼病治疗用药物为疏水性药物或 / 和亲水性药物;所述眼病治疗用药物的用量为 1 ~ 3mg/g 聚合单体。

## 一种载药的角膜接触镜用水凝胶的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于新材料技术领域,具体涉及一种载药隐形眼镜用水凝胶的制备。

### 背景技术

[0002] 眼部疾病严重影响人类健康与生活质量。目前,眼部疾病主要通过药物治疗。在药物治疗中,过低的药物浓度不能起到治疗作用;过高的药物浓度则会产生副作用,甚至会损害正常的组织器官。眼病的治疗是一个缓慢的过程,药物的疗效取决于合理的药物浓度能否在患病部位保持足够的时间。目前使用的眼用制剂中,90%以上为滴眼剂或眼膏剂,在眼部停留时间仅2min左右,仅1~7%的药物能被有效利用,大部分药物经鼻泪管排出或者经鼻腔进入血液系统,造成使用不便、利用率低、治疗效果不明显等缺点。为提高药物疗效,往往要增加药物浓度和滴加次数,但过多药物会损害正常的眼部组织和器官。

[0003] 为了克服上述普通眼用制剂的缺点,研究者使用诸如增粘剂、角膜渗透剂、片状插入物等药物载体来延长药物在眼部的停留时间,或增加眼部的器官如角膜、巩膜、结膜对药物的渗透性能。这些药物载体在一定程度上增强了药物的疗效,但在使用过程中仍存在具有一定的刺激性、粘附性差、易被眼睛当做异物排出、存在药物暴释的危险等问题。

[0004] 作为药物载体,角膜接触镜可延长药物的停留时间,控制药物的释放速度,增加药物的使用效率,降低副作用,同时又具有使用简单、方便等特点,在眼药传递领域引起了广泛关注。水凝胶吸水后柔软而富有弹性,不易造成组织损伤,又能被赋予一定的光学性能,能很好地满足人们矫正视力和“自然视觉”的要求,成为制造角膜接触镜的一类主导材料。

[0005] 目前市面上使用的角膜接触镜分为两种:硬镜和软镜。而水凝胶是制备软性角膜接触镜的主要原料。传统的水凝胶角膜接触镜是通过引发剂引发单体甲基丙烯酸羟乙酯进行自由基共聚反应形成水凝胶网络。尽管聚甲基丙烯酸羟乙酯具有较好的柔软性和弹性,但是其含水量较低、透氧性能较差,因此这类角膜接触镜不适合长期佩戴。为了改善聚甲基丙烯酸羟乙酯的透氧性能,研究者将亲水性单体如N-乙烯基吡咯烷酮和甲基丙烯酸羟乙酯共聚制备水凝胶,所得水凝胶的含水量增加,这就改善了角膜接触镜的佩戴舒适度;含水量的增加使得水凝胶的透氧量也相应的增加,从而延长了水凝胶角膜接触镜的佩戴时间。

[0006] 单体的聚合一般采用共聚的引发剂一般为热引发剂如过氧化苯甲酰(BPO)、偶氮二异丁腈(AIBN)等,但这类引发剂引发温度较高一般为120℃,在60℃下引发的时间超过24h。较高的聚合温度和较长的聚合时间降低了生产效率、增加了水凝胶制备过程中的成本。此外,作为药物载体,较高的聚合温度和较长的聚合时间易使某些活性药物发生变性。

### 发明内容

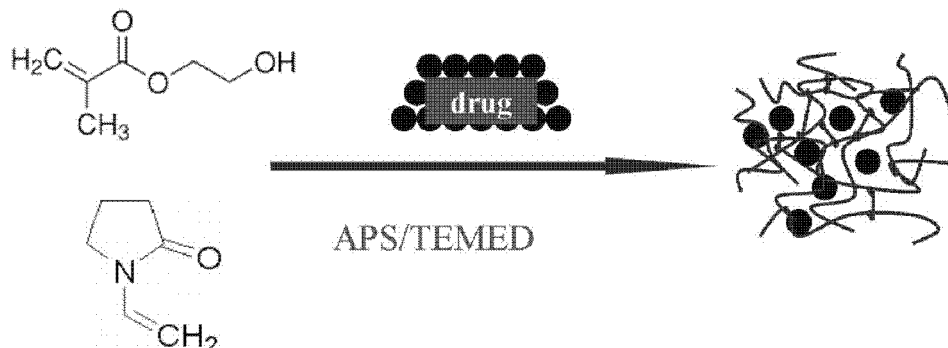
[0007] 本发明的目的是为了克服传统隐形眼镜制备方法的不足,在现有技术的基础上提供一种眼病治疗、控制眼药释放的角膜接触镜用水凝胶的制备方法。

[0008] 本发明的另一目的是提供一种眼病治疗、控制眼药释放的角膜接触镜用水凝胶。

[0009] 本发明的目的可以通过以下措施达到:

[0010] 一种载药的角膜接触镜用水凝胶的制备方法,将聚合单体甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)和N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)与眼病治疗用药物混合,加入引发剂引发单体进行自由基聚合反应,反应后在水中溶胀形成水凝胶;其中所述引发剂为硫酸氨(APS)和四甲基乙二胺(TEMED),其反应如下式所示:

[0011]



[0012] 本发明的聚合反应采用氧化还原引发体系过硫酸氨(APS)/四甲基乙二胺(TEMED),其具有高效低毒的特点,可以引发单体在较低温度下快速聚合,而这种低温又可以保护药物的活性。引发剂硫酸氨与四甲基乙二胺的质量比为3~1:1,优选为2.5~1.5:1,最优选为2:1。

[0013] 本发明的聚合反应可以在低温下快速进行,其反应温度只需要20~70℃,进一步为30~60℃,最佳温度为40~60℃,而聚合时间一般为3~30小时,温度降低会拉长聚合时间,故在较佳温度下只需3~16小时,最佳时间4~6小时。

[0014] 本发明的聚合反应采用水为溶剂,故引发剂可以以水溶液的形式加入聚合体系进行聚合反应,溶剂水可根据情况无需加入或继续补充。引发剂采用水溶液的形式使用时,硫酸氨水溶液的质量浓度一般为0.5~2%,优选为0.8~1.5%,最优选为1.2%;四甲基乙二胺水溶液的质量浓度为0.2~1.5%,优选为0.3~1%,最优选为0.6%。

[0015] 本发明的聚合单体甲基丙烯酸羟乙酯与N-乙烯基吡咯烷酮,二者的质量比可以为1:1~4:1,优选为1:1~3.8:1。聚合单体(HEMA+NVP)质量与引发剂质量的比例为500~1200:4.5。

[0016] 本发明中的角膜接触镜载的药物,即为用于眼病治疗的药物,其可以为疏水性药物,也可以为亲水性药物,或者为二者的混合药物,具体如诺氟沙星、透明质酸等。其中水凝胶中眼病治疗用药物的用量一般为1~5mg/g聚合单体(HEMA+NVP),优选为1~3mg/g聚合单体。

[0017] 自由基聚合反应结束后,将聚合物直接置于水中进行溶胀并达到平衡后即可得到载药的角膜接触镜用水凝胶,其中的溶胀步骤并无特别限制。本方法制得的水凝胶,其平衡含水量为24~27wt. %。

[0018] 本发明还公开了一种载药的角膜接触镜用水凝胶,该水凝胶由聚合单体甲基丙烯酸羟乙酯和N-乙烯基吡咯烷酮以及角膜接触镜载药物,在引发剂作用下进行聚合反应并溶胀而成;其中所述引发剂为硫酸氨和四甲基乙二胺。各原料及制备过程同上所述。

[0019] 本发明还可在所得水凝胶的基础上,按现有方法制备载药的角膜接触镜,或者在制备水凝胶的过程中(如聚合反应过程中),使用模具直接制备各种不同型号的角膜接触镜。

[0020] 本发明还公开了一种用于载药的水凝胶角膜接触镜,该水凝胶角膜接触镜的水凝胶采用如上方法制备。

[0021] 本发明的有益效果:

[0022] 本发明提供的合成路线简单、可操作性强,所得产品的性能符合角膜接触镜的基本要求,可同时控制亲水性眼药和疏水性眼药的释放。具有较大的社会效益和经济效益。

## 附图说明

[0023] 图1是本发明实施例1-5的水凝胶的聚合时间随HEMA含量与聚合温度的变化图。图中,a为聚合时间与HEMA含量的变化(60℃,其中Spe1为实施例2,Spe2为实施例1,Spe3为实施例3),b为聚合温度对聚合时间的影响(图中各柱分别为实施例3、4和5),水凝胶的聚合时间随着HEMA含量的增加而延长,随着聚合温度的升高而降低。而在对比例1中24h以内单体都不能聚合。

[0024] 图2是实施例3的材料聚合后吸水溶胀透明性对比图。通过肉眼观察法判断材料的透明性。图中乳白的(左)为单体聚合的共聚物,透明的(右)为实施例1共聚物在水中溶胀后所得水凝胶。由此可见本材料的吸水溶胀透明性良好。

[0025] 图3是实施例3所得水凝胶的疏水性药物释放曲线。图中疏水性药物透明质酸在水凝胶中,随着时间的延长药物逐渐从水凝胶中平稳的释放出来,15h前释放速度略快,总共释放的量达到24%,从15h到150h释放速度较为缓慢,直到所有的药物完全释放出来。

[0026] 图4是实施例3所得水凝胶的亲水性药物释放曲线。图中亲水性药物透明质酸在水凝胶中,随着时间的延长药物逐渐从水凝胶中平稳的释放出来,15h前释放速度略快,总共释放的量达到24%,从15h到150h释放速度较为缓慢,直到所有的药物完全释放出来。

## 具体实施方式

[0027] 实施例1

[0028] 取HEMA 4.7g, NVP 4.7g,加入1.2wt%的APS水溶液和0.6wt% TEMED的水溶液各1mL,按2mg/g单体的配比加入诺氟沙星或透明质酸,混合均匀后放在60℃下聚合一定时间在圆形模具中共聚制备水凝胶。通过观测法观测反应体系由液体成为坚硬、透明的薄膜的时间,即聚合时间(本例及其他各实施例的聚合时间见图1)。聚合完成并脱模后在水中溶胀成水凝胶。

[0029] 实施例2

[0030] 取HEMA 3.1g, NVP 6.3g,加入1.2wt%的APS水溶液和0.6wt% TEMED的水溶液各1mL,按2mg/g单体的配比加入诺氟沙星或透明质酸,混合均匀后放在60℃下一定时间在圆形模具中共聚制备水凝胶。通过观测法观测反应体系由液体成为坚硬、透明的薄膜的时间,即聚合时间,聚合完成并脱模后在水中溶胀成水凝胶。

[0031] 实施例3

[0032] 取HEMA 7.4g, NVP 2g,加入1.2wt%的APS水溶液和0.6wt% TEMED的水溶液各1mL,按2mg/g单体的配比加入诺氟沙星或透明质酸,混合均匀后放在60℃下聚合一定时间在圆形模具中共聚,制备水凝胶。通过观测法观测反应体系由液体成为坚硬、透明的薄膜的时间,即聚合时间,聚合完成并脱模后在水中溶胀成水凝胶。将制备所得的共聚物水凝胶置

于 1.5ml 的离心管中,加蒸馏水至 1.5ml,将离心管置于 37℃下,分别在 3h、6h、9h、12h、1d、2d、3d、4d、5d、6d 和 7d 时间通过紫外定量水中药物(诺氟沙星或透明质酸)的浓度从而表征药物缓释的性能。

[0033] 实施例 4

[0034] 取 HEMA 7.4g, NVP 2g,加入 1.2wt%的 APS 水溶液和 0.6wt% TEMED 的水溶液各 1mL,按 2mg/g 单体的配比加入诺氟沙星或透明质酸,混合均匀后放在 30℃下聚合一定时间在圆形模具中共聚制备水凝胶。通过观测法观测反应体系由液体成为坚硬、透明的薄膜的时间,即聚合时间,聚合完成并脱模后在水中溶胀成水凝胶。

[0035] 实施例 5

[0036] 取 HEMA 7.4g, NVP 2g,加入 1.2wt%的 APS 水溶液和 0.6wt% TEMED 的水溶液各 1mL,按 2mg/g 单体的配比加入诺氟沙星或透明质酸,混合均匀后放在 40℃下聚合一定时间在圆形模具中共聚制备水凝胶。通过观测法观测反应体系由液体成为坚硬、透明的薄膜的时间,即聚合时间,聚合完成并脱模后在水中溶胀成水凝胶。

[0037] 对比例 1

[0038] 取 HEMA 7.4g, NVP 2g,加入 1.2wt%的 BPO 水溶液 2mL,按 2mg/g 单体的配比加入诺氟沙星,混合均匀后放在 60℃下于圆形模具中进行共聚进行制备水凝胶。观测反应体系成为坚硬、透明的薄膜的时间,即聚合时间。

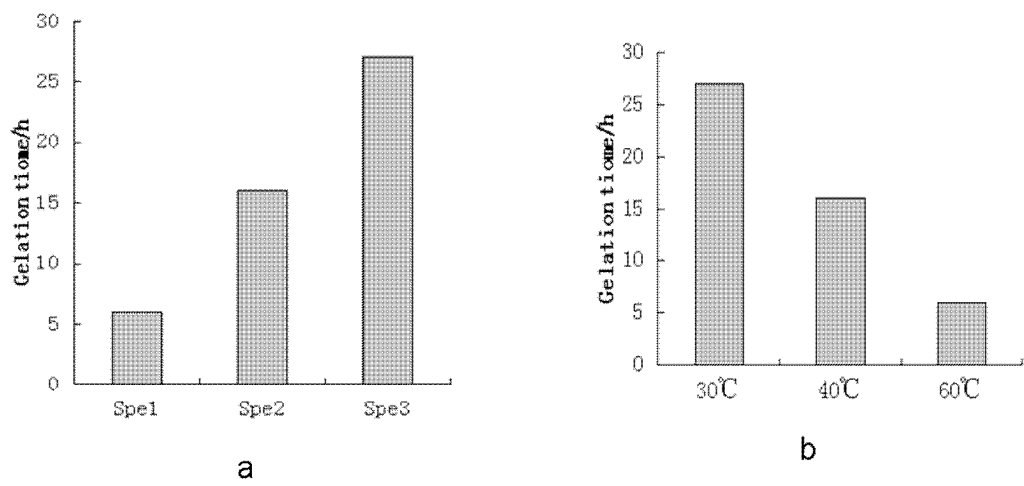


图 1

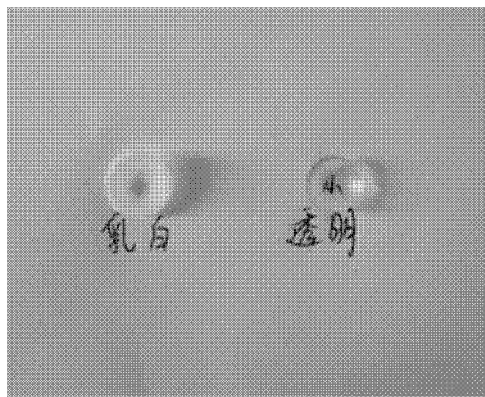


图 2

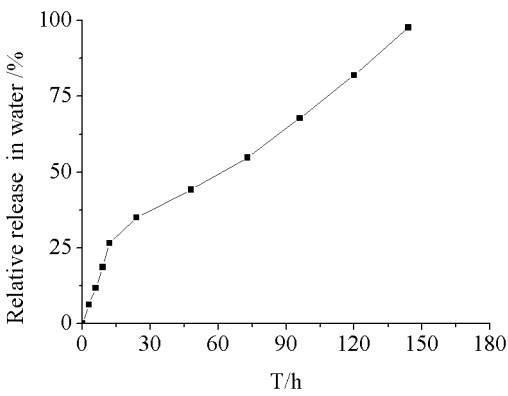


图 3

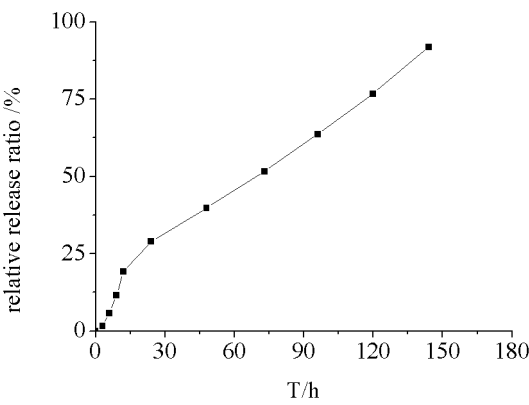


图 4