

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480023037.0

[51] Int. Cl.

A61F 2/16 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

[43] 公开日 2006年9月20日

[11] 公开号 CN 1835719A

[22] 申请日 2004.7.29

[21] 申请号 200480023037.0

[30] 优先权

[32] 2003.8.13 [33] US [31] 10/640,131

[86] 国际申请 PCT/US2004/024739 2004.7.29

[87] 国际公布 WO2005/018505 英 2005.3.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.13

[71] 申请人 博士伦公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 戴维·P·范德比尔特 邹丽春

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 于辉

权利要求书5页 说明书21页

[54] 发明名称

改善人工晶状体插入器润滑性的热处理

[57] 摘要

本申请提供了一种提高植入物递送装置的润滑性的方法。本发明提供的用于提高人工晶状体插入器润滑性的方法降低了将人工晶状体从人工晶状体插入器中释放出来所需的力。通过降低从插入器中释放人工晶状体所需的力改善了人工晶状体的递送。

1、一种提高递送装置润滑性的方法，该方法包括：将含有一种或多种润滑剂的所述递送装置加热到等于所述内润滑剂的一种或多种熔点较高的多晶型物的熔点温度，并在该温度下维持足够长的时间以熔化所述一种或多种熔点较高的多晶型物。

2、一种增加润滑剂中熔点较低的多晶型物的方法，该方法包括：将所述润滑剂加热到等于所述润滑剂中的一种或多种熔点较高的多晶型物的熔点温度，并在该温度下维持足够长的时间以熔化所述一种或多种熔点较高的多晶型物。

3、一种将一种或多种熔点较高的多晶型物转化成一种或多种熔点较低的多晶型物的方法，该方法包括：将所述一种或多种熔点较高的多晶型物加热到等于所述一种或多种熔点较高的多晶型物的熔点温度，并在该温度下维持足够长的时间以熔化所述一种或多种熔点较高的多晶型物。

4、一种延长递送装置的存放期的方法，该方法包括：将所述递送装置的一种或多种润滑剂加热到等于所述润滑剂中的一种或多种熔点较高的多晶型物的熔点温度，并在该温度下维持足够长的时间以熔化所述一种或多种熔点较高的多晶型物。

5、一种延长递送装置的存放期的方法，该方法包括：将所述递送装置的一种或多种润滑剂加热到等于所述润滑剂中的一种或多种熔点较高的多晶型物的熔点的第一温度，并在该温度下维持足够长的时间以熔化所述一种或多种熔点较高的多晶型物；然后将所述递送装

置冷却到低于室温的第二温度。

6、一种延长递送装置的存放期的方法，该方法包括将所述递送装置冷却到低于室温的温度。

5

7、权利要求 1、4 或 5 所述的方法，其中所述递送装置为人工晶状体插入器。

8、权利要求 1、4 或 5 所述的方法，其中所述润滑剂为甘油单脂肪酸酯或脂肪酸甘油单酯。

10

9、权利要求 2 所述的方法，其中所述润滑剂为脂肪酸的单甘油酯或甘油单酯。

10、权利要求 2 所述的方法，其中所述润滑剂选自单月桂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单花生酸甘油酯和单山萘酸甘油酯。

15

11、权利要求 1、4 或 5 所述的方法，其中所述润滑剂选自单月桂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单花生酸甘油酯、单山萘酸甘油酯、单二十四烷酸甘油酯、单褐煤酸甘油酯以及它们的组合。

20

12、权利要求 1-4 中任意一项所述的方法，其中所述温度为约 70-90°C。

25

13、权利要求 1-4 中任意一项所述的方法，其中所述温度为约

74-85°C。

14、权利要求 1-4 中任意一项所述的方法，其中所述温度为约 76-85°C。

5

15、权利要求 1-4 中任意一项所述的方法，其中加热时间为约 10 分钟至 4 小时。

16、权利要求 1-4 中任意一项所述的方法，其中加热时间为约 15
10 分钟至 2 小时。

17、权利要求 1-4 中任意一项所述的方法，其中加热时间为约 20 分钟至 1 小时。

18、权利要求 1-4 中任意一项所述的方法，其中所述温度为约 80
15 °C，加热时间为约 1 小时。

19、权利要求 1-4 中任意一项所述的方法，其中所述温度为约 85
°C，加热时间为约 20 分钟。

20

20、权利要求 1、4 或 5 所述的方法，其中在加热前对所述递送
装置进行消毒。

21、权利要求 1、4 或 5 所述的方法，其中在加热后对所述递送
25 装置进行消毒。

22、权利要求 1、4 或 5 所述的方法，其中在加热前使用环氧乙

烷对所述递送装置进行消毒。

23、权利要求 1、4 或 5 所述的方法，其中在加热后使用环氧乙烷对所述递送装置进行消毒。

5

24、权利要求 1、4 或 5 所述的方法，其中在加热前使所述润滑剂起霜。

25、一种具有提高的润滑性的递送装置，其包括含有占绝对优势量的一种或多种润滑剂的一种或多种熔点较低的多晶型物的递送装置。

10

26、权利要求 24 所述的递送装置，其中所述熔点较低的多晶型物通过熔化熔点较高的多晶型物得到。

15

27、权利要求 24 所述的递送装置，其中所述润滑剂选自单月桂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单花生酸甘油酯、单山萘酸甘油酯、单二十四烷酸甘油酯、单褐煤酸甘油酯以及它们的组合。

20

28、权利要求 24 所述的递送装置，其中所述一种或多种熔点较低的多晶型物选自单酸甘油酯的 α 型多晶型物。

29、权利要求 24 所述的递送装置，其中所述一种或多种熔点较低的多晶型物为甘油单硬脂酸酯的 α 型多晶型物。

25

30、权利要求 24 所述的递送装置，其中所述装置为人工晶状体

插入器。

31、权利要求 24 所述的递送装置，其中所述装置含有聚丙烯。

5 32、权利要求 24 所述的递送装置，其中所述装置为人工晶状体插入器，所述一种或多种熔点较低的多晶型物降低了将人工晶状体放入眼睛中所需的力。

10 33. 一种提高人工晶状体插入器的润滑性的方法，所述人工晶状体插入器包括单酸甘油酯润滑剂，所述方法包括：将所述人工晶状体插入器大致加热至所述润滑剂中的熔点较高的多晶型物的熔点温度或者更高的温度，并在该温度下维持足够长的时间以将所述熔点较高的多晶型物熔化成熔点较低的多晶型物。

改善人工晶状体插入器润滑性的热处理

技术领域

本发明涉及用于提高植入物递送装置润滑性的方法，更具体地，本发明涉及提高人工晶状体(intraocular lens)插入器润滑性以降低将人工晶状体从插入器中送出所需的力的方法。

背景技术

眼睛的天然晶状体在将光线集中到视网膜上以获得合适的视觉方面起着重要的作用。然而，由于受伤、或由于由年龄或疾病引起的白内障的形成，通过天然晶状体的视力可能会受损。为了恢复视力，通常用人工晶状体代替天然晶状体。也可以植入人工晶状体进行屈光矫正。

目前已开发了多种移除人工晶状体的外科方法。典型地，将纤细的器具通过小切口插入眼睛中以与晶状体接触。所述器具包括超声震动以乳化晶状体的切割尖端。然后将晶状体的乳化碎片通过设置在切割尖端中的通道从眼睛中吸出。由于所用器具的纤细使得晶状体能够通过眼睛中的小切口中取出。与其它需要大切口的方法相比，使用小切口能够减少手术过程中和手术后的外伤和并发症。

由于移除晶状体需要的切口很小，因此用于代替晶状体的眼内植入物的开发朝着无需增大切口的柔性植入物的方向发展。人工晶状体一般包括通常为盘状的用于将光线集中到视网膜上的镜片和用于将镜片定位在眼镜内的合适位置的向外延伸的触觉部件(haptic portion)。晶状体的柔软特性使得其能够折叠和压缩以占据较小的截面，从而有利于通过窄的切口进入眼睛中。一旦插入并通过切口，晶

状体可以扩展成原始的大小和形状。

至今已开发了多种通过小切口将柔性人工晶状体插入到眼睛中的装置。例如，授予 Bartell 的美国专利 US 4,681,102 使用铰链式元件(hinged cartridge)包围晶状体以将其折叠成狭窄的外形。所述铰链式元件放置在将折叠的晶状体送入眼睛中的插入机构中。然而，在上述操作中插入器需要操作和组装多个元件。在授予 Rheinisch 等人的美国专利 US 5,275,604 中将晶状体推过形成有凹槽中的狭窄的内腔，以便在将晶状体推向眼睛时将晶状体折叠成更小的尺寸。采用特别的方式在变细的内腔中制备螺旋凹槽即使不是不可能也是很困难的。在授予 Rheinisch 等人的美国专利 US 5,304,182 中，横向推动卷曲构件以将晶状体折叠成足以通过狭窄切口的小尺寸。然而，没有提供确保所述卷曲构件完全闭合的锁闭装置。

当晶状体从插入器中释放到眼睛中时，晶状体的弹性使得晶状体打开并保持自然形状。然而，为了使晶状体通过插入器和小切口，需要对晶状体进行相当大程度的折叠和/或压缩，因而需要对晶状体施加相当大的作用力和明显的压力。结果，晶状体常常以相当大的作用力和速度离开释放物。晶状体的这种强大的不可控制的释放力作用到眼睛内部，从而可能引起对眼睛的伤害。

而且，由于摩擦，许多插入器不能保证晶状体在进入眼睛中时的正确定位。结果，当晶状体被推过插入器时，晶状体可能因摩擦或摩擦面而沿纵轴旋转或转动。然而，大多数晶状体被制成设置在眼睛内的特定取向上。因此，晶状体的这种转动可能导致晶状体在眼睛中的取向不合适。

发明内容

本发明涉及改善植入物递送装置润滑性的方法，所述植入物递送装置包括但不限于人工晶状体插入器。根据本发明，人工晶状体插入

器可以用各种合适的材料制成，例如但不限于聚碳酸酯和聚丙烯。典型地，使用润滑剂来提高这种装置的润滑性。根据本发明的优选方法，已经发现润滑聚丙烯人工晶状体插入器的最佳润滑剂为熔点较低的 α 型甘油单脂肪酸酯。长期以来一直认为，天然脂肪和油（甘油三酸酯）可能以一种以上的晶体的形式存在，这种现象称为多晶现象。用于本发明的理想的单酸甘油酯润滑剂呈现多晶现象(polymorphism)，在最不稳定的 α 型和中等稳定的 β' 型和相对稳定的 β 型之间变化。从润滑性角度考虑，最希望是 α 型。因此，可以通过控制润滑剂显示的多晶现象来提高润滑性。所以，本发明优选的方法将一种或多种熔点相对高的多晶型物转化成一种或多种熔点相对低的多晶型物(polymorph)，以提高润滑性，从而降低将人工晶状体从递送装置递送到眼睛中所需的力。

具体实施方式

本发明的方法包括热处理以提高植入物递送装置的润滑性，所述植入物递送装置包括但不限于人工晶状体(IOL)插入器。可以通过与对照装置相比从热处理过的递送装置中取出人工晶状体所需的力的降低，来测量润滑性的提高。除了润滑性的提高，根据本发明的热处理还能提高装置的可用保存期限。本发明方法对依赖内润滑剂的“起霜”(blooming)或涂覆外润滑剂的润滑作用的各种由聚合组合物制备的递送装置或IOL插入器均适用。实现本发明目的的合适的润滑剂包括但不限于一种或多种饱和甘油单脂肪酸酯，即饱和脂肪酸的甘油单酸酯，例如但不限于单月桂酸甘油酯(GML)、单肉豆蔻酸甘油酯(GMM)、单棕榈酸甘油酯(GMP)、单硬脂酸甘油酯(GMS)、单花生酸甘油酯(GMA)、单山萘酸甘油酯(GMB)、单二十四烷酸甘油酯(GMG)、单褐煤酸甘油酯(GMT)或者它们的组合。

为了使IOL(例如但不限于硅氧烷IOL)顺利通过递送装置如

MPort™ 插入器（博士伦公司，Rochester, New York）进行递送，润滑剂(如 GSM)必须首先起霜或迁移到插入器尖端表面，或者例如以在表面形成涂层的形式提供在表面上。已经发现插入器的递送性能随着时间的延长和储存温度的升高而下降，即使增大润滑剂在插入器尖端表面的用量也无济于事。在进行上述研究时发现，从插入器递送或提供 IOL 所需的力取决于插入器表面上的润滑剂的晶型。

优选的润滑油(如 GMS)能够以至少三种主要晶型存在，即 α 、 β' 和 β 。已经发现较差的插入性能与最稳定的晶型即 GMS 的 β 多晶型物有关，或者可能由 β 多晶型物引起的；而较好的插入性能则与较不稳定形式即 GMS 的 α 、 β' 多晶型物有关。在研究插入器时，通过将操作性差的插入器加热到稍高于稳定的 β 型熔点后冷却到室温以再生熔点较低、润滑性更好的 α 型即可获得较好的操作性能。插入器表面 GMS 的不同晶型的存在可通过由示差扫描量热法（DSC）测得的多晶型物的不同熔点来展示。

根据本发明的方法，通过在制备过程中将插入器在 β 型脂肪酸甘油单酸酯的熔点或以上的某个温度进行热处理可以提高插入器的使用寿命和储存期限，同时提高性能稳定性。所述热处理可以在插入器的消毒前或消毒后进行。在本发明的一种优选方法中，热处理方法包括将具有 GMS 内润滑剂的聚合递送装置加热至约 70-90°C，更优选加热至 74-85°C，最优选加热至 76-85°C，持续约 10 分钟至 4 小时，更优选 15 分钟至 2 小时，最优选 20 分钟至 1 小时。一般地说，随着热处理温度的升高，所需的时间减少；随着热处理温度的降低，所需时间增长。而且，虽然在环氧乙烷（EtO）消毒前或消毒后对插入器进行热处理可以提高润滑性，但在环氧乙烷消毒后进行热处理可以最大程度地提高插入器的润滑性。本发明提高递送装置润滑性的方法将通过下述实施例进行更加详细的描述。

实施例 1 甘油单硬脂酸酯/甘油单棕榈酸酯的多晶现象以及其对插入器润滑性的功效

215 个 MPort 插入器得自同一批即 Lot S7860，到测试时它们已生产 2 个月。在这些插入器中，43 个插入器(A 组)用于初始的 Instron 和 DSC 表征。另外 43 个插入器 (C 组) 在约-24℃下老化 72 小时后用与 A 组相同的方式进行表征，215 个插入器中的 129 个插入器在 60℃下加热 72 小时。129 个加热的插入器中的 43 个 (B 组) 用与 A 组相同的方式进行表征，剩下的 86 个插入器在 85℃下加热 20 分钟。这 86 个加热的插入器中的 43 个 (D 组) 又用与 A 组相同的方式进行表征。将所述 86 个加热的插入器中剩下的 43 个 (E 组) 在 60℃下加热 72 小时，然后用与 A 组相同的方式进行表征。

所有的 Instron 测试在十字头速率为 200 毫米/分钟下进行。Amvisc Plus™ (博士伦公司) 用作外润滑剂，将市售可得的 SoFlex™ (博士伦公司) Model LI61U、+21D、Lots 62CF、60RD 和 62RX 型人工晶状体用作测试晶状体。Instron 测试结果在下表 1 中给出。

表 1 Instron 测试结果

组别	力 (克)	SD (克)	测试数目
A	648	129	20
B	913	252	20
C	578	145	20
D	404	36	20
E	314	26	20

插入器尖端上的 DSC 测试用 Model 2920 Modulated DSC (TA Instruments, New Castle, Delaware) 进行。使用每个尖端 (每种情况下测三个尖端) 来填充两个样品盘 (pan)，这两个样品盘都以 10℃/分钟的升温速度从-50℃升温至 230℃。测定从 0℃至 100℃的吸热量

下降值。DSC 测试结果在下表 2 中给出。

表 2 示差扫描量热测量结果

组别	峰值吸热 (°C)
A	78
B	79.5
C	77
D	72.5
E	73

基于上述由 DSC 观察到的峰值吸热温度，显然 A 组和 B 组插入器尖端表面的添加剂以 β 型为主 (77-80°C)，D 组和 E 组插入器尖端表面的添加剂以 α 型为主 (72-73°C)。

上述研究结果表明，插入器性能很可能与 GMS 的晶型有关。具有较高熔点的 β 多晶型物对提高润滑性无益。低熔点的 α 型多晶型物表现出更好的润滑性。

实施例 2 MPort 插入器的热处理

该研究是为了确定为降低将晶状体从 MPort 插入器中剥离所需的递送力的热处理的有效温度范围。研究发现，70°C 太低，90°C 太高，均不能最大程度地降低所需的力。在 80°C 获得最佳效果。发现在 75-85°C 范围内加热 MPort 插入器可以通过降低释放晶状体所需的力来提高插入器性能。发现在 60°C 或更低或者 100°C 以上温度下加热 MPort 插入器会增加释放晶状体所需的力。

对 MPort 插入器在不同温度 and 不同时间段加热进行的热处理研究结果在下表 3 中进行了总结。

表 3 测试样品列表

插入器组别	条件	Instron/DSC 插入器编号	GC 插入器编号
1	未经热处理, 对照	16	5
2	70°C、10 分钟	16	5
3	70°C、40 分钟	16	5
4	70°C、70 分钟	16	5
5	80°C、10 分钟	16	5
6	80°C、40 分钟	16	5
7	80°C、70 分钟	16	5
8	90°C、10 分钟	16	5
9	90°C、40 分钟	16	5
10	90°C、70 分钟	16	5

将九组插入器热处理 3 天以上（每个炉温点下分别保持一天）。炉子首先预热到所需的设置温度。35 个完全组装且未包装的插入器在室温下（RT）散布在金属丝制成的炉架上。所述炉架在炉中放置的时间为所需的时间加 1 分钟，即 11、41 和 71 分钟。冷却到室温后，将插入器放置在聚乙烯（PE）袋中并在 5°C 下储存直至测试时。

Instron、DSC 和气相色谱（GC）测试结果在下表 4 中进行了总结。通过从后部载物平台(the rear loading deck)和手指边缘面(finger flange area)上物理刮下起霜的添加剂，并将刮下的添加剂放入样品盒中进行 DSC 分析。使用 DSC7 仪(Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut)以 5°C/分钟的升温速度从 0°C 升温至 100°C 下进行分析。起霜的 GMS 的量的定量分析通过用氯仿清洗插入器尖端的内腔，并通过气相色谱分析提取物来完成。

表 4 研究结果

插入器组别	Instron, F	Instron, SD	DSC	表面浓度
1	642	78	74.3	18
2	421	40	75.4	18
3	452	40	75.4	16
4	459	43	75.7	20
5	319	52	69.7	16
6	322	38	69.2	6
7	321	69	68.8	9
8	361	84	69.2	9
9	524	60	IS	<2
10	1065	182	IS	<2

Instron, F=以克计的平均 Instron 力

Instron, SD=以克计的 Instron 标准偏差

DSC=以℃表示的主要 DSC 吸热值

表面浓度=以微克/尖端表示的润滑剂的表面浓度

IS=用于测试的样品量不足

在 3 个 80℃间隔中，递送力的降低最明显。与未加热的对照组相比，在 90℃下延长加热有副作用。与 80℃以及对照组相比，在 70℃下加热引起的递送力的降低为中等。

DSC 数据表明，70℃时插入器润滑剂不熔，80℃时插入器润滑剂熔化，在冷却时形成 α 多晶型物。在 80℃加热 10 分钟的插入器润滑剂出现两个熔化吸热值，表明仅仅部分熔化。在 90℃，由于从表面刮下的润滑剂样品量不足，因而未能获得 40 分钟和 70 分钟的 DSC 数据。

GC 数据表明，处理后表面上润滑剂添加剂的量取决于时间和温度。在 70℃，表面残留的 GMS 的量在三个测量间隔都相当稳定。在 80℃和 90℃，GMS 的量随着时间而减少，这表明 GMS 重新溶解在聚丙烯中。

实施例 3 对插入器热处理精细研究

为了确定为降低将晶状体从 MPort 插入器中排出所需的递送力的热处理的有效温度范围，本实施例作了进一步的研究。研究表明，为获得作为所测最小递送力的最佳性能，插入器在 76°C 下至少可暴露 15 分钟，最多可暴露 4 天。在 80 和 84°C，实现最佳性能的暴露范围分别为 15 分钟至 2 小时和 15 分钟至 1 小时。递送力特性随着加热的延长而劣化的现象可通过插入器表面上缺少 GMS 来解释。

发现将插入器加热到 GMS 熔点以上可以提高插入器性能，即与不加热的对照样相比所需的递送力更小。通过热处理来降低插入力或递送力有个温度和时间范围。最大效率的温度下限被认为是 β 多晶型物的熔点即 76°C，上限为 90°C，但暴露时间必须短如不超过 10 分钟。在高于 GMS 熔点温度下，GMS 停止起霜而极有可能重新溶解在聚丙烯中。溶解速率随温度升高而加快，因此，在 80°C 下表面 GMS 可以维持比在 90°C 下更长的时间。

下表 5 确定并给出了在各种条件下加热的插入器的数量。

表 5 测试样品列表

时间/温度	76°C	80°C	84°C
15 分钟	20-组 1	20-组 6	20-组 11
30 分钟	20-组 2	20-组 7	20-组 12
1 小时	20-组 3	20-组 8	20-组 13
2 小时	20-组 4	20-组 9	20-组 14
4 小时	20-组 5	20-组 10	20-组 15

另外的 20 个插入器称为组 16，即“未经处理的情况”或对照组，因此测试插入器的总数为 320。

对完全组装且打开包装的插入器单元进行热处理。用校准后的 Blue-M 的强制空气炉来调节温度。炉子预热到所需的设定点。将 20

个测试单元在室温下散布在金属丝制成的炉架上，并在炉中放置 15 分钟。在另一个炉架上，20 个测试单元在炉中放置指定的 30 分钟间隔。随后以 1 小时、2 小时和 4 小时的指定间隔重复相同的步骤。当炉门关上时开始计时。冷却到室温后，每组插入器在 5°C 下冷藏直至进行测试。

对于每个指定间隔，进行下述测试。

1、使用 Amvisc Plus™（博士伦公司）以 200 毫米/分钟的速度进行 Instron 递送（每个间隔 10 个单元）。记录峰值力。10 个单元中的 5 个从 DSC 分析获得(如下)。SoFlex™ Model LI61U 人工晶状体(+20 D、+20.5 D、+21 D、+21.5 D 和+22 D) 用作测试晶状体（每个测试中包括两种倍率(power)）。

2、每个间隔保留 5 个单元用于 DSC 测试。从后部载物平台和手指边缘面上刮下添加剂，并将刮下的添加剂放入 DSC 样品盒中，以 5°C/分钟的升温速度将温度从 0°C 升至 100°C。由于可以从插入器上刮下的 GMS 量在变，因此每个样品盒中使用 1-5 个插入器，每个间隔使用一个样品盒。将 GMS 从插入器的非功能区刮下后，对 5 个单元进行 Instron 测试（如上）。

3、每个间隔保留 5 个单元用于 GC 测试。进行有限次的 DSC 测试。对来自组 1（热暴露最少的组）的表面刮落物的分析表明表面添加剂已经熔化并且以 α 多晶型物的形式重结晶（吸热值为 69.7°C）。通过比较，对照组 16 的刮落物的吸热值为 75.4°C。对 76°C 处理单元的残留物测得的结果与组 1 相同，但随着暴露时间增长，刮落物的量减少。由于 GMS 在 76°C 下在 15 分钟内熔化，因此无需对已经在更高温度下暴露更长时间的残留的样品进行测试。

在下表 6 中总结出了 Instron、DSC 和气相（GC）的测试结果。

表 6 研究结果

样品组别	条件	Instron, F	Instron, SD	DSC	表面浓度
1	76°C-15 分钟	361	12	69.7	6.0
2	76°C-30 分钟	358	25	69.5	4.6
3	76°C-1 小时	356	23	69.5	3.1
4	76°C-2 小时	346	32	69.2	1.9
5	76°C-4 小时	353	22	NR	1.6
6	80°C-15 分钟	331	17	69.9	6.1
7	80°C-30 分钟	325	16	NR	2.7
8	80°C-1 小时	322	18	NR	1.1
9	80°C-2 小时	335	26	NR	≤0.4
10	80°C-4 小时	381	36	NR	≤0.4
11	84°C-15 分钟	350	23	NR	6.8
12	84°C-30 分钟	356	28	NR	2.7
13	84°C-1 小时	352	21	NR	2.0
14	84°C-2 小时	404	36	NR	≤0.4
15	84°C-4 小时	645	127	NR	≤0.4
16	对照-未加热	516	62	75.4	7.1

Instron, F=以克计的平均 Instron 力

Instron, SD=以克计的 Instron 标准偏差

DSC=以°C表示的主要 DSC 吸热值

表面浓度=以微克/尖端表示的润滑剂的表面浓度

NR=未记录

热处理将平均递送力从 516 克降至 300 多克。在 76°C，在 15 分钟和 4 小时的指定间隔之间没有明显的递送力的差别。在 80°C，4 小时间隔的平均递送力增加。在 84°C，2 小时间隔的平均递送力增加了。因而，在 76°C、80°C 和 84°C 下实现最低递送力的最大暴露时间分别为 4 小时、2 小时和 1 小时。

Instron 递送力结果可用插入器装置表面的 GMS（以 α 多晶型的形式）的量来解释。观察发现，在研究的各种温度下，表面 GMS 浓度随时间而减小，减小的速率与温度成正比。只要有可检测量的 GMS

即可观察到好的递送特性，在有些情况下，即使检测不到添加剂（如在 80℃下加热 2 小时）也可观察到好的递送特性。然而，检测不到 GMS 时通常需要更高的递送力。GMS 的 GC 检测限为约 0.4 微克/尖端。

实施例 4 对在环氧乙烷消毒前后进行 85℃热处理的评价

在本研究中，在环氧乙烷消毒前后在 85℃下热处理插入器，然后与对照样品比较，以确定在制备过程中哪个阶段的热处理能取得最好的效果。插入器在 50℃下老化 12 周以确定对哪个间隔的热处理有效。结果清楚地表明在环氧乙烷消毒后进行热处理是优选的。正如 50℃下的老化评估结果所示，在环氧乙烷消毒前进行热处理的插入器仅仅稍微优于不进行热处理的情况。在环氧乙烷消毒后进行热处理的插入器即使在 50℃老化 12 周以后的性能仍然非常好。在每一个间隔，通过 Instron 递送力、定量表面 GMS 的 GC 和确定 GMS 晶型的 DSC 进行表征。

通过将金属丝盘（每个 2×50-60 单元）在预热的强制空气炉中在 85℃下放置 30 分钟，对在未包装的但完全组装的 MPort 插入器进行热处理。在盘上将插入器用空气冷却过夜。将待老化的插入器用铝箔包装（20 每间隔），维持在 50℃下在强制空气炉中老化。老化样品在 5℃的大冰箱(walk-in refrigerator)中存放至分析当天。在大多数情况下，在停止老化的当天将老化插入器的刮落物用于 DSC 分析。大多数情况下，老化间隔期满的 3-4 天内能获得 Instron 数据。使用 Amvisc Plus 以 200 毫米/分钟的速度获得 Instron 递送力。均使用 SoFlex Model Li61U IOL。晶状体的倍率范围为+20 到+20 D。GC 样品在分析前进行长时间冷冻。表面清洗的尖端的 GC 分析按照前述步骤进行。

根据下表 7 所示测试样品列表对样品插入器进行热处理。研究结

果如下表 8 所示。

表 7 测试样品列表

样品	条件
A 组	模制所得，未经处理
B 组	仅用环氧乙烷消毒（对照）
C 组	仅经过 85℃ 热处理
D 组	在 85℃ 热处理后进行环氧乙烷消毒
E 组	环氧乙烷消毒后进行 85℃ 热处理

表 8 研究结果

样品	组别	条件	Instron, F	Instron, SD	DSC	表面浓度
1	A	模制所得	603	77	IS	≤0.4
2	B	模制所得+EtO	313	24	75.0	19.4
3	B	2 星期	749	142	75.7	114
4	B	4 星期	702	98	75.9	150
5	B	6 星期	929	249	75.2	247
6	B	12 星期	880	172	74.8	202
7	C	模制所得+85℃	566	83	IS	≤0.4
8	D	85℃+EtO	304	35	69.5	13.7
9	D	2 星期	452	26	75.4	117
10	D	4 星期	534	60	75.0	164
11	D	6 星期	623	139	74.6	209
12	D	12 星期	746	151	69.9	245
13	E	85℃+EtO	368	85	69.0	7
14	E	2 星期	348	35	69.7	81
15	E	4 星期	371	24	75.0	88
16	E	6 星期	381	68	74.8	138
17	E	12 星期	478	73	74.1	152

Instron, F=以克计的平均 Instron 力

Instron, SD=以克计的 Instron 标准偏差

DSC=以℃表示的主要 DSC 吸热值

IS=用于测试的样品量不足

研究表明,在初始间隔,对于 B、D 和 E 组所需的力几乎相等。由于老化, B 组和 D 组显示高得多的递送力,而 E 组的递送力增加没有这么明显。B 组和 D 组的 GMS 起霜速率(bloom rate)几乎相同,而 E 组的起霜速率稍低。一般地,较高的递送力与添加剂的较高起霜有关。

相应地,本发明的研究清楚地表明,85°C 的热处理是 EtO 消毒后的首选。消毒过程对热处理有负面影响。平均插入器递送力随老化而增加。这在所有三个试验组中都出现了,但在 EtO 消毒后进行热处理的组中表现较不明显。递送力增加与表面 GMS 的量增加和熔点较高的多晶型物的增加有关。

实施例 5 消毒前使用 85°C 热处理的 MPort 插入器的使用期限的稳定性

发现 MPort 插入器在 85°C 的热处理能如下所述提高插入器性能。据认为通过熔化不需要的 β 晶型 GMS 并形成更需要的 α 型,提高了插入器性能。在本研究中,评定消毒前即刻进行 85°C 热处理的 MPort 插入器的有效使用寿命。为了促使添加剂在 85°C 热处理及随后的消毒之前起霜,组合部分首先在 50 和 60°C 下热处理 24 小时。测试插入器和对照插入器在 25°C 和 50°C 下进行老化,并通过 Instron、DSC 和 GC 在不同间隔进行表征。

组装一批 640 个插入器。在这 640 个插入器中,保留 200 个组装单元用作对照(A 组)。另 220 个组装插入器单元放置在炉盘上并在 50°C 的强制空气炉中加热 24 小时(B 组)。另 220 个组装插入器单元放置在炉盘上并在 60°C 的强制空气炉中加热 24 小时(C 组)。来自 B 组的 200 个单元和来自 C 组的 200 个单元在 85°C 下加热 20 分钟。然后根据标准操作程序将来自 A 组、B 组和 C 组的单元进行包装和消毒。然后将上述单元在室温和 50°C 下进行老化,结果在下表 9 中给

出。

表 9 研究结果

样品	组别	条件	Instron, F	Instron, SD	DSC	表面浓度
1	A	模制所得	859	243	IS	≤0.4
2	A	EtO 后	410	134	75.0	5.5
3	A	2 星期, 50°C	991	201	75.2	81.9
4	A	4 星期, 50°C	834	138	75.2	183.2
5	A	6 星期, 50°C	1170	311	75.0	103.9
6	A	2 星期, 25°C	569	182	74.6	16.8
7	A	4 星期, 25°C	481	34	75.0	7.0
8	A	8 星期, 25°C	582	135	74.3	19.9
9	A	13 星期, 25°C	679	94	73.9	15.5
10	A	26 星期, 25°C	596	93	73.9	26.4
11	B	50°C后	354	29	71.5	12
12	B	50°C&85°C后	301	27	68.8	IS
13	B	EtO 后	359	138	75.0	6.3
14	B	2 星期, 50°C	790	231	75.2	82.2
15	B	4 星期, 50°C	703	111	75.0	186.5
16	B	6 星期, 50°C	1125	348	75.0	108.6
17	B	2 星期, 25°C	438	186	74.8	6.4
18	B	4 星期, 25°C	375	34	74.8	6.6
19	B	8 星期, 25°C	419	35	74.3	18.7
20	B	13 星期, 25°C	540	67	74.3	20.2
21	B	26 星期, 25°C	422	60	73.9	31.6
22	C	60°C后	349	21	73.7	10.0
23	C	60°C&85°C后	298	13	68.8	4.0
24	C	EtO 后	321	32	74.8	10.8
25	C	2 星期, 50°C	611	115	75.0	73.2
26	C	4 星期, 50°C	804	189	74.8	186.2
27	C	6 星期, 50°C	974	192	74.6	107
28	C	2 星期, 25°C	402	122	74.3	11.2
29	C	4 星期, 25°C	383	27	74.8	11.2
30	C	8 星期, 25°C	423	48	74.3	18.9
31	C	13 星期, 25°C	522	57	74.3	20.9
32	C	26 星期, 25°C	433	104	73.9	29.6

Instron, F=以克计的平均 Instron 力

Instron, SD=以克计的 Instron 标准偏差

DSC=以°C表示的主要 DSC 吸热值

表面浓度=以微克/尖端表示的润滑剂的表面浓度

IS=用于测试的样品量不足

为了进行所述研究，将室温（RT）定义为环境温度即 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。加速老化在维持在 50°C 的强制空气炉中进行。去除老化样品的包装以节省炉内空间。在每个间隔，进行下述测试。

1、使用 Amvisc PlusTM（博士伦公司）以 200 毫米/分钟的速度进行 Instron 递送（每个间隔 10 个单元）。记录峰值力。10 个单元中的 5 个用 DSC 分析获得（如下）。SoFlexTM Model LI61U 人工晶状体（+20 D、+20.5 D、+21 D、+21.5 D 和 +22 D）用作测试晶状体（每个测试中包括两种倍率）。

2、每个间隔保留 5 个插入器单元用于 DSC 测试。从后部载物平台和手指边缘面上刮下添加剂，并将刮下的添加剂放入 DSC 样品盒中，以 $5^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 的升温速度将温度从 0°C 升至 100°C 。由于可以从插入器上刮下的 GMS 量在变，因此每个样品盒中使用 1-5 个插入器，每个间隔使用一个样品盒。将 GMS 从插入器的非功能区刮下后，对 5 个单元进行 Instron 测试（如上）。

3、每个间隔保留 5 个单元用于 GC 测试。对插入器的 80°C 或以上的热处理使得表面的添加剂减少。据认为在刚模制的部件表面上没有足够的表面添加剂，以至于在 85°C 热处理后几乎没有表面添加剂残留。为此，将组装的插入器在 50°C 和 60°C 加热 24 小时以便在 85°C 处理前能有效起霜。在刚模制的插入器上没有检测到表面添加剂（定量极限为 0.4 微克/尖端）。在 50°C 和 60°C 加热 24 小时后所得添加剂表面浓度分别为 12 和 10 微克/尖端。正如所预计的， 85°C 热处理分别使表面添加剂的量降至小于 0.4 微克/尖端和 4 微克/尖端。EtO 消毒后，A、B 和 C 组的添加剂浓度分别为 5.5、6.3 和 10.8 微克/尖端。

起霜样品在 $71-74^{\circ}\text{C}$ 范围内显示两个 DSC 吸热值。较低的熔化吸

热值表明后 85°C 热处理后的 B 组和 C 组导致 α 多晶型物。将 EtO 消毒后的样品似乎仅为 β 型 (A 组) 或 α 和 β 型混合物 (B 组和 C 组)。

刚模制的插入器具有相对高的平均递送力 (859 克) 和 40% 的故障率。消毒使 A 组插入器的平均递送力降至 410 克。起霜样品以约 350 克的平均力递送 IOL。85°C 的热处理进一步使平均递送力降至 300 克范围内。消毒使 B 组和 C 组的平均递送力分别增加至 359 克和 321 克。

对在 50°C 下老化 2、4 和 6 星期的插入器进行平均递送力测试。在两星期时, 老化明显有利于 C 组插入器, 但这种递送力降低在 4 星期和 6 星期后消失了。50°C 老化后, 所有组的递送力都明显增加。还测定了 50°C 老化的插入器的起霜速率。所有三组均严重起霜, 并且起霜速率相同。

对 25°C 老化 2、4、8、13 和 26 星期的插入器进行平均递送力测试。平均递送力的增加没有 50°C 老化时明显。26 星期后, A 组插入器递送力增加 45%, 而 B 组和 C 组分别增加 18% 和 35%。总的来说, 就平均递送力而言, B 组和 C 组在 26 星期后递送晶状体的力比 A 组分别少 174 克和 163 克。还测定了 25°C 老化插入器的起霜速率。所有三组插入器的添加剂以相似的速率和明显低于 50°C 老化的插入器的起霜水平起霜。总之, MPort 插入器在 EtO 消毒前在 85°C 下热处理 20 分钟是降低平均 Instron 插入力的有效方法。

实施例 6 消毒后使用 80°C 热处理的 MPort 插入器的使用期限的稳定性

发现 MPort 插入器在 EtO 消毒后在 80°C 下热处理 60 分钟能如下所述提高插入器性能。据认为通过熔化不需要的 β 晶型 GMS 并形成更需要的 α 型, 提高了插入器性能。在本研究中, 评定消毒后立即进行 80°C 热处理的 MPort 插入器的有效使用寿命。测试插入器和对照

插入器在 5°C、25°C 和 50°C 下进行老化，并通过 Instron、DSC 和 GC 在不同间隔下进行表征。

将一批 560 个消毒后的 MPort 插入器用于本研究中。将一半的插入器打开包装并在 80°C 下热处理 60 分钟。这些测试单元在聚乙烯袋中进行老化。剩下的 280 个对照单元在原始包装中在 5°C 和 25°C 下，并在 50°C 下在聚乙烯袋中进行老化。样品列表如下表 10 所示，研究结果在下表 11 中给出。

表 10 测试样品列表

条件	测试样品编号 (80°C 热处理)	对照样品编号 (未处理)
初始	20	20
4 星期, 5°C	20	20
8 星期, 5°C	20	20
13 星期, 5°C	20	20
26 星期, 5°C	20	20
52 星期, 5°C	20	20
2 星期, 25°C	20	20
4 星期, 25°C	20	20
8 星期, 25°C	20	20
13 星期, 25°C	20	20
26 星期, 25°C	20	20
2 星期, 50°C	20	20
4 星期, 50°C	20	20
6 星期, 50°C	20	20

表 11 研究结果

条件	样品	Instron, F	Instron, SD	DSC	表面浓度
初始	测试	320	21	69.0	8.2
	对照	456	16	75.0	18.9
4 星期, 5°C	测试	334	31	68.8	8.8
	对照	475	55	75.0	12.5
8 星期, 5°C	测试	369	23	69.2	4.3
	对照	499	29	75.2	12.0
13 星期, 5°C	测试	322	18	69.2	2.5
	对照	439	31	75.2	9.8
26 星期, 5°C	测试	394	30	69.2	4.9
	对照	502	43	75.2	6.7
52 星期, 5°C	测试	327	20	68.8	11.7
	对照	467	35	75.2	26.5
2 星期, 25°C	测试	332	21	NR	10.6
	对照	547	30	NR	23.7
4 星期, 25°C	测试	378	21	67.7	10.7
	对照	543	39	75.0	15.9
8 星期, 25°C	测试	445	16	68.1	6.1
	对照	572	30	75.4	18.7
13 星期, 25°C	测试	382	31	67.7	1.8
	对照	511	57	74.6	10
26 星期, 25°C	测试	469	35	67.3	10.3
	对照	585	51	74.6	12.3
2 星期, 50°C	测试	383	21	NR	70.7
	对照	751	91	NR	101.9
4 星期, 50°C	测试	413	35	69.5	74.8
	对照	684	68	75.2	109.2
6 星期, 50°C	测试	494	61	74.6	99.5
	对照	812	122	75.9	134.1

Instron, F=以克计的平均 Instron 力

Instron, SD=以克计的 Instron 标准偏差

DSC=以°C表示的主要 DSC 吸热值

表面浓度=以微克/尖端表示的润滑剂的表面浓度

NR=未记录

为了研究, 将室温 (RT) 定义为环境温度即 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 。加速老化在维持在 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ 的强制空气炉中进行。冷冻老化在 $5 \pm 2^\circ\text{C}$ 下进行。在每个间隔, 进行下述测试。

1、使用 Amvisc PlusTM（博士伦公司）以 200 毫米/分钟的速度进行 Instron 递送（每个间隔 10 个单元）。记录峰值力。10 个单元中的 5 个用 DSC 分析获得（如下）。将 SoFlexTM Model LI61U 人工晶状体（+20 D、+20.5 D、+21 D、+21.5 D 和+22 D）用作测试晶状体（每个测试中包括两种倍率）。

2、每个间隔保留 5 个插入器单元用于 DSC 测试。从后部载物平台和手指边缘面上刮下添加剂，并将刮下的添加剂放入 DSC 样品盒中，以 5°C/分钟的升温速度将温度从 0°C 升至 100°C。由于可以从插入器上刮下的表面添加剂的量在变，因此每个样品盒中使用 1-5 个插入器，每个间隔使用一个样品盒。将添加剂从插入器的非功能区刮下后，对 5 个单元进行 Instron 测试（如上）。

3、每个间隔保留 5 个单元用于 GC 测试。50°C 老化插入器的 Instron 递送力的数据在表 11 中给出。插入器测试组在 50°C 老化 6 星期后的平均递送力从 320 克增加到 494 克。对照组在相同的时间内从 456 克增加到 812 克。对照组在每个间隔都具有明显高于测试组的起霜。与在 25°C 和 5°C 下老化的插入器相比，对照组和测试组都有严重的起霜现象。在 2 星期间隔没有测 DSC 数据。在 4 星期和 6 星期间隔时，测试组样品显示 α 型和 β 型多晶型物混合的证据，并且 6 星期时 β 型多晶型物较多，4 星期时 α 型多晶型物较多。对照组样品在 4 星期时（75°C）仅显示 β 型多晶型物，在 6 星期时 β 型多晶型物占绝大多数。

在 25°C 下老化的插入器的 Instron 递送力数据在表 11 中给出。插入器测试组在 25°C 老化 26 星期后的平均递送力从 320 克增加到 469 克。对照组在相同的时间内从 456 克增加到 585 克。对照组在每个间

隔都具有明显高于测试组的起霜。每组插入器的表面上的添加剂的量都随时间而减少。由于这种趋势与前述测试结果和现行理论相反，因此所观察到的结果归因于测试方法的限制。通过将上述结果与上述 50°C 数据相比，可以看出在 50°C 下老化 6 星期与在 25°C 下老化 26 星期并不等同，这与阿伦尼乌斯表达式所预测的结果不同（加速因子 = 1.8^n ，其中 $n = (50 - 25) / 10$ ）。在 2 星期间隔时没有测 DSC 数据。

5°C 下老化的插入器的 Instron 递送力的数据在表 11 中给出。在 5°C 下经 52 星期老化的测试组和对照组的平均递送力没有增加。对照组在每个间隔都具有明显高于测试组的起霜。每组表面添加剂的量是可变的。测试组样品的 DSC 差示热分析图在 5°C 时呈直线变化，清楚的表明 52 星期后存在 α 型多晶型物。对照组样品的吸热值也同样为直线变化，在每个间隔 β 型多晶型物吸热值占绝对优势。

上述研究表明，与未处理的对照组相比，就降低平均插入力而言，在消毒后进行 80°C 热处理在每个研究温度和间隔都是有效的。递送力降低的原因似乎与 GMS 的 α 型多晶型物的存在相一致。

虽然本发明中示出并描述了提高 IOL 插入器润滑性以及由此改善 IOL 的递送的方法，但对本领域技术人员来说，在不背离本发明精神和构思的情况下很容易作出各种改变。本发明并不限于在此描述的具体方法和结构，本发明的保护范围由权利要求所述的范围进行限定。