



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105593251 B

(45)授权公告日 2018.05.18

(21)申请号 201480038185.3

(22)申请日 2014.09.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105593251 A

(43)申请公布日 2016.05.18

(30)优先权数据

14/026,832 2013.09.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.12.31

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/055459 2014.09.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/038940 EN 2015.03.19

(73)专利权人 雅培医疗光学公司

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 科罗拉多州立大学董事会

(72)发明人 马利克·Y·卡霍克

纳雷什·曼达瓦 罗宾·山达斯

布赖恩·雷希

迈克尔·D·洛韦里

丹尼尔·乌尔班尼亚克

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司
11240

代理人 张英 宫传芝

(51)Int.Cl.

C08F 220/18(2006.01)

A61F 2/16(2006.01)

C08F 2/48(2006.01)

A61L 27/16(2006.01)

(56)对比文件

W0 2012/122320 A2,2012.09.13,

CN 101170966 A,2008.04.30,

W0 2012/040380 A1,2012.03.29,

审查员 陆守东

权利要求书3页 说明书30页 附图15页

(54)发明名称

形状记忆聚合物眼内晶状体

(57)摘要

形状记忆聚合物(SMP)眼内晶状体可以具有高于1.45的折射率、包括在10℃和60℃之间的T_g、微量反光或没有反光,以及在可见光谱中基本100%透光率。然后眼内晶状体在高于SMP材料的T_g的温度下卷绕。眼内装置(intraocular device)在模具内径向压缩至小于或等于1.8mm的直径,同时保持温度高于T_g。压缩的眼内晶状体装置可以通过在角膜或巩膜或其它解剖结构中的宽度小于2mm的切口插入。晶状体可以通过切口插入囊袋、睫状沟、或其它腔。SMP可以基本达到大于或等于1.45的折射率值。

1. 一种形状记忆聚合物,源自包含以下各项的制剂:
50-85wt%丙烯酸叔丁酯(tBA);
一种或多种聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(PEGDMA)单体;
0.25-1.5wt%的一种或多种UV阻断剂;以及
5-20wt%2-羟基-3-苯氧基丙基丙烯酸酯(HPPA)。
2. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物,源自包含3-25wt%PEGDMA的制剂。
3. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物,其中所述制剂进一步包含0.05-3.0wt%的一种或多种聚合引发剂。
4. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物,其中所述制剂进一步包含丙烯酸正丁酯(nBA)。
5. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物,其中,所述PEGDMA选自由以下各项组成的组:
PEGDMA 550;
PEGDMA 750;
PEGDMA 1000;
PEGDMA 2000;和
它们的任意组合。
6. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物,其中,所述一种或多种UV阻断剂选自由以下各项组成的组:
甲基丙烯酰基氯苯并三唑;
甲基丙烯酰基甲氧基苯并三唑;
黄色染料;以及
它们的任意组合。
7. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物,其中,所述UV阻断剂选自由以下各项组成的组:
2-甲基丙烯酸3-[3-叔丁基-5-(5-氯苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]-丙酯(UVB);以及
2-(2-羟基-3-叔丁基-5-乙烯基苯基)-5-氯-2H-苯并三唑(UVAM)。
8. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物,其中,所述UV阻断剂是3-(叔丁基)-4-羟基-5-(5-甲氧基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)苯乙基甲基丙烯酸酯。
9. 根据权利要求3所述的形状记忆聚合物,其中,所述一种或多种聚合引发剂选自由以下各项组成的组:
2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮(Irgacure 651);
苯基双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦(Irgacure 819);
偶氮二异丁腈(AIBN);
过氧化月桂酰;
二(4-叔丁基环己基)过氧化二碳酸酯(Perkadox 16);
樟脑醌;
二苯基-(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-氧化膦(TPO);以及
或它们的任意组合。

10. 根据权利要求3所述的形状记忆聚合物, 其中, 所述聚合引发剂包括光引发剂和热引发剂。

11. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物, 其中, 所述制剂包含:

59.80wt%丙烯酸叔丁酯(tBA);

12.00wt%丙烯酸正丁酯(nBA);

17.50wt%HPPA;

0.70wt%2-甲基丙烯酸3-[3-叔丁基-5-(5-氯苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]-丙酯(UVB);

10wt%PEGDMA 1000; 以及

0.15wt%过氧化月桂酰。

12. 根据权利要求1所述的形状记忆聚合物, 其中, 包含所述形状记忆聚合物的眼内晶状体具有

高于1.45的折射率;

在10°C至60°C之间的 T_g , 包括两端值;

微量反光或没有反光; 以及

在可见光谱中基本100%透光率。

13. 一种制造眼内装置的方法, 包括:

提供根据权利要求1所述的形状记忆聚合物;

以永久的眼内装置形式形成形状记忆聚合物材料;

在高于形状记忆聚合物 T_g 的温度下机械压缩所述眼内装置以将所述眼内装置变形为较小的体积; 以及

在仍处于压缩的情况下将变形的所述眼内装置冷却至低于 T_g 的温度, 从而产生具有允许通过2mm或更小的切口插入的输送型材的稳定的变形的眼内装置。

14. 一种形状记忆聚合物, 源自包含以下各项的制剂:

50-85wt%丙烯酸叔丁酯(tBA);

一种或多种聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(PEGDMA)单体;

0-20wt%丙烯酸正丁酯(nBA); 以及

5-20wt%2-羟基-3-苯氧基丙基丙烯酸酯(HPPA)。

15. 根据权利要求14所述的形状记忆聚合物, 源自包含3-25wt%PEGDMA的制剂。

16. 根据权利要求14所述的形状记忆聚合物, 其中, 所述PEGDMA选自由以下各项组成的组:

PEGDMA 550;

PEGDMA 750;

PEGDMA 1000;

PEGDMA 2000; 和

它们的任意组合。

17. 一种包含根据权利要求14所述的形状记忆聚合物的眼内晶状体, 具有

高于1.45的折射率;

在10°C至60°C之间的 T_g , 包括两端值;

微量反光或没有反光;以及

在所述可见光谱中基本100%透光率。

18.一种制造眼内装置的方法,包括:

提供根据权利要求14所述的形状记忆聚合物;

以永久的眼内装置形式形成所述形状记忆聚合物材料;

在高于所述形状记忆聚合物 T_g 的温度下机械压缩所述眼内装置以将所述眼内装置变形为较小的体积;以及

在仍处于压缩的情况下将所述变形的眼内装置冷却至低于 T_g 的温度,从而产生具有允许通过2mm或更小的切口插入的输送型材的稳定的变形的眼内装置。

形状记忆聚合物眼内晶状体

[0001] 相关申请的交叉引证

[0002] 本申请是于2012年4月6日提交的美国专利申请第13/441,754号的部分延续,上述美国专利申请第13/441,754号是于2012年4月6日提交的美国专利申请第13/500,884号的延续,上述美国专利申请第13/500,884号是根据35U.S.C. §371的于2012年3月7日提交的进入国家阶段的国际专利申请第PCT/US2012/028150号,其要求根据35U.S.C. §119(e),于2011年3月7日提交的名称为“Shape memory polymer intraocular lenses”的美国临时申请第61/449,865号和于2011年4月12日提交的名称为

[0003] “Shape memory polymer intraocular lenses”的美国临时申请第61/474,696号的优先权的权益,上述全部内容通过引证以其整体结合于此。

技术领域

[0004] 本文描述的技术涉及人工眼内晶状体(artificial intraocular lenses)。

背景技术

[0005] 人眼通过经由清晰的称为角膜的表面部分透射光、以及借助于晶状体在视网膜上聚焦图像作用为提供视觉。聚焦图像的质量取决于许多因素,包括眼的尺寸和形状、以及角膜和晶状体的透明性。

[0006] 当年龄或疾病引起晶状体变得较少透明时,视力会恶化,这是由于可透射至视网膜的光减少。眼的晶状体中的这种缺陷医学上称为白内障。用于这种病症的可接受的治疗是手术切除晶状体并通过人工眼内晶状体(IOL)来替代晶状体功能。

[0007] 在用于除去白内障的囊外或囊内手术以后,眼内晶状体(Intraocular lenses)用作晶状体的替换。在美国,大多数的白内障晶状体通过称作晶状体乳化法的外科技术摘除。在此过程中,在前囊中制作开口然后将薄晶状体乳化切割尖端插入患病晶状体并超声振动。振动的切割尖端液化或乳化晶状体使得可以从眼吸出晶状体。在除去以后,用人工晶状体来替换患病晶状体。

[0008] 眼内晶状体通常有两种类型:那些被放置在前房中的眼内晶状体,即,在虹膜和角膜之间,以及那些被放置在后房中的眼内晶状体,即,在虹膜后面。常规使用两种类型的晶状体,其中在前房和后房晶状体之间的选择部分地由患者的需求决定以及部分地由插入晶状体的医生的偏好决定。第三种类型的晶状体,称为虹膜固定晶状体(因为它们被固定到虹膜周边),可以被认为是属于上述两种类型之一,这是因为它们的光学部分是在前房或后房中。

[0009] 眼内晶状体通常包括光学部分,并具有至少一个以及优选两个或更多触觉部分,其通常从光学部分径向延伸并包含远端部分,其通常位于用于前房晶状体的巩膜距并且在睫状沟中或者在用于后房晶状体的晶状体囊内。光学部分通常包括圆形的透明光学晶状体。大多数晶状体中的触觉部分是柔性纤维或长丝,其具有固定于晶状体的近端并且具有径向延伸离开晶状体的周边以形成基座脚(seating foot)的远端。当前正在使用的多种触

觉设计,例如,一对C形环,其中,每个环的两端被连接到晶状体,以及,例如,J形环,其中,仅环的一端固定至晶状体。

[0010] 触觉部分通常是径向弹性的以及从晶状体的周边向外延伸并且轻轻地但弹性地衔接相邻于虹膜或在囊袋内的适当的眼周结构 (anterior chamber)。这种弹性是由于触觉部分的材料的常规弹性性能。结果是当触觉部分压缩和释放时,其将立即不受控制地弹回。这种特性使得晶状体的植入和最终定位的过程变得困难,这是因为在植入过程中必须限制触觉部分。此外,在定位以后,常规触觉材料的柔性使得晶状体由来自晶状体后面的玻璃体压力的推动容易偏离中心,或由于来自相邻眼组织的压力而易于位移。此外,由触觉释放的弹性回缩产生的力可能损害精细的局部组织。

[0011] 后房晶状体的最佳位置是在囊袋中。对于外科医生来说,这是非常难以实现的操作方法。当采用后房晶状体时,必须通过小的瞳孔开口来放置它,并且最后的触觉位置隐藏在虹膜后面而外科医生看不见。因此非常期望在植入过程中,保持后房晶状体的总尺寸尽可能小,当它被最终定位在外科医生旨在放置的地方 (通常在囊袋中) 时,使它展开。小的装置在眼中更容易操作,减少触觉部分接触角膜内皮组织的机会,并允许外科医生易于插入,因为他必须通过5至8mm直径的瞳孔经常插入总尺寸为14mm的晶状体。较小的晶状体还减少了晶状体/虹膜接触并可以更好地保证眼内晶状体和它的触觉部分将位于囊袋中。

[0012] 近年来,已提供具有和不具有相对柔软的体部分的触觉部分的眼内晶状体使得体部分在晶状体的植入过程中可以通常沿其直径折叠用于插入较小的开口。已经设计了由限制于鞘内的液体或水凝胶形成的晶状体,其允许在插入以前折叠晶状体并且随后当位于适当的位置时填充。不幸的是,用于这些晶状体的主体的软质材料缺乏有时需要用来恢复至它们的初始形状的恢复强度。

[0013] 另外,这些晶状体类型通常利用弹性释放机制,其中,当除去机械约束时通过弯曲弹性材料所存储的机械能得到释放,或通过吸水 (还称为水合) 展开,其中,晶状体通过渗透扩散过程逐渐吸收水。两种过程均难以控制。在前者的情况下,弹性回缩可能损害局部组织或者可能使得晶状体移动而远离中心。在后一种情况下,如果使得晶状体膨胀而接触周围组织,则晶状体的最终形状可能会变形。另外,已知水合材料具有较差的形状恢复性能。

[0014] 在天然晶状体中,通过称为调节的机制来提供距离和近视力的双焦点。天然晶状体,在生命的早期,是软的并且包含在囊袋中。上述袋通过小带从睫状肌悬吊下来。睫状肌的松弛收紧小带,并伸展囊袋。因此,天然晶状体趋于扁平化。睫状肌的收紧会松弛对小带的张力,从而允许囊袋和天然晶状体呈现更为圆形的形状。以这种方式,天然晶状体可以交替对远近物体聚焦。随着晶状体老化,它还变得更难且不太能响应于睫状肌的收紧而改变形状。这使得晶状体更难聚焦于近处物体;称为老花眼的疾病。老花眼影响到几乎所有的高于年龄为45或50的成年人。

[0015] 通常,当白内障或其它疾病需要除去天然晶状体并且用人工IOL置换时,IOL是单焦点晶状体,从而要求患者使用一对眼镜或接触镜,用于近视力。已产生一些双焦点IOL,但没有被广泛接受。一些IOL设计是单光学晶状体,具有柔性触觉部分,其允许光学部分响应于睫状肌的移动而前后移动。然而,在这些单晶状体系统中光学部分的移动量可能不足以允许调节的可用范围。此外,眼必须用药医治疗一至两周来减少眼运动,而使得囊纤维化以压迫晶状体,从而提供在晶状体和囊袋之间的刚性关联。另外,这些晶状体的商业模型制备

自水凝胶或有机硅材料。这样的材料不耐后囊浑浊化(“PCO”)的形成。PCO的治疗是使用蒸发一部分后囊的Nd:YAG激光器的晶状体囊切开术。后囊的这种损坏可能破坏这些晶状体的调节机制。

[0016] 除具有较差的调节性能之外,已知的调节性晶状体还缺乏扩展焦深。这类已知的晶状体进一步要求精确的晶状体尺寸用于一系列囊袋尺寸的合适的功能但是缺乏长期的囊的固定和稳定性。另外,由于目前的晶状体置换手术朝着更小的切口尺寸发展,IOL一般要求能够通过这类小切口进行递送。

[0017] 双光学晶状体利用睫状体-小带复合物的能力以改变囊袋的形状。这允许晶状体间距离发生变化,从而允许屈光不正的变化。这些双光学晶状体可以较大,次于为产生此光学系统所需要的光学硬件,并且要求更大的角膜切口以插入眼中。

[0018] 角膜内晶状体设计为用来治疗屈光不正或老花眼。角膜内晶状体包括角膜植入物和晶状体,其通过由刀片或激光器所产生的角膜中的小切口而插入。使用通过角膜中的切口形成的袋来定位植入物以改变角膜的形状。在晶状体植入物的情况下,上述袋用来将折射晶状体定位在光学有效位置。一些晶状体产生针孔型效应以治疗老花眼。由于目前的角膜内晶状体朝着更小的切口尺寸发展,装置一般要求通过这样的小切口进行递送的能力。激光技术,如飞秒激光已增强了产生这些用于植入的较小的角膜伤口和袋的能力。

[0019] 将晶状体眼内晶状体(Phakic intraocular lenses)植入由角结构支持的前房中或植入直接在虹膜的后面并且在天然晶状体前面的后沟中。晶状体通过边缘处的微伤口植入并且插入或穿过前房。晶状体用来治疗屈光不正并且具有引起针对晶状体和/或角结构的创伤的风险。较小切口需要折叠晶状体,然后在眼中展开晶状体,其增加了对眼内结构的损伤的风险。

[0020] 已知的丙烯酸晶状体材料不能被显著压缩以实现IOL的所期望的功能。虽然已知各种方法来折叠或卷绕丙烯酸IOL,但它们仅仅解决减少展开形状的形状参数的需要用于最小化用于植入所需要的切口尺寸的目的。通过这些晶状体替换的实际容积保持恒定以便存在对于这类IOL可以达到的最小尺寸的限度。另外,折叠或卷绕这些IOL的能力受限于在植入以后材料抵抗由折叠的应力引起的应变的能力和恢复至期望的形状的能力以及提供必要的光学性能的能力。另外,在晶状体植入以后,对于随着晶状体的展开产生的速度和力度几乎没有控制,其常常引起对衔接IOL的触觉部分的组织的创伤。

[0021] 在本说明书的背景部分(包括本文中引证的任何参考文献以及它们的任何描述或讨论)中包括的信息仅供技术参考而不被视为主题而限制根据权利要求限定的本发明的范围。

发明内容

[0022] 形状记忆聚合物(SMP)是一类智能材料,其可以调节为具有响应于给定刺激的显著机械性能变化。从较大的变形恢复的能力以及适应于不同的环境条件的能力极大地促进了SMP装置在微创手术中的使用。目前的形状记忆聚合物制剂可以产生以具有独立编程模量和玻璃化转变温度(Tg)。精确控制SMP的机械性能连同材料的透明性的能力、在非常类似于人晶状体的范围(1.386-1.406以及更大)的范围内的折射率、以及证明的生物相容性允许产生用于治疗各种眼科疾病的独特的解决方案。因此,存在疏水性的、基于丙烯酸酯的、

SMP眼内晶状体的多个方面,鉴于其它晶状体选项,其是有吸引力的。

[0023] 本文公开的SMP系统的一个明显的优势是通过改变材料性能,如交联的重量百分数、各组分共聚单体的分数、以及其它成分性能使机械性能变化的引人注目的能力。这提供了能力以设计用于具体应用至材料的所需的机械性能。例如,用于特定的SMP制剂的变化的T_g会影响得到的橡胶模量。例如,通过改变形成SMP的共聚单体的重量百分数,可以加入另外的性能变化。SMP材料质量也可以用热、UV光、或其他方法进行调节以改变特定IOL设计的前表面和后表面的曲率半径以改变特定晶状体的中心和/或旁中心分辨率(Power)。

[0024] 各种眼内晶状体可以形成自具有高度的“形状确定性”或“形状固定性”(即,在从变形形状转变回至永久形状以后,所恢复的形状的准确性)的形状记忆聚合物。晶状体变形并且压缩成紧凑的术前形状,其允许通过小切口植入,轻轻地伸展开并扩展成保证的术后形状(永久形状),并且提供集成触觉,用于与睫状沟、囊袋、或前房角结构的稳定的和非创伤性的并置。SMP晶状体可以变形并且压缩至小于目前已知的尺寸并且可以用于通过低于2mm的切口尺寸植入,其中上述2mm目前是下限。

[0025] 在一种示例性实施方式中,制造眼内装置的方法包括提供具有T_g的形状记忆聚合物(SMP)材料,以永久眼内装置形式形成SMP材料,在高于T_g的温度下机械压缩眼内装置以将眼内装置变形成较小体积;以及在仍处于压缩的情况下将变形的眼内装置冷却至低于T_g的温度从而产生具有允许通过2mm或更小的切口插入的输送型材(delivery profile)的稳定的变形的眼内装置。在一种实施方式中,眼内装置可以在高于SMP材料的T_g的温度下进行卷绕。然后可以在仍然处于卷绕形式的情况下,将卷绕的眼内装置冷却至低于T_g的温度,从而产生稳定的卷绕的眼内装置。然后可以将眼内装置机械压缩至小于1.8mm的直径。在另一实施方式中,眼内装置可以在高于SMP材料的T_g的温度下进行卷绕。然后可以在模具内径向压缩眼内装置至小于1.8mm的直径,同时保持温度高于T_g。

[0026] 在另一示例性实施方式中,形状记忆聚合物(SMP)眼内晶状体可以具有高于1.45的折射率,在15℃至40℃(包括)之间的T_g,微量或没有反光,以及在可见光谱中基本100%透光率。在一种实施方式中,SMP眼内晶状体可以形成自50重量百分数tBA、28重量百分数丙烯酸异丁酯、和22重量百分数PEGDMA 1000的组合。在另一实施方式中,SMP眼内晶状体可以形成自22重量百分数tBA和78重量百分数PEGDMA 1000的组合。在进一步的实施方式中,SMP眼内晶状体可以形成自65重量百分数tBA、13重量百分数丙烯酸丁酯、和22重量百分数PEGDMA 1000的组合。

[0027] 在另一示例性实施方式中,如在IOL中的形状记忆聚合物(SMP),可以源自包含以下各项的制剂:丙烯酸叔丁酯(tBA);一种或多种聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(PEGDMA)单体;可选地一种或多种UV阻断剂;可选地一种或多种聚合引发剂;可选地丙烯酸正丁酯(nBA);以及可选地2-羟基-3-苯氧基丙基丙烯酸酯(HPPA)。SMP可以源自包含50-85wt% tBA的制剂。SMP可以源自包含0.25-25wt% PEGDMA、0.5-25wt% PEGDMA、或3-25wt% PEGDMA的制剂。SMP可以源自包含0-1.5wt% UV阻断剂、或0.25-1.5wt% UV阻断剂的制剂。SMP可以源自包含0-3.0wt% 聚合引发剂、或0.05-3.0wt% 聚合引发剂的制剂。SMP可以源自包含0-20wt% nBA的制剂。SMP可以源自包含0-20wt% HPPA的制剂。SMP可以源自包含以下各项的制剂:50-85wt% tBA;3-25wt% PEGDMA;0.25-1.5wt% UV阻断剂;0.05-3.0wt% 聚合引发剂;0-20wt% nBA;和0-20wt% HPPA。

[0028] PEGDMA可以选自由以下各项组成的组:PEGDMA 550、PEGDMA 750、PEGDMA 1000、和PEGDMA 2000、或它们的任意组合。PEGDMA可以是PEGDMA 750。PEGDMA可以是PEGDMA 1000。

[0029] 一种或多种UV阻断剂可以选自由以下各项组成的组:甲基丙烯酰基氯代苯并三唑、甲基丙烯酰基甲氧基苯并三唑、和黄色染料、或它们的任意组合。UV阻断剂可以选自由以下各项组成的组:2-甲基丙烯酸3-[3-叔丁基-5-(5-氯苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]-丙酯(UVB)、和2-(2-羟基-3-叔丁基-5-乙烯基苯基)-5-氯-2H-苯并三唑(UVAM)。UV阻断剂可以是3-(叔丁基)-4-羟基-5-(5-甲氧基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)苯乙基甲基丙烯酸酯。

[0030] 一种或多种聚合引发剂可以选自由以下各项组成的组:2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮(Irgacure 651)、苯基双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦(Irgacure 819)、偶氮二异丁腈(AIBN)、过氧化月桂酰、二(4-叔丁基环己基)过氧化二碳酸酯(Perkadox 16)、樟脑醌、和二苯基-(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-氧化膦(TPO)、或它们的任意组合。聚合引发剂可以是过氧化月桂酰。聚合引发剂可以包括光敏引发剂和热引发剂。

[0031] 形状记忆聚合物材料可以源自选自由以下各项组成的组中的制剂:SMP 208、SMP209、SMP210、SMP211、SMP213、SMP214、SMP215、SMP218、SMP219、和SMP230b,其中SMP208包含tBA(77.5%)、UVB(0.5%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP209包含tBA(77.0%)、UVB(1.0%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP210包含tBA(76.0%)、UVB(2.0%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP211包含tBA(77.5%)、UVAM(0.5%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP212包含tBA(77.0%)、UVAM(1.0%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP213包含tBA(76.0%)、UVAM(2.0%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP214包含tBA(77.3%)、UVB(0.7%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP215包含tBA(77.45%)、UVAM(0.55%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP218包含tBA(64.30%)、nBA(13.0%)、UVB(0.7%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);SMP219包含tBA(64.45%)、nBA(13.0%)、UVAM(0.55%)、PEGDMA1000(22%)、和IRGACURE819(0.15%);以及SMP230b包含tBA(59.80%)、nBA(12.00%)、UVB(0.80%)、PEGDMA1000(10%)、过氧化月桂酰(0.15%)、和HPPA(17.50%);其中,UVB是2-甲基丙烯酸3-[3-叔丁基-5-(5-氯苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]-丙酯;UVAM是2-(2-羟基-3-叔丁基-5-乙烯基苯基)-5-氯-2H-苯并三唑(UVAM);以及IRGACURE819是苯基双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦。形状记忆聚合物材料可以源自包含以下的制剂:59.80wt% tBA、12.00wt% nBA、17.50wt% HPPA、0.70wt% 2-甲基丙烯酸3-[3-叔丁基-5-(5-氯苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]-丙酯(UVB)、10wt% PEGDMA 1000、和0.15wt% 过氧化月桂酰。

[0032] 包含形状记忆聚合物材料的眼内晶状体可以具有高于1.45的折射率;10℃至60℃(包括)的T_g;微量或没有反光;以及在可见光谱中基本100%透光率。

[0033] 在另一示例性实施方式中,形状记忆聚合物(SMP),如在IOL中,可以源自包含以下各项的制剂:丙烯酸叔丁酯(tBA)、一种或多种聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(PEGDMA)单体、可选地丙烯酸正丁酯(nBA)、以及可选地2-羟基-3-苯氧基丙基丙烯酸酯(HPPA)。

[0034] 在进一步的示例性实施方式中,植入眼内晶状体装置的方法包括在角膜或巩膜中制作宽度小于2mm的切口。在一种实施方式中,眼内晶状体通过切口插入囊袋。在另一实施

方式中,通过切口,将眼内晶状体插入睫状沟。在另一实施方式中,植入眼内晶状体装置的方法包括在角膜中制作宽度小于2mm的切口以进入前房。然后眼内晶状体通过切口插入前房。在进一步的实施方式中,植入角膜内植入装置的方法包括在角膜中制作宽度小于2mm的切口以便在角膜中产生通道。然后角膜内植入装置通过切口插入前房。

[0035] 提供此发明内容以引入选择的简化形式的概念,其在以下具体实施方式中进行进一步描述。此发明内容并不旨在确定要求保护的主题的关键特征或必要特征,也不旨在用来限制要求保护的主题的范围。本发明的各种实施方式的以下书面描述提供了并且在附图中示出了如在权利要求中限定的本发明的特征、细节、应用、和优点的更广泛的展示。

附图说明

[0036] 图1是描绘了对于多种示例性SMP制剂的储存模量相对于温度属性的曲线图。

[0037] 图2是描绘了图9的示例性SMP制剂的UV阻断性能和光学清晰度,作为在UV和可见光谱中的波长范围内的透射百分比的曲线图。

[0038] 图3是描绘了多种示例性SMP制剂的储存模量相对于温度属性的曲线图。

[0039] 图4是描绘了图11的示例性SMP制剂的UV阻断性能和光学清晰度,作为在UV和可见光谱中的波长范围内的透射百分比的曲线图。

[0040] 图5是描绘了图11的示例性SMP制剂的压缩性能的曲线图。

[0041] 图6是描绘了在两种不同的应变速率下的示例性SMP制剂的拉伸性能的曲线图。

[0042] 图7是示出了平均表面粗糙度的样品SMP IOL晶状体表面的光学轮廓图像。

[0043] 图8A是示例性形状记忆聚合物(SMP)眼内晶状体(IOL)的等轴测视图,其中以永久或展开构造放置触觉部分。

[0044] 图8B是图1A的SMP IOL的俯视平面图。

[0045] 图8C是图1A的SMP IOL的正视图。

[0046] 图8D是图1A的SMP IOL的侧视图。

[0047] 图9A是放置在具有用于卷绕SMP IOL的通道的卷绕模具上的示例性SMP IOL的俯视平面图。

[0048] 图9B是图2A的卷绕模具的正视图,其中SMP IOL通过沿通道向下轴向运行的丝,在压缩下折叠进入通道。

[0049] 图10A是图2A的卷绕模具的示意性正视图,其中SMP IOL的边缘折叠起来并且卷绕模具冷却至低于 T_g 。

[0050] 图10B是从卷绕模具移开并维持变形的、卷绕的结构SMP IOL的示意性正视图。

[0051] 图11是放置在织物套(fabric sock)中的卷绕的SMP IOL的示意图。

[0052] 图12A是在织物套内的被拉过管的SMP IOL的横截面的俯视平面图,其中上述管具有在加热为高于 T_g 的压缩模具中形成的减小的直径。

[0053] 图12B是在织物套内的被压缩在管的最小直径部分内的SMP IOL的横截面的俯视平面图,同时压缩模具冷却低于 T_g 。

[0054] 图13是从压缩模具和套移开并保持变形的、卷绕的、伸展的、和径向压缩的构造的SMP IOL的示意性正视图。

[0055] 图14A是用来折叠与温度调节的压缩系统结合的SMP IOL的折叠和压缩工具的示

意性俯视图。

[0056] 图14B是与温度调节的压缩工具结合使用的图7A的工具的横截面的示意性侧视图。

[0057] 图14C是与温度调节的压缩工具处于压缩位置的折叠和压缩工具的横截面的示意性侧视图。

[0058] 图15是覆盖有试样切割图的聚合物载玻片(slide)的图。

[0059] 图16是SMP 214、SMP 215、SMP 218、和SMP 219(1.0mm厚)的透射谱。

[0060] 图17是SMP 230b(0.7mm厚和1.4mm厚)的透射谱。

具体实施方式

[0061] 本文公开的SMP IOL是比已知的丙烯酸晶状体材料更加可变形的(在一些情况下,大于65%压缩以及大于250%拉伸应变),并且因此可以实际上减小用于植入的由这样的装置所替换的体积。这允许通过减小的切口尺寸(小于2mm以及甚至小于1.8mm)的植入,并且因此减少对人眼的创伤。通过使用本文公开的SMP IOL,还可以实现多种其它好处。

[0062] 许多制剂的折射率($n_0 \approx 1.464$)是相对较高的(高于人晶状体组织的折射率),并且因此允许以下可能性:减小晶状体的厚度,因而减小递送型材的尺寸。SMP IOL的折射率可以通过SMP材料的制剂来进一步改变。

[0063] 可以调节SMP材料的制剂以放慢或时间延迟形状恢复过程,从而减少对植入位置中的组织的创伤,并且允许外科医生有充足的时间来在适当位置处操作和放置IOL。对于一些SMP制剂,植入后的修正,例如,改变光学元件的曲率或折射率是可能的。这可以通过植入后经由激光或超声应用SMP IOL或其部分的非侵入式加热来实现。这类加热可以施加至SMP IOL的特定部分,其具有材料的不同的交联重量百分数(因而在那些区域中具有不同的 T_g),以允许激活二级或三级形状变化,这可以用来引起折射率、光学部分的曲率、或触觉部分的膨胀的变化。例如,可以改变触觉光学接合点的构造以通过加热接合点来改变光学元件的值。上述二级或三级形状变化也可以用来促进与晶状体囊、玻璃体、小带和周围组织的相互作用以利于调节。此外,甚至在植入以后,也可以改变在双光学调节性眼内晶状体系统中的两个光学部分的基线定位。

[0064] SMP材料可以提供极高的形状固定性(>95-99%)。形状固定性(定义为相比于最初的模制形状,恢复的形状的百分比变化)越高,即展开的IOL将实现预期的功能的重复性和可信度越高(例如,IOL的展开后形状应该是高度可控的以最大化装置的光学特性)。本文公开的SMP材料提供了极高的形状固定性,在很大程度上是由于利用非弹性、未熔融形状恢复方法来展开SMP材料(即,它不是利用流体特性的相变)。另外,SMP材料不是水凝胶或其它类型的水合材料。SMP材料从一种高度重复性的、非变化的、非蠕变的、非变形的、存储形状转变成另一高度重复性的、非变化的、非蠕变的、非变形的、二级(永久)形状。

[0065] SMP材料可以具有预先设定的形状;以及在展开以后SMP装置释放内部储存能量以发展至设定的形状,其可以或可以不适应于局部组织。局部组织在使SMP装置的形状成型的过程中并不发挥作用。SMP装置在变形用于较小的型材递送以前,返回至当模制时最初形成的它们的“永久”形状。取决于SMP制剂,从变形状态至玻璃(永久)状态的完全展开的速度可以在从小于1秒至超过600秒的宽的范围内变化。

[0066] 公开的高T_g (即,处于或高于体温) SMP制剂提供了包装、运输、存储、和最终植入SMP装置的方法,这并不要求冷藏或冰冻或其它方式的低温操作环境。因此,本文描述的SMP材料的显著优点在于,它们可以以存储的形状长时间存储,它们可以在定制的传送系统内以限定的形式加以包装,并且它们可以展开而无需事先冷藏或其它温度变化。例如,在装置的运输过程中,通过将装置限制在传送系统或包装系统中,可以消除温度循环的环境影响以及装置的无意展开。

[0067] 可选地,本文公开的SMP IOL制剂可以包含(例如,浸渍有)各种药物,其在体内植入以后可以溶出自SMP IOL以助于植入过程中受到创伤的光学组织的愈合过程或递送治疗药物以治疗其它眼部疾病。作为聚合方法的一部分,药物或活性成分(例如,生物制剂)可以在溶胀剂内(例如,作为化学或物理水凝胶聚合物结构)结合至SMP IOL,或作为最终的SMP IOL装置的可生物降解的药物洗脱聚合物部分。可以被浸渍在SMP IOL中的示例性药物可以包括抗生素、消炎药、抗组胺药、抗过敏药、生物制剂(例如,抗VEGF剂、siRNA等)、和青光眼药物(即,用来降低眼压的药物,其包括,但不限于前列腺素、副交感神经/交感神经类药物、 α 激动剂、 β 阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、Rho激酶抑制剂、腺苷激动剂、内皮素激动剂和拮抗剂等)。可以连接至SMP IOL的其它试剂包括病毒载体和基于细胞的治疗剂。

[0068] 各种眼内晶状体类型可以制备自根据下文描述的制剂的SMP材料,其具有选择的材料特性以满足特定晶状体类型或设计的需要。下文还描述了多种这些晶状体选项。

[0069] 形状记忆聚合物材料

[0070] 本文公开的SMP制剂允许产生IOL以满足特定的设计要求。另外,SMP制剂允许利用可调(scalable)液体注射制造技术来制造IOL。本文公开的SMP制剂可以提供具有以下有利性能的IOL:>98.5%的形状固定性;0.25秒至600秒的恢复速率,包括临床上所期望的3至25秒(包括)的速率;在制造过程中在任何维度上至少40%,和优选100-200%的最小装置变形;250kPa至20,000kPa的橡胶态模量;用于折叠、压缩、和注射的合适的T_g;无反光(描述在用于眼内晶状体的聚合物制剂中可能的光学缺陷的行业术语);UV阻断能力;蓝色、黄色、红色、和绿色、或它们的组合的着色;用于液体注射制造的30秒至20分钟的循环时间;耐受高温下基于模具的制造的能力,例如,高达400度的温度;耐受高压下基于模具的制造的能力,具体地高达50Mpa的压力;在基于模具的制造过程中流过极其狭窄的通道(<100微米的直径)的能力(即,在制造温度下的低粘度);以及在基于模具的制造过程中在热固化以后相对于永久形状的3%-15%或更小的体积收缩率。

[0071] SMP材料利用响应于外部刺激的机械力,具有显著能力来改变形状或另外地激活。刺激可以是光、热、化学、或其它类型的能量或刺激。SMP材料的热机械响应可以通过制剂来控制以预测和优化形状记忆性能。形状记忆聚合物装置可以设计和优化为高度的可修整性,其能够适应和并且响应特定的生物医学应用和患者生理。

[0072] 如果聚合物的初始形状可以被变形并且在变形状态下保持稳定直到由外部刺激作用,并且随后通过将材料暴露至适当的刺激可以恢复初始形状,则上述聚合物可以认为是SMP。在一种实施方式中,刺激可以是热。初始形状可以通过模制、挤出、冲压、或其它典型的聚合物加工方法进行设置。此外,材料的圆盘、棒、或其它构造可以通过上述方法形成,并且随后利用低温车床加工,成形为最终形状,上述低温车床加工是这样的过程,其涉及冷冻材料,接着将材料激光切割和/或机械切割成最终形状。临时形状可以通过热机械变形来设

置。即使在比变形恢复温度更低的温度下机械地改变聚合物的最初模制形状,加热变形的SMP材料高于形状变形恢复温度会导致恢复初始形状。用于本文的应用的公开的SMP材料具有在加热以后恢复较大变形并且在适当的制剂中具有大于99%的初始形状的准确性的能力。

[0073] 在一种使用热刺激的实施方式中,可以设计聚合物转变温度以提供在体温下的约37℃的变形恢复温度,即,将聚合物的玻璃化转变温度, T_g ,设计为约37℃。这种方式的明显优势是利用人体的热能来自然激活SMP材料。对于一些应用,材料的机械性能(例如,刚度)强烈地依赖于 T_g 。因此,当 T_g 接近于体温时,由于聚合物的柔性,可能难以设计极其坚硬的装置。在医学应用中的另一个考虑是, T_g 为约37℃的形状记忆聚合物的所需要的存储温度通常将低于室温,从而在展开以前需要“冷”存储。在较高温度运输或存储环境中,可以通过使用限制装置来保留折叠形状,上述限制装置并不允许装置展开成它的最初模制的形状。

[0074] 在可替代的实施方式中,恢复温度高于体温,即, $T_g > 37^\circ\text{C}$ 。这种实施方式的优点在于,储存温度可以等于室温,从而便于储存装置并避免使用前不需要的展开。通过使用限制装置(其并不允许装置展开成它的最初模制形状)可以保留折叠形状。然而,可能需要在展开以后局部加热材料以诱导SMP材料的恢复。在高于体温大约5度的温度下,通过包括凋亡和蛋白质变性的各种机制可能发生对人体中的一些组织的局部损伤。局部加热爆发(burst)可以用来最小化暴露至高温并且规避组织损伤。使用一种方法而不是其它方法是由这样的设计决定,即取决于目标身体系统以及其它装置设计限制,如所需的体内机械性能。

[0075] 为了通过尽可能小的切口来递送IOL,SMP装置的机械性能可以进行开发以实现高水平的可恢复应变。在拉伸中,对于10%交联系统,可以实现高达180%应变,以及在40%交联系统中可以实现高达60%应变。在压缩中,在上述百分比交联的情况下,可以实现80%或更大的应变。拉伸和压缩中的应变的所期望的水平取决于为使SMP IOL适应递送系统所需要的变形水平。具有较低量的交联的制剂可以经受较高水平的变形而不失效。目前的IOL采用5%-40%交联以实现材料性能用于所期望水平的可恢复应变。

[0076] SMP IOL和SMP材料可以具有1.45或更大、1.46或更大、1.47或更大、1.48或更大、1.49或更大、或1.50或更大的折射率。SMP IOL和SMP材料可以具有至少1.45、至少1.46、至少1.47、至少1.48、至少1.49、或至少1.50的折射率。

[0077] SMP IOL和SMP材料可以具有8%或更小、7%或更小、6%或更小、5%或更小、4%或更小、3%或更小、2%或更小、1%或更小、或0.5%或更小的平衡水含量。SMP可以具有0.5-3.0%的平衡水含量(EWC)。EWC可以通过干燥和水合样品的重量的比较来重量分析法测定。例如,首先获得干样品重量,然后将样品放置在适宜的容器中并在规定的温度和时间(例如,至少24h)下在去离子 H_2O 中加以平衡。然后样品可以从去离子 H_2O 移去,除去多余的表面水并且称量样品。EWC可以通过以下公式进行确定: $\% \text{EWC} = [(\text{wt}_{\text{水合}} - \text{wt}_{\text{干}}) / \text{wt}_{\text{水合}}] \times 100$ 。

[0078] 本文公开的SMP IOL和SMP材料可以表现出很少或没有反光。术语“反光”可以是在IOL结构中的小的光反射区。相信的是反光可能起因于水进在IOL的聚合物基体中的空隙,从而在那些点处改变晶状体的折射率,上述变化表现为反射光点或“反光”。反光可以对已植入IOL的患者引起炫目和其它烦恼。可以通过将样品(例如,试样、晶状体、圆盘)在保持为选定温度(例如,50℃)的蒸馏水中放置选定的时间(例如,72小时)来测量反光。此后,样品

可以从DI水中除去并且在立体显微镜下和/或通过裂隙灯显微检查进行检查。可以使用10-80x的放大率。可以在两侧以及在各种角度下分析整个样品以确保样品的全面检查。如果在目镜中检测到的反光的数目为零,则可以判断样品没有反光。

[0079] 用于制备SMP材料的单体

[0080] SMP材料可以制备自一种或多种单体。可以选择SMP组分以及其量以减弱和/或选择各种性能,如形状记忆、玻璃化转变温度、UV阻断、折射率、平衡水含量(EWC)、和反光。

[0081] 在某些实施方式中,虽然合成聚合物是优选的,SMP聚合物链段可以是天然的或合成的。聚合物链段可以是非生物降解的。不同于在天然产生的氨基酸中存在的那些聚合物,用于医疗应用的不可生物降解的聚合物优选不包括芳香族基团。在本文公开的IOL中采用的SMP可能是非生物降解的。在一些实施方式中,可能期望在SMP IOL中使用可生物降解的聚合物,例如,当临时消毒合乎需要或需要另外的功能时。

[0082] 聚合物可以基于所期望的玻璃化转变温度(如果至少一种链段是无定形的)或熔点(如果至少一种链段是晶体)进行选择,其依次是基于所期望的应用,并考虑到使用环境。代表性的天然聚合物嵌段或聚合物包括蛋白质,如玉米醇溶蛋白、改性玉米醇溶蛋白、酪蛋白、明胶、谷蛋白、血清白蛋白、和胶原蛋白、和多糖,如藻酸盐、纤维素、葡聚糖、支链淀粉、和聚透明质酸、以及壳多糖、聚(3-羟基烷酸酯)、尤其是聚(3-羟基丁酸酯)、聚(3-羟基辛酸酯)、和聚(3-羟基脂肪酸)。代表性的天然可生物降解聚合物嵌段或聚合物包括多糖,如藻酸盐、葡聚糖、纤维素、胶原蛋白、和它们的化学衍生物(化学基团,例如,烷基、亚烷基的取代、加成,羟基化、氧化,和由本领域的技术人员通常进行的其它修饰),和蛋白质,如白蛋白、玉米醇溶蛋白,和共聚物以及它们的共混物(单独或与合成聚合物结合)。

[0083] 代表性的合成聚合物嵌段或聚合物包括聚磷腈、聚乙烯醇、聚酰胺、聚酯酰胺、聚(氨基酸)、合成聚(氨基酸)、聚酐、聚碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚亚烷基、聚丙烯酰胺、聚亚烷基二醇、聚环氧烷、聚对苯二甲酸亚烷基酯、聚原酸酯、聚乙烯醚、聚乙烯酯、聚卤代乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚酯、聚交酯、聚乙交酯、聚硅氧烷、聚氨酯以及它们的共聚物。合适的聚丙烯酸酯的实例包括聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(二甲基丙烯酸乙二酯)(PEGDMA)、二甲基丙烯酸二乙二醇酯(DEGDMA)、聚二丙烯酸(乙二醇)酯(PEGDA)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸乙酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、丙烯酸丁酯、聚(丙烯酸丁酯)、聚(丙烯酸叔丁酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸异冰片酯)和聚(丙烯酸十八烷基酯)。

[0084] 合成改性的天然聚合物包括纤维素衍生物,如烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝化纤维素、和脱乙酰壳多糖。合适的纤维素衍生物的实例包括甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基纤维素、三乙酸纤维素、和纤维素硫酸钠盐。在本文中这些统称为“纤维素”。

[0085] 代表性的合成的可降解聚合物链段包括多羟基酸,如聚交酯、聚乙交酯以及它们的共聚物;聚(对苯二甲酸乙二酯);聚酐;聚(羟丁酸);聚(羟基戊酸);聚[丙交酯-共-(ϵ -己内酯)];聚[乙交酯-共-(ϵ -己内酯)];聚碳酸酯;聚(伪氨基酸);聚(氨基酸);聚(羟基烷酸酯);聚酐;聚原酸酯;以及它们的共混物和共聚物。含有不稳定键的聚合物,如聚酐和聚酯,

是以它们的水解反应性而众所周知的。这些聚合物链段的水解降解速率通常可以通过简单变化聚合物主链和它们的顺序结构进行改变。

[0086] 非生物降解的合成的聚合物链段的实例包括乙烯乙酸乙烯酯、聚(甲基)丙烯酸、聚酰胺、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚乙烯基苯酚、以及它们的共聚物和混合物。聚合物可以获得自商业来源,如Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.; Polysciences, Warrenton, Pa.; Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis.; Fluka, Ronkonkoma, N.Y.; 以及 BioRad, Richmond, Calif. 可替代地, 聚合物利用标准技术可以由获得自商业来源的单体合成。

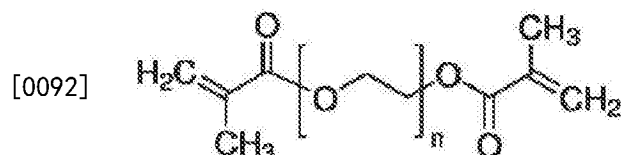
[0087] 在一些实施方式中, 如公开于于2009年4月22日提交的题目为“Thiol-vinyl and thiol-yne systems for shape memory polymers”的国际申请第PCT/US2009/041359号(其全部内容以引证方式结合于本文)中的硫羟-乙烯基和硫羟-炔聚合物化合物可以用来形成IOL。在其它实现方式中, 聚合物制剂可以经受两-阶段固化过程, 其中, 在初始固化阶段以后进行仍然未反应的官能团的第二、光诱导聚合。这样的用于制造SMP材料的双重固化体系描述于于2010年11月10日提交的题目为“Dual-cure polymer systems”的美国临时专利申请第61/410,192号中, 其全部内容以引证方式结合于本文。

[0088] 在某些实施方式中, 丙烯酸叔丁酯(tBA)可以用来将形状记忆特性赋予SMP材料。这类单体可以以基于SMP制剂的总重量的50wt%至85wt%、或60wt%至75wt%的量提供。这类单体可以以基于SMP制剂的总重量的约50wt%、约55wt%、约60wt%、约65wt%、约70wt%、约75wt%、约80wt%、或约85wt%的量提供。

[0089] 在某些实施方式中, 丙烯酸正丁酯(nBA)可以用来改变SMP材料的玻璃化转变温度。这类单体可以以基于SMP制剂的总重量的0wt%至20wt%、0wt%至15wt%、或0wt%至10wt%的量提供。这类单体可以以基于SMP制剂的总重量的约0wt%、约5wt%、约10wt%、约15wt%、或约20wt%的量提供。

[0090] 在某些实施方式中, 2-羟基-3-苯氧基丙基丙烯酸酯(HPPA)可以用来增加SMP材料的折射率。这类单体可以以基于SMP制剂的总重量的0wt%至20wt%、0wt%至15wt%、0wt%至10wt%、15wt%至20wt%、或16wt%至18wt%的量提供。这类单体可以以基于SMP制剂的总重量的约0wt%、约5wt%、约10wt%、约15wt%、或约20wt%的量提供。

[0091] 适合作为交联剂来制备SMP材料的单体包括, 但不限于聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯聚合物(PEGDMA)、和二乙二醇。在某些实施方式中, 交联剂是PEGDMA聚合物。PEGDMA可以具有500克/摩尔至2,000克/摩尔的数均分子量(M_n)。在某些实施方式中, 交联剂选自由PEGDMA 550、PEGDMA 750、PEGDMA 1000、和PEGDMA 2000、或它们的任意组合组成的组。在某些实施方式中, 交联剂是PEGDMA 750。在某些实施方式中, 交联剂是PEGDMA 1000。



[0093] PEGDMA

[0094] 在某些实施方式中, 交联剂是二乙二醇。

[0095] 交联剂可以以基于SMP制剂的总重量的3wt%至25wt%、5wt%至20wt%、或8wt%

至12wt%的量提供。这类单体可以以基于SMP制剂的总重量的约5wt%、约10wt%、约15wt%、约20wt%、或约25wt%的量提供。

[0096] 用于包括在SMP材料中适合作为UV阻断剂的单体包括,但不限于二苯甲酮和苯并三唑。在某些实施方式中,UV阻断剂选自由以下各项组成的组:甲基丙烯酰基氯代苯并三唑、甲基丙烯酰基甲氧基苯并三唑、和黄色染料、或它们的任意组合组成的组。合适的甲基丙烯酰基氯代苯并三唑包括2-甲基丙烯酸3-[3-叔丁基-5-(5-氯苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]-丙酯(UVB)、和2-(2-羟基-3-叔丁基-5-乙烯基苯基)-5-氯-2H-苯并三唑(UVAM)。合适的甲基丙烯酰基甲氧基苯并三唑是3-(叔丁基)-4-羟基-5-(5-甲氧基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)苯乙基甲基丙烯酸酯。合适的黄色染料是(E)-2-(2-氰基-3-(4-(1,1-二氧硫代吗啉基)苯基)丙烯酰氨基)乙基甲基丙烯酸酯)。

[0097] 优选的UV阻断剂包括苯并三唑类化合物。苯并三唑通常比二苯甲酮更加有效地阻断UV。在某些实施方式中,氯苯并三唑是优选的,以及尤其是通过自由基机制可聚合的氯苯并三唑。在某些实施方式中,甲氧基苯并三唑是优选的,以及尤其是通过自由基机制可聚合的甲氧基苯并三唑。特别优选的UV阻断剂包括甲基丙烯酸酯官能氯取代的苯并三唑和甲基丙烯酸酯官能甲氧基取代的苯并三唑。

[0098] 在较高波长下,氯苯并三唑和甲氧基苯并三唑表现出比标准苯并三唑的最大吸收。氯取代和甲氧基取代将分子的峰值吸收向可见范围(例如,接近400nm)位移。与峰值吸收波长的位移结合较高UV阻断效率,相比于二苯甲酮,可以允许在较低浓度下引入上述UV苯并三唑阻断剂,同时产生整个UV光谱(例如,高达400nm)的有效过滤。

[0099] 在某些实施方式中,可以使用苯并三唑UV阻断剂的组合。例如,标准苯并三唑UV阻断剂可以用来阻断UV光谱的较低波长部分(具有较低峰值吸收度)以及氯取代的和/或甲氧基取代的苯并三唑可以用来阻断UV光谱的较高波长部分(例如,接近400nm)。

[0100] 相比于乙烯基、烯丙基或其它官能团,UV阻断剂的甲基丙烯酸酯官能团可以有利于SMP制剂,这是因为甲基丙烯酸酯官能团可以提供合适的反应动力学用于单体结合至形状记忆聚合物,尤其是在其它单体(例如,交联剂)包括甲基丙烯酸酯官能团作为可聚合官能团的情况下。

[0101] 在某些实施方式中,黄色染料有利于制剂作为过滤可见光谱的紫色区的方式。甲氧基苯并三唑可以是黄色染料的替代。

[0102] 合适的UV阻断剂示出于表1。

[0103] 表1

[0104]

UV 阻断剂	结构	CAS #
甲基丙烯酰基氯代苯并三唑		96478-15-8
UVAM		124883-10-9
黄色染料		N/A
甲基丙烯酰基甲氧基苯并三唑		N/A

[0105] UV阻断剂可以以基于SMP制剂的总重量的0.2wt%至2wt%、0.25wt%至1.5wt%、或0.5wt%至1wt%的量提供。这类单体可以基于SMP制剂的总重量的约0.2wt%、约0.3wt%、约0.4wt%、约0.5wt%、约0.6wt%、约0.7wt%、约0.8wt%、约0.9wt%、约1.0wt%、约1.1wt%、约1.2wt%、约1.3wt%、约1.4wt%、或约1.5wt%的量提供。

[0106] SMP IOL可以通过热引发、光引发、或两种方法的组合来制造。适合作为聚合引发剂的单体包括,但不限于2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮(Irgacure 651)、苯基双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦(Irgacure 819)、偶氮二异丁腈(AIBN)、过氧化月桂酰、二(4-叔丁基环己基)过氧化二碳酸酯(Perkadox 16)、樟脑醌、和二苯基-(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-氧化膦(TPO)。在某些实施方式中,聚合引发剂是月桂酰过氧化物。可以用于制剂的热引发剂和光引发剂列于表2。

[0107] 表2

[0108]

引发剂	结构	CAS #
过氧化月桂酰		105-74-8
2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈) (AIBN)		78-67-1
二(4-叔丁基环己基)过氧化二碳酸酯 (Perkadox 16)		15520-11-3
苯基双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦 (Irgacure 819)		162881-26-7
2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮 (Irgacure 651)		24650-42-8
樟脑醌		10373-78-1
二苯基-(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-氧化膦 (TPO)		75980-60-8

[0109] 在某些实施方式中,形状记忆聚合物制剂可以利用光引发剂进行聚合。例如,形状记忆聚合物制剂可以使用Irgacure 651作为光引发剂来聚合,优选当在制剂中不存在UV阻断剂时。形状记忆聚合物制剂可以使用Irgacure 819作为光敏引发剂来聚合,优选当在制剂中存在UV阻断剂时。Irgacure 819能够吸收可见范围内的光,从而当与竞争的UV吸收组分混合时允许它仍然有效地作为光敏引发剂。

[0110] 在某些实施方式中,形状记忆聚合物制剂可以利用热引发剂来聚合。对于热引发,

过氧化物和偶氮引发剂都可以使用。合适的热引发剂包括但不限于AIBN、过氧化月桂酰、和Perkadox 16。当经由低温车床加工来制作IOL时，热引发剂可以是优选的。

[0111] 在某些实施方式中，双引发体系(光和热固化)可以用来影响形状记忆聚合物制剂的聚合。制剂可以通过光引发来初始固化以快速胶凝聚合物。聚合反应可以通过持续光引发或通过热引发来驱动至完成(高的单体至聚合物转化)。热引发可以作为独立的过程驱动，其中，将聚合物转移到热烘箱或热水浴。

[0112] 在某些实施方式中，光引发剂和热引发剂的混合物的添加可以驱动同步机制(simultaneous mechanism)。例如，用光(UV或可见光)照射单体制剂通过光化学反应可以引发聚合反应。自由基聚合的放热特性通过热机制可能诱发进一步聚合。更具反应性的热引发剂如Perkadox 16可以优选用于这类双引发体系。

[0113] 引发剂可以基于SMP制剂的总重量0.01wt%至5wt%、0.05wt%至3wt%、0.05wt%至1wt%、0.1wt%至0.5wt%、或0.1wt%至0.2wt%的量提供。引发剂可以以基于SMP制剂的总重量的约0.01wt%、约0.05wt%、约0.10wt%、约0.15wt%、约0.20wt%、约0.25wt%、约0.30wt%、约0.35wt%、约0.40wt%、约0.45wt%、约0.5wt%、约1wt%、约2wt%、或约3wt%的量提供。制剂可以改变引发剂的量以优化在制造过程中的循环时间并仍然保持所期望的热机械性能。

[0114] 在某些实施方式中，着色剂可以加入至SMP制剂。可以制备含有SPECTRAFLOR (Ferro的商标)液体的SMP材料。制剂可以包含基于SMP制剂的总重量的0.1wt%至2wt%着色剂。可以添加各种颜色，同时维持所期望的热机械性能。

[0115] 在某些实施方式中，SMP材料或网络可以包含溶解的材料，在聚合网络之前，其可以包含网络的一部分或可以包含于网络的制剂中(例如，作为混合进入制剂的聚集体)。溶解的材料可以包括随着时间的推移而分散的材料，即使上述材料或其部分并没有实际溶解或进入含有溶剂的溶液。换句话说，如在本文中使用的溶解的材料可以是任何材料，其可以被聚合物的预期的外部环境所分解。在一种实施方式中，溶解的材料是溶出SMP网络的药物。溶解材料可以通过化学或物理连接附着于聚合物网络并且随着时间的推移可能变得与聚合物网络分离。

[0116] 溶解的材料，通过它们随着时间的分解，可以用于许多目的。例如，材料的分解可能影响生物医学装置随时间的分解或分裂。可替代地，材料的分解可能溶出药物，从而实现药理目的。药物或药品可以注入SMP装置以有助于愈合(例如，消炎药)，避免并发症(例如，抗血栓药)，或防止潜在感染(例如，抗生素)。药物可以在固化之前，通过注射至液态聚合物进行添加。药物还可以利用各种表面改性或涂层技术，例如，等离子体沉积，加入至SMP装置后聚合。

[0117] 示例性SMP制剂

[0118] 一些示例性SMP制剂和它们的测得的性能报道于以下表3。在一种制剂中，丙烯酸叔丁酯(tBA)结合与聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(PEGDMA) 1000(作为交联剂)。可以变化每种的重重量百分数以设计具有特定所期望的材料性能的SMP。

[0119] 表3

[0120]

制剂	T _g (°C)	橡胶模量 (MPa)	RI	最大拉伸应变 (%)	压缩应变 (%)	反光性能
tBa (78%) ; PEGDMA 1000 (22%)	40	2.5	1.465	>250	>65	无反光
tBA (65%) ; nBA (13%) ; PEGDMA 1000 (22%)	25	2.5	1.475	>125	>65	无反光
tBA (50%) ; 丙烯酸异丁酯 (28%) ; PEGDMA 1000 (22%)	17	2.5	1.468	>100	>65	无反光

[0121] 作为优化的一个实例,通过使用的SMP材料的玻璃化转变温度(T_g)与其中展开SMP装置的环境温度(T_e)的关系来控制恢复时间。T_g<T_e时的展开比T_g=T_e时的展开更加缓慢,以及T_g>T_e时的展开则最快。可以控制材料的T_g为从-35℃高达114℃,从而允许对进入体内的展开速率的大范围的控制。在IOL装置中T_g的期望的范围可以是10℃至60℃,以及甚至更期望地15℃至45℃。已产生的装置在不到一秒钟内展开,直至高达数分钟以完全展开。

[0122] 通过对SMP制剂的变化,还研究了改变折射率的能力。以下表4提供了在若干示例性制剂中使用的不同成分的折射率的数据。

[0123] 表4

[0124]

化学名称	在36℃下折射率	官能
丙烯酸叔丁酯 (tBA)	1.4031	单体
聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯 (PEGDMA) 550	1.4609	交联剂
聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯 (PEGDMA) 1000	1.460	交联剂
聚碳酸酯 (PC) 二丙烯酸酯610	1.4635	交联剂
KIFDA 542 (King Industries, Inc., Norwalk, CT)	1.475	交联剂
双酚A丙氧基化二丙烯酸酯 (BPA-P) 二丙烯酸酯	1.515	交联剂
聚(乙二醇)二丙烯酸酯 (PEGDA) 575	1.467	交联剂
聚(乙二醇)二丙烯酸酯 (PEGDA) 700	1.47	交联剂

[0125] 虽然在表4中的某些分子量的交联剂呈现整齐的(measured)折射率,但在不同的制剂中可以使用其它分子量。例如,可以使用具有500至2000的不同分子量的聚(乙二醇)二丙烯酸酯(PEGDA),聚(乙二醇)二丙烯酸酯(PEGDA),并具有良好的结果。

[0126] 产生在下表5中列出的SMP样品并测量折射率。对于提到的交联剂聚合物,使用20%的交联。结果表明,基于产生的制剂,对于折射率值仅有轻微变化。增加制剂中交联剂

的含量可以用来更大地改变折射率值。此外,可以制备其它制剂,其具有聚(碳酸酯)二丙烯酸酯、KIFDA-542二丙烯酸酯(可获自King Industries, Inc., Norwalk, CT)、和双酚A丙氧基化二丙烯酸酯,其对于改变折射率具有更大的影响。

[0127] 表5

[0128]

制剂	Tg (°C)	RI	反光评估
tBA (80%) :PEGDMA 550 (20%)	52	1.465	反光
tBA (64%) :nBA (24%) :PEGDMA 550 (12%)	32		反光
tBA (78%) :PEGDMA 1000 (22%)	40	1.465	不反光
tBA (60%) :nBA (20%) :PEGDMA 550 (20%)	30		反光
tBA (56%) :nBA (14%) :PEGDMA 550 (30%)	32		反光
tBA (80%) :PC-DA (20%)	59	1.463	反光
tBA (78%) :SR601 (22%)	71	1.48	不反光
tBA (78%) :SR602 (22%)	52	1.478	不反光
tBA (78%) :CD9038 (22%)	41	1.468	不反光
tBA (65%) :nBA (13%) :PEGDMA 1000 (22%)	25	1.475	不反光
tBA (78%) :PEGDMA 1000 (22%) :BTA (.5%)	40	1.465	不反光
tBA (78%) :PEGDMA 1000 (22%) :BTA (1%)	40	1.465	不反光
异丁基 A (78%) :PEGDMA 1000 (22%)	-13.5		
nBA (78%) :PEGDMA 1000 (22%)	-27.5		
tBA (50%) :异丁基 A (28%) :PEGDMA 1000 (22%)	17.5	1.468	不反光
HPPA (78%) :PEGDMA 1000 (22%)	23	1.542	不反光
HPMAEP (78%) :PEGDMA 1000 (22%)	34	1.536	不反光
tBA (60%) :PEGDMA 1000 (40%)	18		不反光
tBA (76%) :异丁基 A (14%) :PEGDMA 1000 (10%)	43		
tBA (85%) :PEGDMA 1000 (15%)	48		

[0129] 已研究了改变通过SMP材料的光透射性能的能力。如在上表中所指明的,将2-[3-(2H-苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]乙基甲基丙烯酸酯(BTA)加入至SMP IOL制剂作为紫外(UV)波长阻断剂。产生含有0.5%UV阻断剂和1%UV阻断剂的两种制剂,并且随后通过可见波长透射和动态力学分析来分析UV。图1是示出了在0至100℃的温度范围内以下三种材料制剂的储存模量和正切 δ (储存模量与损耗模量的比率)曲线图:

[0130] SMP106:78% tBA和22%PEGDMA 1000,不具有UV阻断剂;

[0131] SMP122:SMP106,添加有0.5重量%的BTA官能化UV阻断剂;以及

[0132] SMP123:SMP106,添加有1.0重量%的BTA官能化UV阻断剂。

[0133] 上部曲线是储存模量以及下部曲线是正切 δ 。如显而易见的,少量的作为UV阻断剂的BTA的添加对SMP材料的模量的影响,如果有的话,是非常小的,并且, T_g (正切 δ 曲线的峰值)对于所有三种制剂是恒定的。

[0134] 图2示出了BTAUV阻断剂的添加对图1的SMP材料的影响。如显而易见的,UV阻断剂的添加对在可见波长中的光透射具有微不足道的影响,但急剧衰减约380nm以下的波长,其是UV光谱的上端。

[0135] 图3是示出了相比与SMP 106,在-20至100℃的温度范围内的两种另外的SMP制剂的储存模量和正切 δ 的曲线图:

[0136] SMP119:65wt% tBA、13wt% 丙烯酸丁酯、22wt% PEGDMA 1000;以及

[0137] SMP126:50wt% tBA、28wt% 丙烯酸异丁酯、22wt% PEGDMA 1000。

[0138] 上部曲线是储存模量以及下部曲线是正切 δ 。制剂中的差异提供用于不同环境和用于不同应用的不同的 T_g ,其中具有较低转变温度可能是有用的。SMP119具有约25℃的 T_g 以及SMP126具有约17℃的 T_g 。然而,即使在 T_g 方面具有差异,但SMP119和SMP126制剂的储存模量与SMP106材料相比也是有利的。图4也表明,SMP119和SMP126的光透射性能与SMP106制剂相比也是有利的。

[0139] 图5是描绘了在压缩下SMP106、SMP119、和SMP126材料的应力-应变数据曲线的曲线图。如显而易见的,相比于SMP106制剂,在65%的压缩应变下,SMP119和SMP126制剂表现出显著较小的应力。这允许这些材料在较低温度(如室温)下更容易变形。图6是在张力下,在两个不同的伸长速率下,即,10mm/分钟和20mm/分钟的速率,SMP106的另一应力-应变曲线。如曲线图所示,SMP106在张力下表现相当好并在两个速率下经受住高达并超过250%应变。

[0140] SMP106用作开发包括UV阻断剂的另外制剂的基础。最初,在0.5wt%、1.0wt%和2.0wt%下,将2-甲基丙烯酸3-[3-叔丁基-5-(5-氯苯并三唑-2-基)-4-羟基苯基]-丙酯(UVB)和2-(2-羟基-3-叔丁基-5-乙烯基苯基)-5-氯-2H-苯并三唑(UVAM)各自结合至SMP106制剂,以确定为实现400nm截止波长(cut-off)下10透射%(T)所需要的量。对包含每种这些阻断剂的样品运行UV/Vis透射。由于UV阻断剂的添加和DMPA的吸收光谱,将引发剂转变成在可见光谱中吸收的化合物。由于其在高于400nm的可见范围中的吸收特性,选择双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(IRGACURE 819)。结果示于表6。

[0141] 表6

[0142]

制剂	400 nm 处透射%
SMP208: tBA (77.5%) :UVB (0.5%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	14.20
SMP209: tBA (77.0%) :UVB (1.0%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	2.39
SMP210: tBA (76.0%) :UVB (2.0%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	0.37
SMP211: tBA (77.5%) :UVAM (0.5%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	10.39
SMP212: tBA (77.0%) :UVAM (1.0%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	1.59
SMP213: tBA (76.0%) :UVAM (2.0%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	0.03

[0143] 基于根据此初始数据的结果,线性拟合用来确定为实现在400nm截止处10%T所需要的每种UV阻断剂的量。这被确定为0.7wt%的UVB阻断剂和0.55wt%的UVAM阻断剂。以下高Tg和低Tg制剂用这些阻断剂量来产生,如表7所示。

[0144] 表7

[0145]

制剂	400 nm 处透射%	Tg (°C)
SMP214: tBA (77.3%) :UVB (0.7%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	6.37	41
SMP215: tBA (77.45%) :UVAM (0.55%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	9.30	41
SMP218: tBA (64.30%) :nBA (13.0%) :UVB (0.7%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	6.28	25
SMP219: tBA (64.45%) :nBA (13.0%) :UVAM (0.55%) :PEGDMA1000 (22%) :IRGACURE819 (0.15%)	7.79	25

[0146] 制剂214、215、218、和219的聚合参数和试样制备

[0147] 通过混合各种单体成分来产生214、215、218和219制剂的液态单体溶液。将20ml闪烁管放置在具有0.1mg分辨率的天平上。以指定量,将各种单体成分加入闪烁管。最后添加引发剂并用铝箔包裹闪烁管以使混合物避光。单体溶液在加热搅拌板上,在45°C和500rpm下混合20分钟。目视检查每种制剂以确保成分的完全混合。避光存储制剂直到用于聚合。

[0148] 光聚合用来固化所有聚合物样品。将液态单体溶液注入在两个相隔1毫米的玻璃显微镜载玻片之间。用玻璃罩18(glassclad 18)处理载玻片。将载玻片暴露于40mW/cm²的320-500nm准直光下10分钟,翻转并暴露底侧另外10分钟。在完成光固化以后,将聚合物样品置于90°C的烘箱中1小时。在完成热处理以后,从模具除去聚合物载玻片并允许冷却。

[0149] 产生每种制剂的两中聚合物载玻片。然后,如图15所示,切割载玻片。为了满足折射率测量的要求,使用相同的聚合条件,产生专门为此测试的20mm x 8mm x 3mm的较大样品。

[0150] 制剂214、215、218、和219的透射测试

[0151] 将每种制剂214、215、218和219的1mm厚的聚合物试样放置在定制试样支持器中并插入石英比色杯。将比色杯填充有蒸馏水并放置在UV-Vis分光光度计中。以透射模式测量来自两个不同的载玻片的每种制剂的四个试样。在1nm分辨率下,从190nm-1100nm扫描试样。所有四种体系的透射数据示出于表8。每种制剂的一个透射曲线示于图16。

[0152] 表8

[0153]

波长 (nm)	平均透射 (n=4)			
	SMP214	SMP215	SMP218	SMP219
300	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.01
365	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.03	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.02
400	6.37 ± 0.28	9.30 ± 0.31	6.28 ± 0.16	7.79 ± 0.38
440	97.53 ± 0.19	97.24 ± 0.32	94.43 ± 1.54	93.75 ± 1.12
600	98.96 ± 0.16	98.80 ± 0.35	95.85 ± 1.49	95.72 ± 0.94
800	99.13 ± 0.24	99.00 ± 0.25	96.51 ± 1.40	96.54 ± 0.69

[0154] 制剂214、215、218、219、和230b的折射率和EWC

[0155] 制剂214、215、218和219表现出UV阻断剂的很大的结合;然而,这些材料的低折射率(RI)和高平衡水含量(EWC)需要另外的制剂。表9提供了用于这些制剂和另外的制剂(SMP230)的RI和EWC值的概况。为了增加RI,将2-羟基-3-苯氧基丙基丙烯酸酯(HPPA)结合至体系。另外,缩减亲水性PEGDMA1000含量以努力减小EWC。由于相比于UVAM单体,UVB阻断剂增加的来自甲基丙烯酸酯官能团的反应性,选择UVB阻断剂。表10概述SMP230b制剂。

[0156] 表9

[0157]

制剂	RI (35°C 下水合)	35°C 下 EWC (%)
SMP214	1.4597	7.82
SMP215	1.4574	7.78
SMP218	1.4589	7.75
SMP219	1.4584	8.08
SMP230	1.4709	1.66

[0158] 表10

[0159]

ID	制剂
SMP230b	tBA (59.80%):nBA (12.00%):HPPA (17.50%):UVB (0.70%):PEGDMA1000 (10%):LP (0.15%)

[0160] 用于制剂230b的聚合参数和试样制备

[0161] 通过混合各种单体成分来产生SMP230b制剂的液态单体溶液。将20ml闪烁管放置在具有0.1mg分辨率的天平上。将各种单体成分以指定量加入闪烁管。最后,添加引发剂并用铝箔包裹闪烁管以使混合物避光。然后目视检查每种制剂以确保成分的完全混合。制剂避光和避热存储直到用于聚合。

[0162] 使用月桂酰过氧化物(LP)的热聚合用来固化聚合物样品。将液态单体溶液注入在相隔0.7mm或1.4mm的两个玻璃显微镜载玻片之间。Viton用作垫片(由于其工作温度范围)。在80℃的水浴下并且在模具中固化制剂2小时,并且然后转移到烘箱,以便在90℃下固化另外2小时。使用FTIR以指定的时间间隔测量双键转化以监测聚合度。在聚合完成以后,从模具除去聚合物样品并允许冷却。

[0163] 用于制剂230b的透射测试

[0164] 将SMP230b制剂的厚度为0.7mm和1.4mm的聚合物试样放置在定制试样支持器中并插入石英比色杯。使比色杯填充有蒸馏水并且放置在UV-Vis分光光度计中。以透射模式测量三个试样。在1nm分辨率下,从190-1100nm扫描试样。试样的透射数据示出于表11(试样A(sa)在厚度0.7mm下的透光率)和表12(试样B(sb)在厚度1.4mm下的透光率)。每个厚度的一个透射曲线示出于图17。

[0165] 表11

[0166]

波长	SMP230b-sa_01	SMP230b-sa_02	SMP230b-sa_03		平均值	标准偏差
800	98.78	97.66	98.83		98.43	0.66
600	98.39	97.60	98.02		98.01	0.40
440	97.71	96.53	96.58		96.94	0.67
400	12.46	11.92	12.13		12.17	0.27
365	-0.01	0.02	0.02		0.01	0.02
300	0.00	0.01	0.01		0.01	0.01

[0167] 表12

[0168]

波长	SMP230b-sb_01	SMP230b-sb_02	SMP230b-Sb_03		平均值	标准偏差
800	98.02	95.88	97.90		97.27	1.21
600	97.44	94.91	97.25		96.54	1.41
440	94.81	92.87	95.47		94.39	1.35
400	1.17	1.02	1.27		1.16	0.13
365	0.02	0.02	0.01		0.02	0.01
300	0.01	0.01	0.00		0.01	0.00

[0169] SMP230制剂的折射率和EWC

[0170] 阿贝折射计用来进行制剂230的RI测量。聚合每种制剂的聚合物试样(如上所述)并切割6mm直径扣状物(buttons)用于测试。将聚合物样品放置在折射计棱镜上并允许适应于温度1分钟。测量并记录RI值。RI数据示于表13。然后在35°下并且在DI水中水合试样并再次进行测量。EWC数据示于表14。

[0171] 表13

[0172]

	RI, 干燥, 25°C			RI, 干燥, 35°C			RI, 水合, 35°C		
试样	报道 1	报道 2	平均值	报道 1	报道 2	平均值	报道 1	报道 2	平均值
230-1	1.4748	1.4759	1.4754	1.4722	1.4718	1.4720	1.4702	1.4710	1.4706
230-2	1.4752	1.4755	1.4754	1.4720	1.4721	1.4721	1.4702	1.4712	1.4707
230-3	1.4750	1.4745	1.4748	1.4718	1.4715	1.4717	1.4710	1.4708	1.4709
	平均值	标准偏差		平均值	标准偏差		平均值	标准偏差	
	1.4752	0.0005		1.4719	0.0002		1.4709	0.0002	

[0173] 表14

	重量			% H ₂ O	
试样	干燥	3 天	5 天	3 天	5 天
230b-1	0.0236	0.0240	0.0240	1.67%	1.67%
230b-2	0.0240	0.0244	0.0244	1.64%	1.64%
230b-3	0.0236	0.0240	0.0240	1.67%	1.67%
平均值				1.66%	1.66%
标准偏差				0.02%	0.02%

[0175] 通过制剂214、215、218、219、和230b的极限抽提所引起的失重

[0176] 在以下参数下,运行聚合物试样的过程提取。在60°C和-40托下真空干燥样品72小时。测量制剂214、215、218、和219的6个试样的质量,并测量来自230b的两个不同的聚合物批次的10个试样的质量。将试样放置在乙腈中并在35°C下保持72小时。然后从乙腈除去试样并允许空气干燥8小时。在空气干燥以后,在真空烘箱中干燥样品72小时。在过程提取以后,在乙腈中进行极限抽提。极限抽提的质量损失结果报道于表15。

[0177] 表15

[0178]

制剂	平均质量损失 (n=6)
SMP214	0.73% ± 0.11

SMP215	0.73% ± 0.14
SMP218	0.83% ± 0.06
SMP219	0.81% ± 0.09
制剂	平均质量损失 (n=10)
SMP230b	0.22% ± 0.06

[0179] 制剂214、215、218、219、和230b的反光

[0180] 将试样放置在蒸馏水中并在50℃温度下保持72小时。从DI水除去每种制剂的试样并且在立体显微镜下检查。使用10-80x的放大率。在两侧以及在各种角度下分析整个试样以确保每个样品的全面检查。表16表明，制剂214、215、218、219、和230b没有表现出反光。

[0181] 表16

[0182]

制剂	反光观测
SMP214	无反光
SMP215	无反光
SMP218	无反光
SMP219	无反光
SMP230b	无反光

[0183] 制剂214、215、218、219、和230b的细胞毒性

[0184] 如上所述，在乙腈中提取矩形样品。借助于4g/20ml的规定的提取比率，用总计质量为4g的样品进行细胞毒性测试。

[0185] 基于前述，在某些实施方式中，如本文公开的示例性形状记忆聚合物可以源自丙烯酸叔丁基酯 (tBA)、一种或多种PEGDMA单体 (例如，PEGDMA 1000)、一种或多种UV阻断剂、一种或多种引发剂 (光和/或热)、可选地丙烯酸正丁酯 (nBA)、和可选地2-羟基-3-苯氧基丙基丙烯酸酯 (HPPA)。

[0186] 可选地，一种制剂可以针对接近体温 (34-38℃) 的玻璃化转变温度 (T_g)，以及第二制剂可以针对较低的玻璃化转变温度 (<13℃)。，制剂通过自由基聚合可以形成交联的高分子量聚合物。聚合方式可以是光化学引发、热引发、或两种引发方式的组合。

[0187] 用于这些示例性制剂的单体列于表17。

[0188] 表17

[0189]

单体	CAS #	目的	大致范围 (wt%)	高 Tg 标称 (wt%)	低 Tg 标称 (wt%)
丙烯酸叔丁酯	1663-39-4	形状记忆	50 – 85%	71.80%	59.80%
丙烯酸正丁酯	141-32-2	改变 Tg	0 – 20%	0.0%	12.00%
2-羟基-3-苯氧基丙基丙烯酸酯	16969-10-1	增加折射率	0–20%	17.50%	17.50%
PEGDMA	25852-47-5	交联剂	3–25%	10.00%	10.00%
UV 阻断剂	各种	UV 阻断剂	0.25–1.5%	0.70%	0.70%
引发剂	各种	聚合引发剂	0.05–3.0%	0.15%	0.15%

[0190] 制备较高Tg制剂235和236,如表18所示,以促进在操作室温下保持处于压缩状态并在引入眼中以后具有受控展开的能力。

[0191] 表18

[0192]

ID	制剂
SMP235	tBA (71.8%) :HPPA (17.5%) :UVB (0.70%) :PEGDMA1000 (10%) :过氧化月桂酰 (0.15%)
SMP236	tBA (66.8%) :HPPA (17.5%) :UVB (0.70%) :PEGDMA1000 (10%) :PEGDMA750 (5.00%) :过氧化月桂酰 (0.15%)

[0193] 眼内晶状体

[0194] SMP眼内晶状体设计为通过比其它目前市售的折叠式晶状体技术显著更小的切口插入。示例性SMP眼内晶状体100描绘于图1和图2并将下文中更详细地讨论。此外,在眼展开以后,晶状体形状是高度保守的(即,存在>98%的高形状固定性)。囊内袋晶状体可以具有这类形状,其产生与前囊小叶的接触以及刚好与中纬线后面的囊的接触,从而允许后囊不透明性形成的减少。睫状沟晶状体可以具有穹窿,其允许它避免对虹膜的创伤。前房晶状体可以具有适当的穹窿以降低瞳孔阻滞的风险并且降低对前房角支撑结构的创伤的风险。

[0195] 当应用于眼内晶状体时,SMP技术有许多优点。首先,眼内晶状体是可压缩的和可变形的。压缩材料并将材料配置在小平台内的能力允许用于递送较小切口尺寸。适合通过较小切口这类SMP晶状体提供显著的好处。例如,对于白内障手术,借助于较小切口,存在较少散光、快速恢复、以及对眼的较小创伤。此外,借助于激光技术和改善的超声波技术,可以用较小切口来进行白内障手术,对于目前选项的限制因素是用于置换晶状体所需要的较大切口尺寸。

[0196] 眼内晶状体的形状记忆聚合物技术的第二个优点在于,晶状体的展开利用热机械恢复而不是弹性恢复过程。可以改进制剂以改变晶状体展开的时间或速度。取决于需要展开的位置,这可以改变。例如,在精致结构附近的展开,如在囊袋中或在角膜内皮附近,可能

需要更慢的外科医生调节的展开以避免对这些结构的损伤。借助于其它目前可用的晶状体技术,展开速度的这种修改是不可能的。此外,可以改性SMP材料的模量以优化晶状体材料的软度,从而最大限度地减小对眼结构的创伤。对于上文描述的每种晶状体类型,SMP材料性能允许缓慢的、调节的展开,其导致对晶状体光学或触觉部分所接触区域的较小创伤。

[0197] 第三个优点是容易改变晶状体的折射率的能力。可以通过SMP制剂的改进来改变折射率。此外,在设计光学功率中重要的晶状体的表面曲率可以通过液体注射模制过程或使用切割,如使用激光的后模制加以改进。另外,晶状体的曲率和晶状体的折射率可以在植入后借助于热、UV、或激光改进而改善。

[0198] 第四个优点在于,SMP晶状体的表面特征和植入可以减轻炎症和细胞浑浊化。作为实例,图7是样品SMP晶状体表面的光学轮廓图像,其示出16纳米的平均表面粗糙度。这种低粗糙度措施最小化光学伪影(optical artifacts),如光谱过滤并且最大化晶状体的光学清晰度。在图7中,在右手尺度上,由圆圈包围的较暗区域是朝着测得的粗糙度的较高端的区域(即,向着203nm测量),而在图像中的其它暗区则是向着测得的粗糙度的较低端(即,向着-186nm测量)。例如,囊内SMP IOL将具有与囊袋的接触以减小晶状体的移动,但表面的平滑会延迟上皮细胞的迁移以及随后形成的后囊浑浊化。

[0199] 因为SMP晶状体是材料上强健的,所以晶状体还可以借助于表面抛光以及其它已知的机制来改善以在眼内晶状体的表面上减少细胞增殖。此外,SMP晶状体的缓慢展开可以最小化细胞浑浊化。由于在囊袋内的紧密贴合,所以在IOL的尺寸和在收集的晶状体上上皮细胞之间存在张力。例如,囊内晶状体将具有以一定方式与囊袋的接触以减少晶状体的迁移,但与上皮细胞的接触可以导致随后形成后囊浑浊化,尤其是如果贴合是紧密的以及材料不能绕过晶状体。如果在展开过程中,囊袋受到影响和损坏,其响应于创伤,产生增加的细胞增殖,则这个问题是复杂的。用于减少白内障手术和晶状体放置的这种常见并发症的标准眼内晶状体的构造是众所周知的。然而,相对于目前的晶状体,利用SMP晶状体可以增加植入SMP晶状体至囊袋的尺寸和并置,这是因为SMP晶状体材料的可压缩性和可变形性以及缓慢展开,其允许紧密贴合,同时最小化创伤。抛光表面的能力进一步减轻这个问题。

[0200] 双重光学晶状体

[0201] 较大晶状体,如双重光学晶状体和其它调节性眼内晶状体可以用来同时治疗屈光不正和老花眼。双重光学晶状体通常构造有主要眼内晶状体,其具有具有主要光学功率和折射率的光学部分,以及次要眼内晶状体,其具有具有次要光学功率和可能不同的折射率的光学部分。次要光学部分通常附着于并隔开自主要光学装置(通过围绕晶状体的周边的材料支柱或类似结构)。两个晶状体协同作用以允许近和远距视觉,其取决于在两个光学部分之间的关系(例如,分开的距离)以及在两个光学部分之间的几何关联,植入后,在每位患者中其还可以是可调节的或不可调节的。

[0202] 这些双重光学晶状体经常需要比常规切口更大的切口用于进入眼中。这些更大的平台晶状体可以制作自SMP材料,其是高度可压缩的和可变形的,从而允许较小切口尺寸,并且由于上述原因,因此可以改善手术效果。此外,如果使用SMP材料所形成,则可以更加缓慢地展开这些较大晶状体,从而允许外科医生以这类方式定位晶状体以避免对重要眼结构的意外创伤和小心并置于在目标位置中的结构。这降低了这些更大的平台晶状体在眼中可能引起的创伤风险。此外,这些晶状体是相当复杂的并且要求高精密光学性能,由于SMP材

料的高形状固定性,其是保守的。

[0203] 其它调节性晶状体努力复制正常人晶状体的功能。调节的机制认为是次于睫状体收缩和晶状体囊的小带变形和晶状体形状的变化以及晶状体复合物的前后移动。借助于SMP材料,可以产生这类晶状体,其在多个区域中紧密并置于晶状体囊,使得存在复制天然晶状体的作用的能力。事实上,可以制作SMP晶状体,其在囊内空间中扩展,填充整个空间或空间的较大区域,并响应于睫状体-小带作用。此外,SMP晶状体可以通过较小的前囊开口插入,这可以有助于保存晶状体对天然调节性过程的响应性。如果需要形状变化以复制调节过程,则可以通过将SMP材料加入具有不同的交联密度并因此具有不同的激活温度(T_g)和/或不同的模量的IOL来改变在植入后SMP晶状体的局部尺寸、尤其是厚度(其可能影响局部刚度)。

[0204] 晶状体眼内晶状体

[0205] 晶状体眼内晶状体(phakic intraocular lens)是通过角膜切口放置于前房中的晶状体。如同上面讨论的其它眼内晶状体,SMP晶状体眼晶状体可以压缩用于植入通过比目前可用的晶状体小得多的切口。还可以将SMP晶状体眼晶状体设计成缓慢展开以致存在很小以至不存在角膜内皮或天然晶状体创伤。可调节的外科医生-控制的展开允许相对于前房结构定位触觉部分而不损伤小梁网或虹膜。通过触觉部分对角结构施加的力是一致的并且是比用常规晶状体(其通过弹性恢复来展开)更为可重复性的。SMP晶状体眼晶状体还可以设计为在展开过程中在前房中展开,用于放置在虹膜平面后面。借助于目前的晶状体眼IOL技术,如果放置在虹膜后面,则存在白内障形成的已知的较高发生率。借助于SMP晶状体的缓慢的调节的展开和定位,可以减少或消除上述发生。

[0206] 角膜内植入物

[0207] 由于包括以下各项的多种限制:(a)难于植入;(b)需要在角膜中的较大切口以容纳目前的装置;(c)无法纠正“屈光意外(surprise)”而没有返回到手术或操作室;以及(d)由于固有的材料特性,对目前装置的几何形状构造的限制,在国内和国际市场上,角膜内植入性装置还没有取得巨大成功。相反,SMP角膜内植入物可以设计为调节改变SMP材料的可压缩性和可变形性的好处。激光或刀片用来制作角膜内切口、通道、和袋,以递送角膜内植入物。当前挑战之一是在这些装置的插入中,经常发现对角膜组织的严重创伤。需要“紧密贴合”以及适当的角膜内通道以推进角膜内植入物。将角膜内植入物设计成足够小以无损伤地通过角膜切口并进入所期望的袋中。然后,发生植入物的热机械展开和减压,从而允许植入物的安全定位。

[0208] 借助于SMP技术,由于角膜创伤的最小化以及较小切口、通道、和袋的存在,可以减少角膜内植入物的挤压和位移并且降低感染率。相比于传统装置,使用SMP材料用于角膜内植入物的优点可以包括通过微创方式(例如,通过由飞秒激光产生的切口)植入装置的能力,以及借助于随后的形状变化来实现用于屈光矫正的较大的装置直径。另一优点是在角膜植入后改变SMP角膜内植入装置的形状和尺寸的能力,例如,如果发生“屈光意外”或者如果在屈光矫正中需要进一步的变化。这可以通过在不同区中用不同的材料制剂来构建角膜内植入物以便向如上所述的每个区提供相对于SMP IOL的不同的 T_g 和折射率值来实现。进一步的优点是以更为“橡胶”态植入装置的能力,因而引起对角膜的间质组织的较小创伤。

[0209] 形状记忆聚合物眼内压缩和包装

[0210] 图8A-图13描绘了在将SMP IOL变形成用于包装和植入的压缩形状的过程中的示例性步骤,在此时SMP IOL将展开和扩展以返回其具有极高度的形状固定性的永久形状。图8A和图8D描绘了示例性的通用SMP眼内晶状体100。SMP IOL 100具有中心光学装置102和触觉部分104,其从光学部分102的相反侧对称延伸。每个触觉部分104可以形成于包括连接于光学部分102的肩106、臂108、和末端110的部分中。在展开以后,触觉部分104展开自它们的卷绕和压缩的状态以便挤压末端110靠着形成植入空腔的组织,以将光学部分固定在适当位置。

[0211] SMP IOL通过注射模制上文描述的制剂中的一种来形成。在一种示例性实施方式中,80-20 (tBA-PEGDMA 550) 组合用来产生6mm直径的具有延伸的触觉部分104的光学部分102。当在模具中加热时,tBA-PEGDMA 550混合物具有极低粘度,因而能够容易地流过并填充模具以形成非常小直径的触觉部分104。在另一示例性实施方式中,具有或不具有UV阻断剂BTA (0.5-1.0%) 的tBA (78%) 和PEGDMA 1000 (22%) 的组合,(例如,分别为SMP106、SMP122、和SMP123) 可以用来产生光学部分100。这些制剂同样具有极低的粘度。在浇铸过程模塑中,模具可以尺寸过大0.1-20%以考虑到在聚合过程中对于这些聚合物化学通常发生的5-20%体积收缩。在液体注射模制过程中,超高压(例如,>500-40,000psi) 可以用来在聚合过程中尽可能最小化容积收缩。此外,注射模制与预聚合技术的组合可以用来在聚合过程中进一步最小化容积收缩。

[0212] 在一种实施方式中,固化温度和脱模温度可以相同以避免热循环。可替代地,模具可以冷却至材料表现出最大坚固性的最佳脱模温度,通常稍(例如,8°C) 低于 T_g 。在从模具释放以后,SMP IOL 100处于它的永久形式。然而,对于植入来说,期望降低SMP IOL 100的尺寸和形状因子,以便它可以通过较小切口来植入。

[0213] 图9A和图9B示意性描绘了在SMP IOL 202的变形过程中的第一步以便将SMP IOL 202包装成用于存储和最终植入的变形形状。在其中限定纵向通道206的卷绕模具204可以用来初始卷绕SMP IOL 202。将SMP IOL 202放置在定向以及延伸穿过通道的触觉部分的通道上。张力丝208平行于通道206并且在通道206的正上方以及越过SMP IOL 202来放置,同时张力丝208的末端与通道206的纵向中心同轴定位。然后加热卷绕模具204和SMP IOL 202至约 T_g 。增加对丝208的张力,从而将张力丝208的整个长度拉入通道206,以及张力丝与通道的纵向中心同轴。从而张力丝208推动通道206内的SMP IOL 202,将SMP IOL 202折叠成一半并围绕张力丝208以及将SMP IOL 202变形成U形202',如图9B所示。U形SMP IOL 202'的第一侧(在图2B中标记为"b") 相对于在通道206中的丝208折叠起来。然后,U形SMP IOL 202'的第二侧(在图9B中标记为"c") 相对于在丝208周围的第一侧折叠起来。然后可以除去张力丝208。在一种示例性实施方式中,通道可以是1.8mm宽×2.0mm深,从而导致具有1.8mm×2.0mm的最大直径尺寸的SMP IOL 202'。

[0214] 如在图10A中描绘的,接着冷却卷绕的SMP IOL 302低于 T_g ,同时保留在卷绕模具304中的通道306内。当在模具通道中时,SMP IOL 302的冷却会将SMP IOL 302锁定于卷绕的构造中。然后SMP IOL 302可以从卷绕模具304中的通道306除去并将保持它的卷绕形状,如图10B所示。

[0215] 接着将卷绕的SMP IOL 402放置在织物鞘或织物套404内,如图11所示,用于将卷绕的SMP IOL 402传送通过压缩模具。织物套404可以在一端关闭并且在相对端敞开的以及

成一定尺寸以紧密地适应卷绕的SMP IOL 402。织物套404可以显著长于卷绕的SMP IOL 402的长度以有助于将SMP IOL 402拉过压缩模具。在示例性实施方式中,织物套404可以制备自丝织品。

[0216] 图12A和图12B描绘了被拉穿过压缩模具502的在织物套404中的SMP IOL 402。压缩模具502限定从入口侧504至/和出口侧506横向延伸从中穿过的钻孔508。压缩模具502中的钻孔508可以分为不同直径的几个部分。开口于入口侧504的入口部分510可以具有稍大于卷绕的SMP IOL 402的直径的恒定直径,使得SMP IOL 402可以容易地将插入压缩模具502的钻孔508。钻孔508的中间部分512的直径从入口部分510的直径逐渐变细至更小直径,其过渡到并与打开出口侧506的出口部分514的直径一致。持续上文描述的示例性实施方式,其中,卷绕的SMP IOL 402的最大直径是2.0mm,入口部分510的直径w可以形成为2.0mm或稍大。然后中间部分512的直径可以从2.0mm过渡至1.5mm,以及出口部分的直径w'可以是不变的1.5mm。

[0217] 如图12A和图12B所示,从入口侧504将织物套404的开口端放置在钻孔508内并且是足够长以延伸钻孔508的长度并延伸至出口侧506外。然后可以抓紧织物套404的开口端以便将在织物套404内的卷绕的SMP IOL 402拉入钻孔508的入口部分510。将压缩模具502加热至高于所使用的SMP制剂的T_g的温度,直至SMP IOL 402达到高于T_g的温度并且软化。然后将织物套404拉过钻孔508,由此将卷绕的SMP IOL 402同样拉过中间部分512并径向压缩。然后将压缩的SMP IOL 402'留在减小直径的出口部分514中,同时压缩模具和其中压缩的SMP IOL 402被冷却至低于T_g的温度,从而将压缩的SMP IOL 402'锁定在压缩状态。在压缩的SMP IOL 402'已冷却低于T_g以后,它可以从压缩模具502和织物套404中移去并且将保留为具有最大直径w'的压缩形状,用于包装、存储、和最终植入,如在图13中所示出的。

[0218] 在示例性实验中,卷绕具有6mm直径光学部分的SMP IOL并压缩至1.5mm的最终直径w'。将压缩的SMP IOL装入15规格(gauge)皮下管。然后将在管中的压缩的SMP IOL引入在体温下的加热的水浴。将棒插入皮下管内以将IOL推出管的末端并将它送入水浴。在水浴中以后,SMP IOL扩展和展开以恢复至其具有6mm直径光学部分并具有尺寸和形式的>98%准确性的初始形式。

[0219] 用于折叠IOL的装置和方法的另一示例性实施方式示意性地描绘于示图14A-图14C。图14A描绘了在SMP IOL 702的变形过程中的第一步以便将SMP IOL 702包装成用于存储和最终植入的变形形状。卷绕模具710形成为在模具710的顶部表面的上方延伸的一对平行壁704以限定其中的纵向通道706。通道706的底部可以是弓形或半圆形横截面以有助于折叠并且在最终压缩形式中实现相对圆柱形SMP IOL 702。将SMP IOL 702放置在通道706的上的壁704上以及定向为延伸穿过通道706的触觉部分。然后加热卷绕模具710和SMP IOL 702至约T_g。然后SMP IOL 702的侧面边缘可以在壁704之间的通道706内折叠起来以形成类似与图10B中的IOL 302的构造的卷绕形状。在一种实施方式中,IOL 702可以用手使用镊子或钳子来折叠。在另一实施方式中,如参照图9A和图9B描述的张力丝可以用来将IOL 702压入通道706。在一种示例性实施方式中,通道706可以是1.8mm宽×2.0mm深,从而导致具有1.8mm×2.0mm的最大直径尺寸的SMP IOL 702。

[0220] 图14B描绘了变形装置的第二部件,第二压缩模具720,其与卷绕模具710协同工作以进一步压缩IOL 702。一对平行通道728形成于压缩模具720的顶部表面内,其互补于或尺

寸(即,长度、宽度和深度)稍大于卷绕模具710的壁704的尺寸(即,长度、宽度和高度)。因此,在压缩模具720的顶部表面内形成凹壁724,其分开和限定通道728。因此,凹壁724的宽度可以互补于或稍小于在卷绕模具710上的通道706的宽度。凹壁724的顶部表面可以进一步限定具有弯曲或半圆形横截面的浅槽726。压缩模具720可以进一步形成有一个或多个流体通道722,其具有进口和出口装配以保持压缩模具720处于或高于SMP IOL 702的T_g。

[0221] 在卷绕模具710的通道706中卷绕SMP IOL 702以后,将卷绕模具710倒置并且置于压缩模具720的顶部。卷绕模具710的壁704适合在压缩模具720的通道728内。压缩模具720的凹壁724延伸进入卷绕模具710的通道706并且槽726接触通道706内的SMP IOL 702。然后将卷绕模具710和压缩模具720压在一起以及当以横截面直径测量时SMP IOL 702的尺寸被进一步压缩(然而,当在卷绕模具710和压缩模具720之间的径向压缩下时,SMP IOL可以略微增加轴向长度)。

[0222] 如图14C所示,因为压缩模具720内平行通道728的深度稍大于卷绕模具710上的平行壁704的高度,卷绕模具710的顶部表面和压缩模具720的顶部表面达到界面并停止SMP IOL 702的压缩。选择槽726的深度和通道706的深度以限定在通道706的底部和槽726的底部之间的分离距离,其对应于压缩的SMP IOL 702的所期望的最终直径。在一个示例性实验中,利用这种方法,将具有6mm直径光学装置的SMP IOL压缩至1.6mm的最终直径。然后可以将压缩的SMP IOL装入注射工具用于内路(abinterno)递送。

[0223] 在另一示例性实施方式中,通过这种技术折叠的SMP IOL可以装入用于植入的晶状体注射器。在一种示例性IOL放置中,可以借助于刀片或激光来在角膜缘处制作小切口以及可以将注射器的前端插入前房。由于SMP IOL的缓慢展开,外科医生在晶状体展开过程中可以将触觉部分和光学部分放置在正确位置以避免在充分展开以后SMP IOL的广泛操作。此外,白内障摘除和晶状体植入可以借助于较小的前囊开口(直径小到小于1.8mm)进行。因为较少破坏调节的生理机能,所以前囊的较少破坏的较小的囊开口将增加植入的晶状体的调节能力。

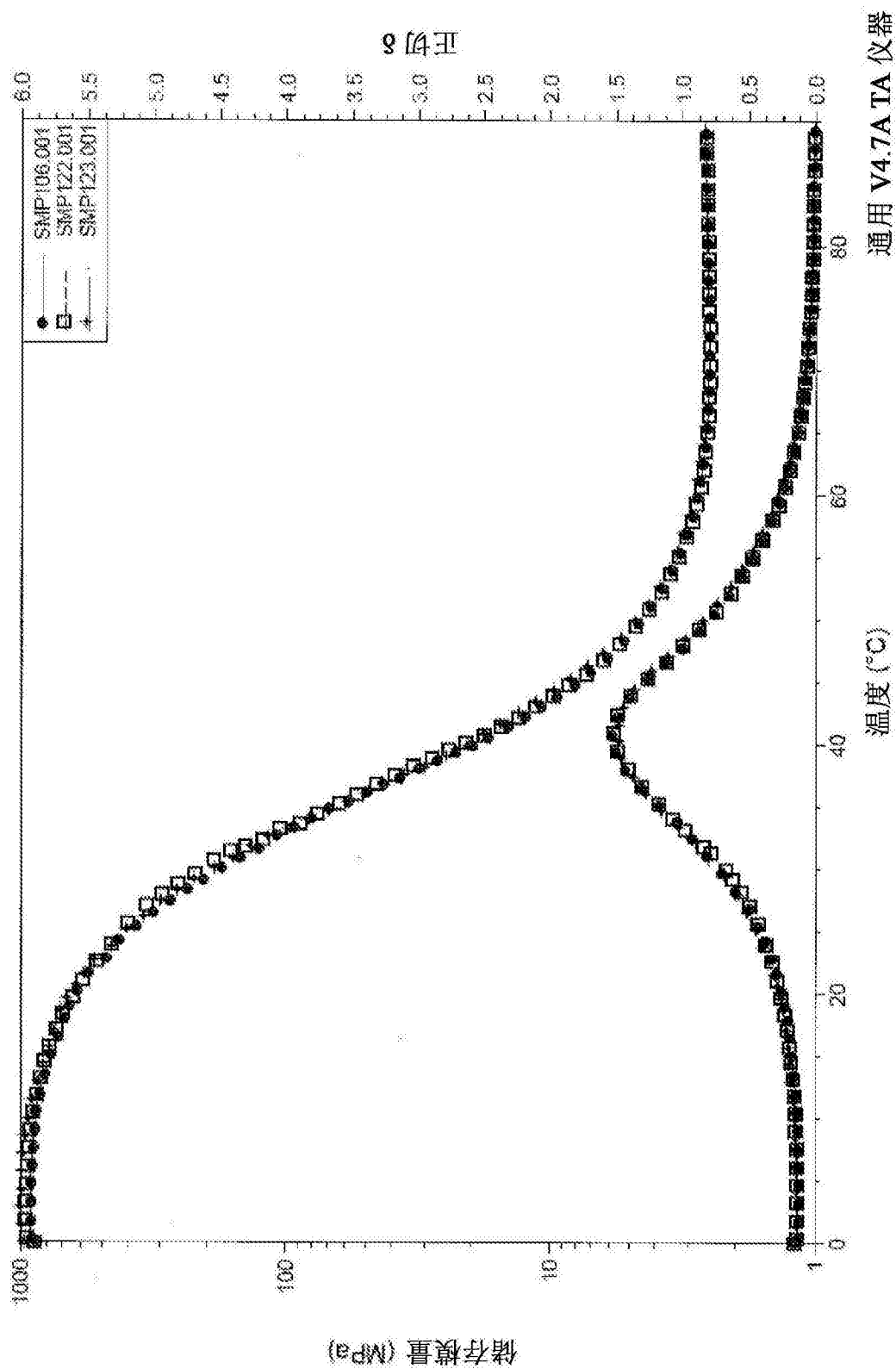
[0224] 在一种示例性实施方式中,注射器前端可以放置为通过角膜切口,穿过前房,进入小前囊开口。晶状体可以直接注入囊袋并且慢慢地展开而没有对晶状体囊的显著创伤。这利用已知扩展晶状体的快速展开是不可能的,其经常导致囊撕裂。类似地,小沟SMP IOL借助于轻微压力以及触觉部分与睫状沟结构的并置,将支撑在睫状沟中。另外,前房SMP IOL借助于轻微压力以及触觉部分与前房角结构的并置,将得到前房角结构的支持。相比于目前IOL材料的快速、弹性展开,SMP IOL的缓慢的、渐进展开将显著减小对这些组织结构的创伤。

[0225] 所有方向参照(例如,近端、远端、上部、下部、向上、向下、左边、右边、侧向、纵向、前面、后面、顶部、底部、上面、下面、垂直、水平、径向、轴向、顺时针、和逆时针),尤其是关于位置、取向、或本发明的应用仅用于识别目的以有助于读者对本发明的理解,而不产生限制。除非另有说明,连接参照(例如,附着、偶联、连接、和接合)被广泛地解释并且可以包括在元件的集合之间的中间部件以及在元件之间的相对运动。因此,连接参照不一定推断出,两个元件直接连接以及彼此处于固定关系。示例性附图仅用于说明的目的,以及在附图中反映的尺寸、位置、顺序和相对尺寸可以变化。

[0226] 上述说明书、实施例和数据提供了如在权利要求中限定的本发明的示例性实施方

式的结构和应用的完整描述。虽然借助于一定程度的特殊性或参照一种或多种个别实施方式,上面已描述了要求保护的发明的各种实施方式,但本领域技术人员可以针对公开的实施方式做出多种改变而不偏离要求保护的发明的精神或范围。因此考虑其它实施方式。在上面的描述中包含的以及在附图中所示的所有内容旨在解释为仅是特定实施方式的说明而不是限制性的。可以对细节或结构进行变化而不偏离如在以下权利要求中限定的本发明的基本要素。

[0227] 如在本文中所使用的,术语“包含”、“包括”、“具有”、“有”、“可能”、“含有”、以及它们的变化形式,旨在是开放式的过渡短语、术语、或单词,其并不排除另外的行为或结构的可能性。本公开内容还考虑其它实施方式,“含有”本文提出的实施方式或要素,“由其组成”和“基本上由其组成”,而不管是否明确阐述。



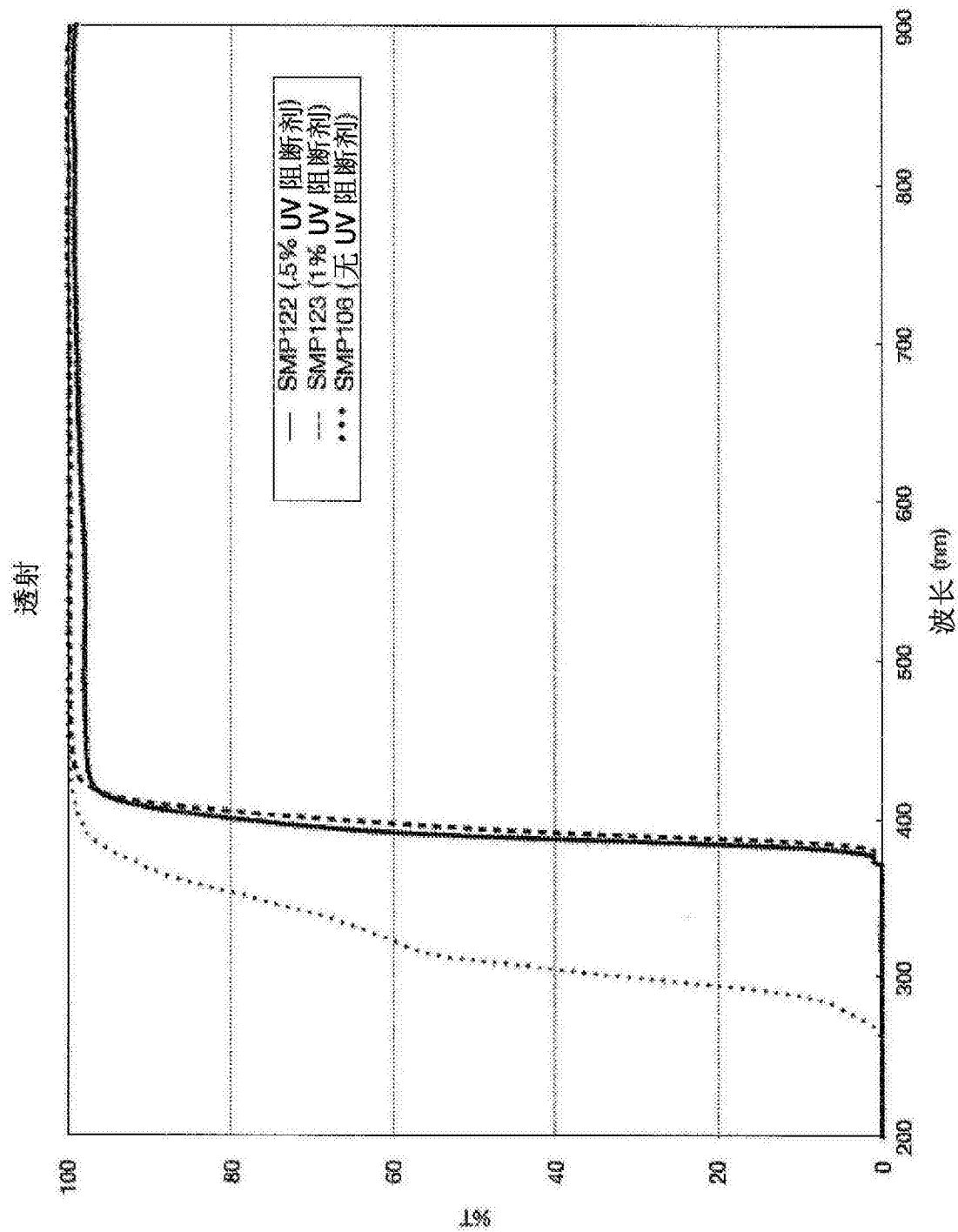


图2

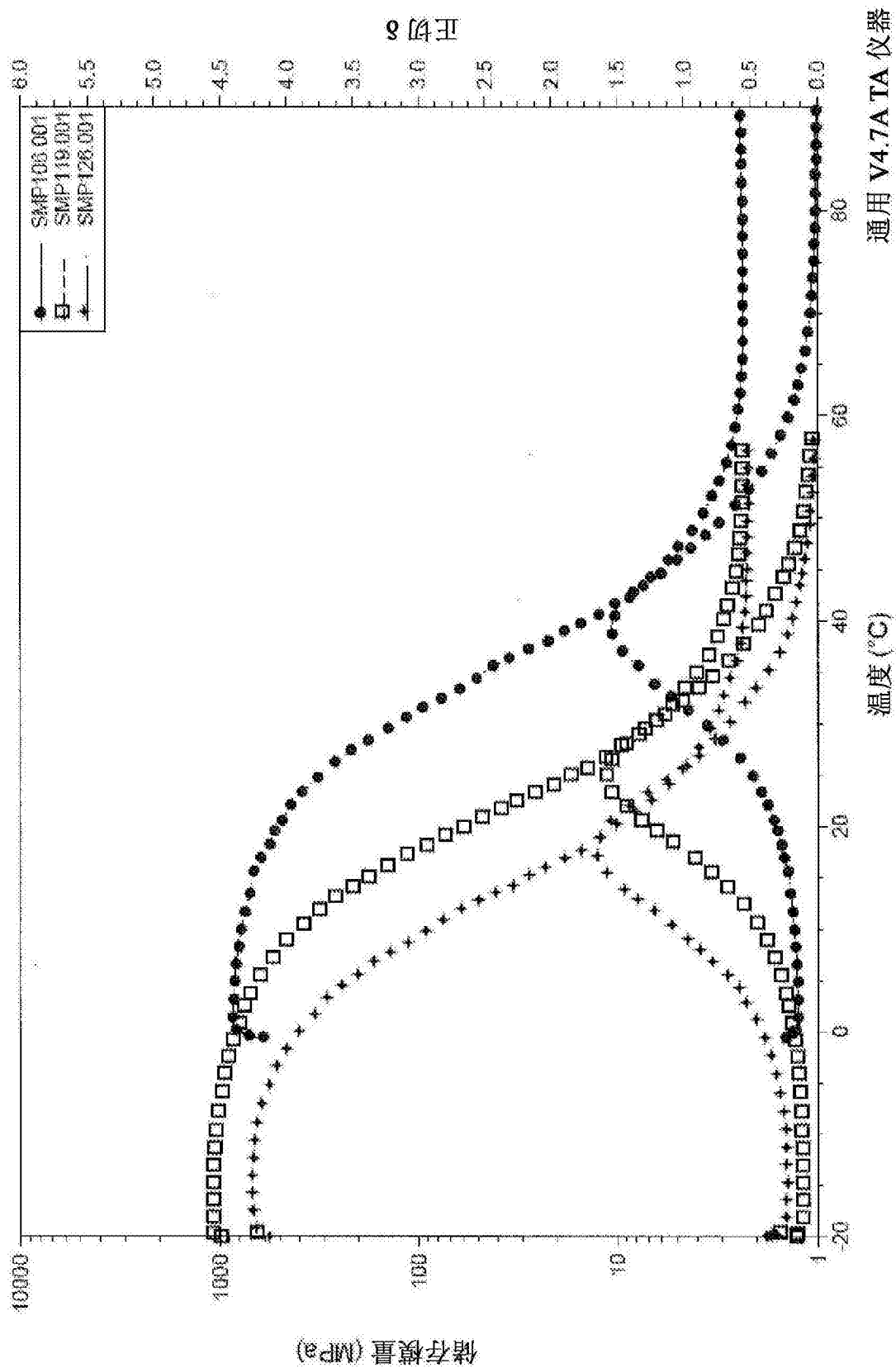


图3

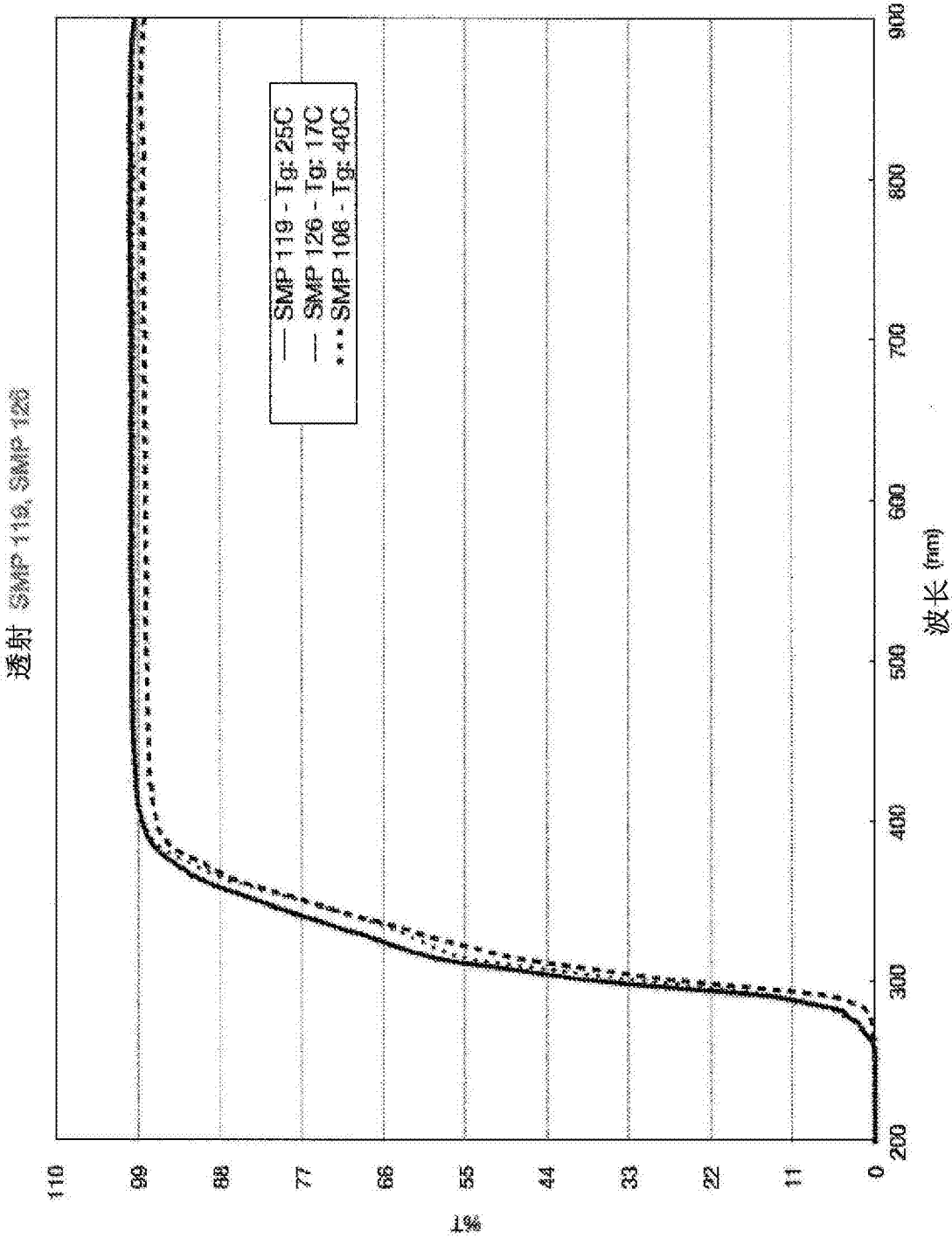


图4

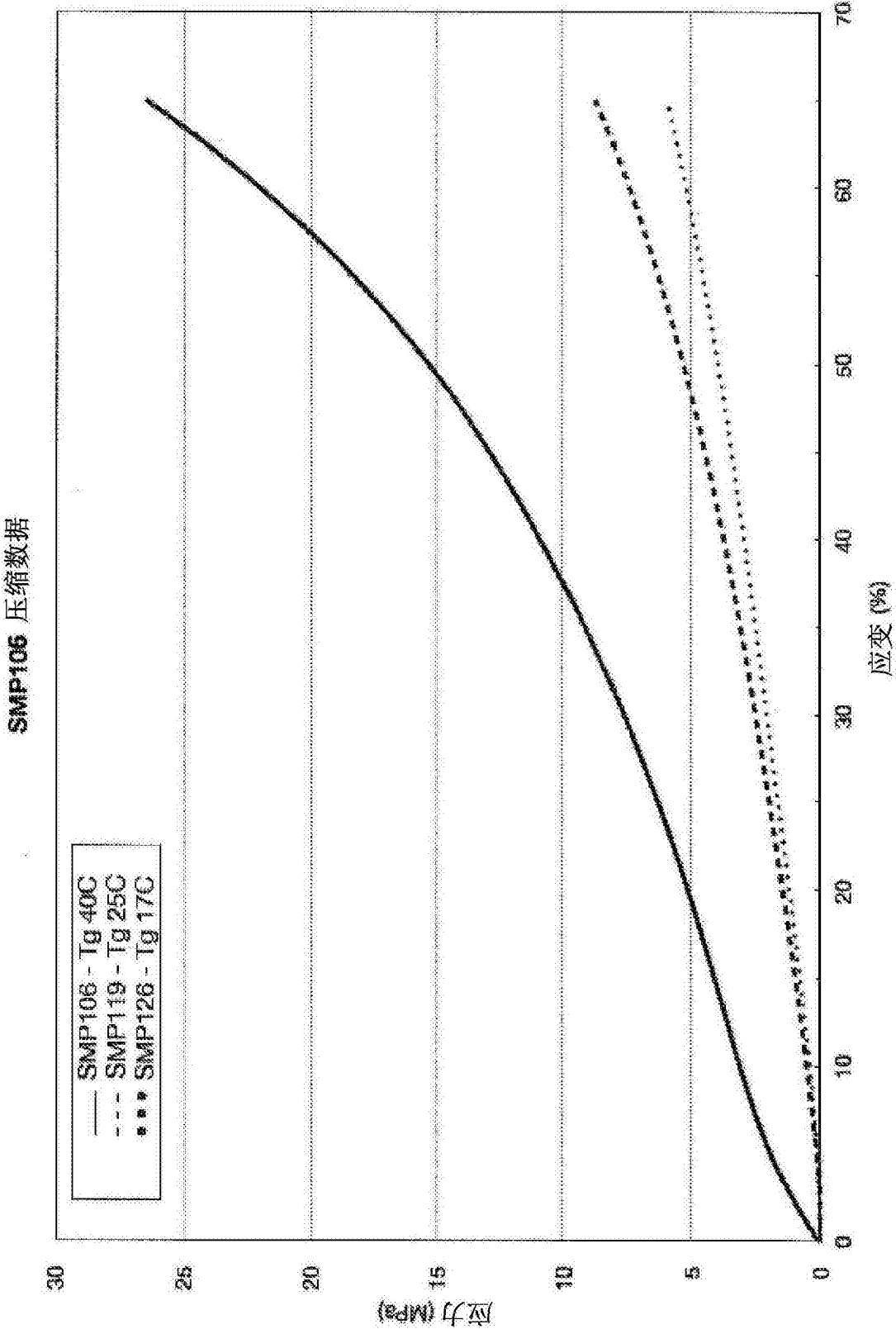


图5

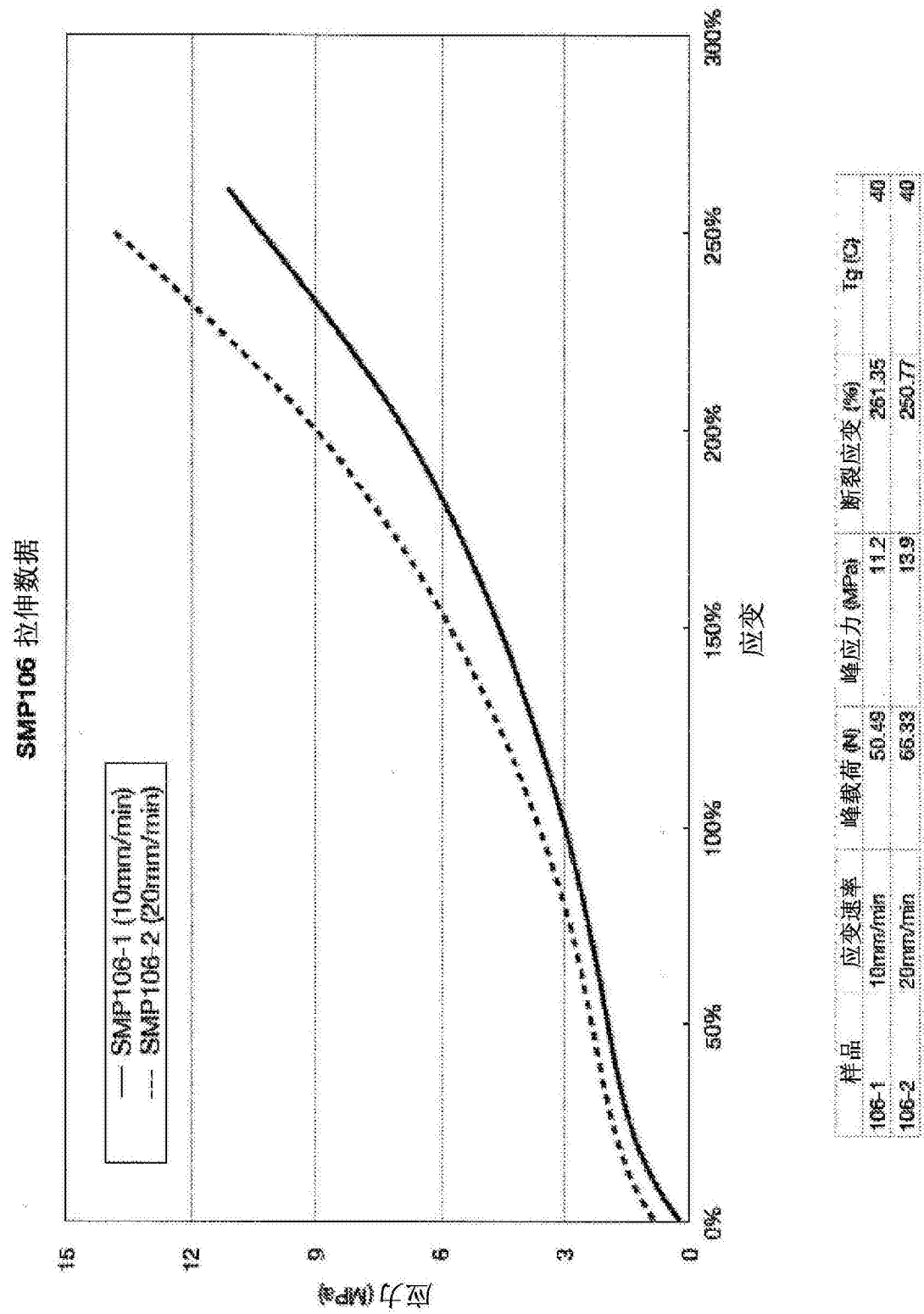


图6

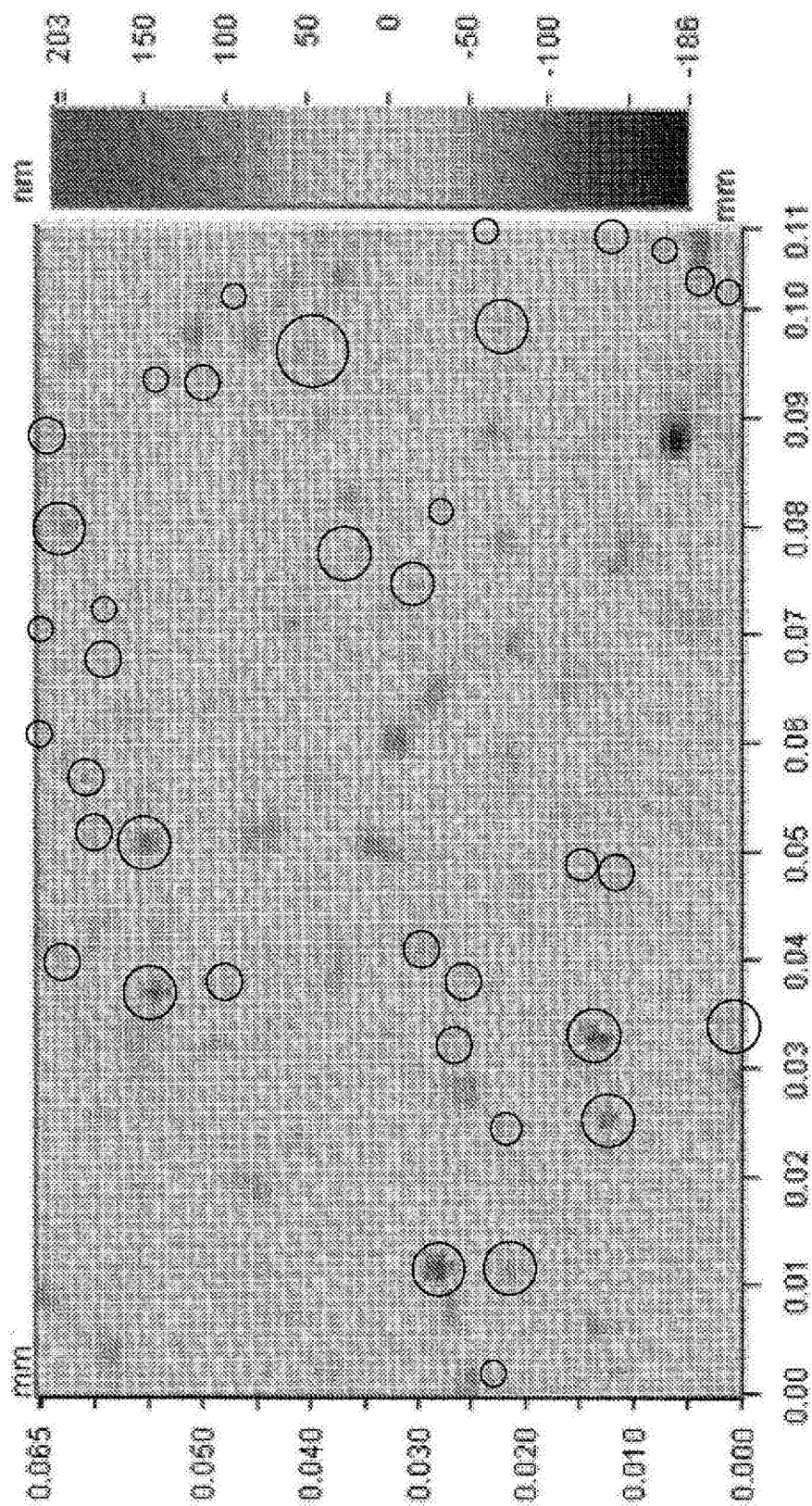


图7

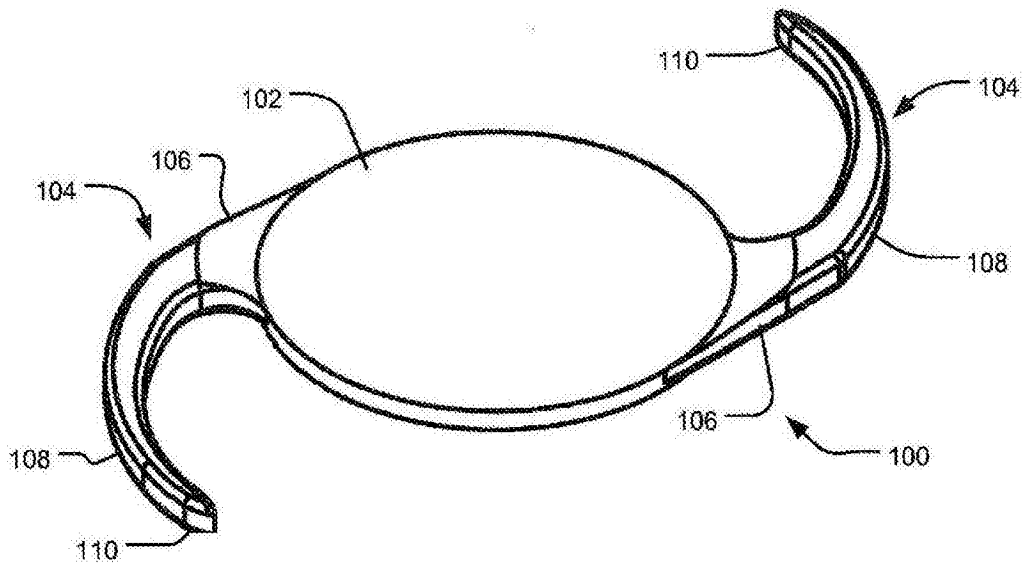


图8A

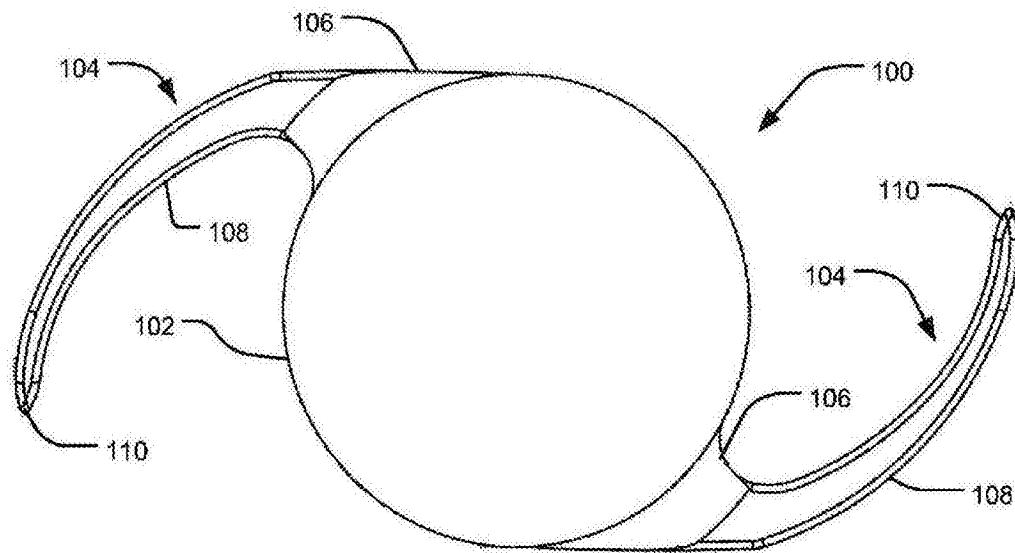


图8B

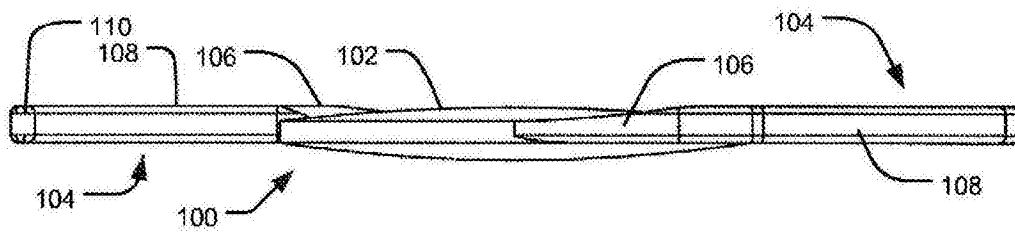


图8C

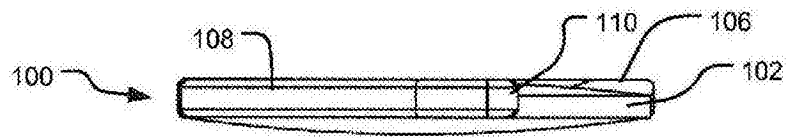


图8D

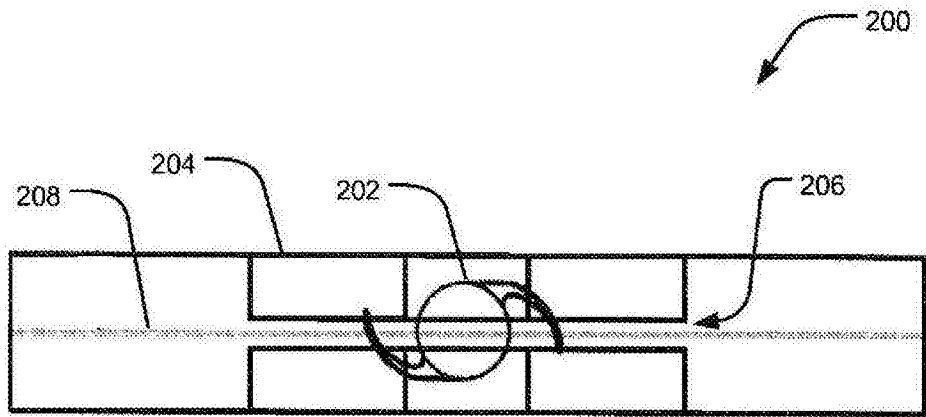


图9A

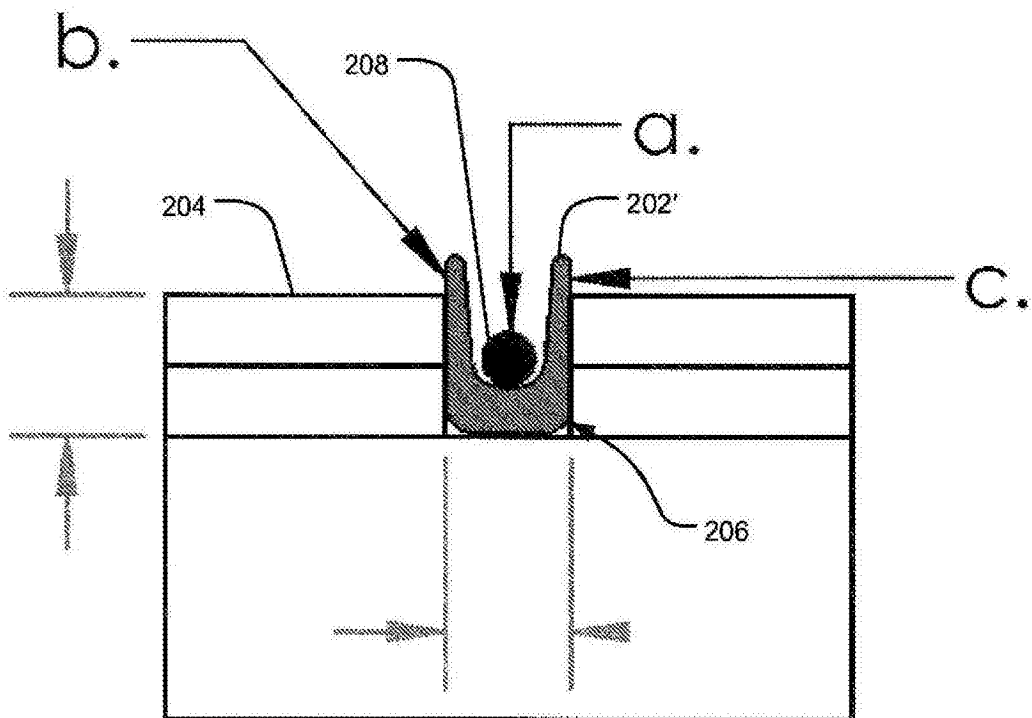


图9B

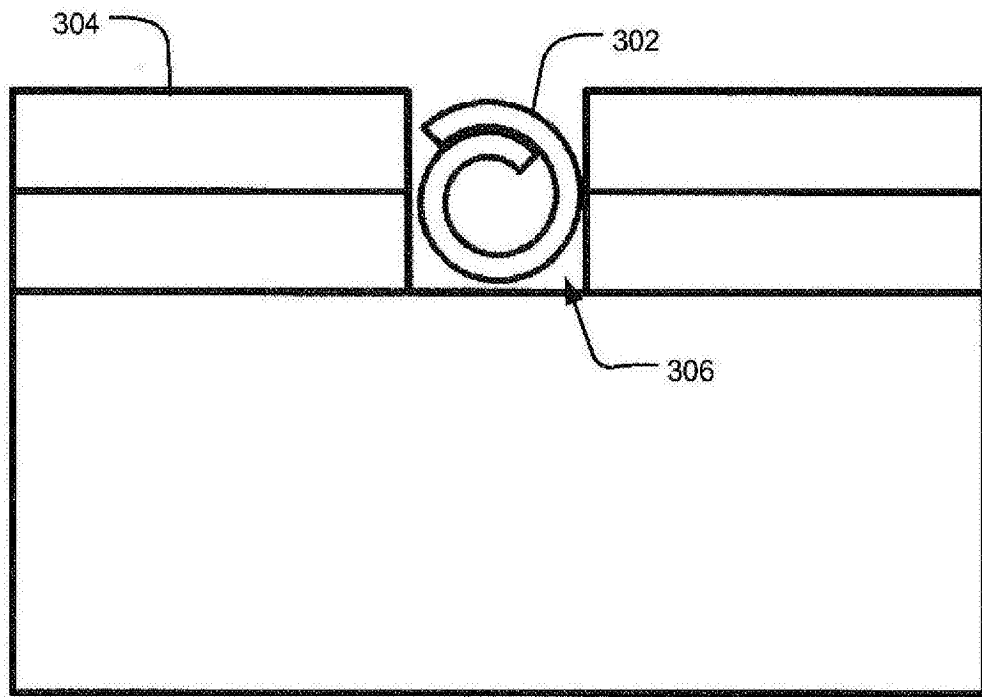


图10A

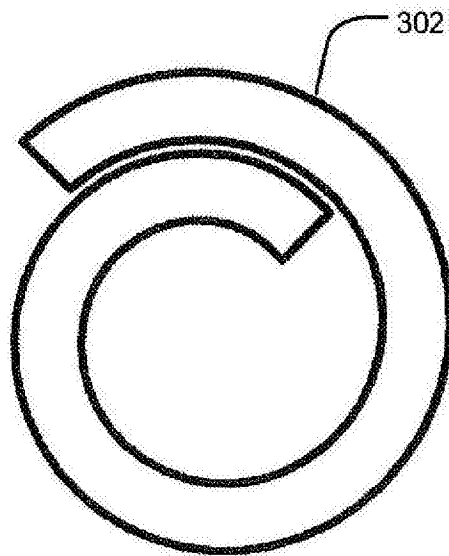


图10B

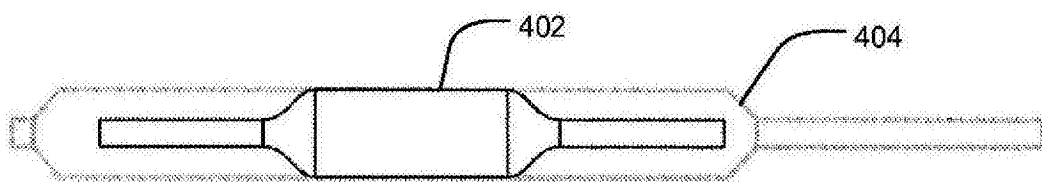


图11

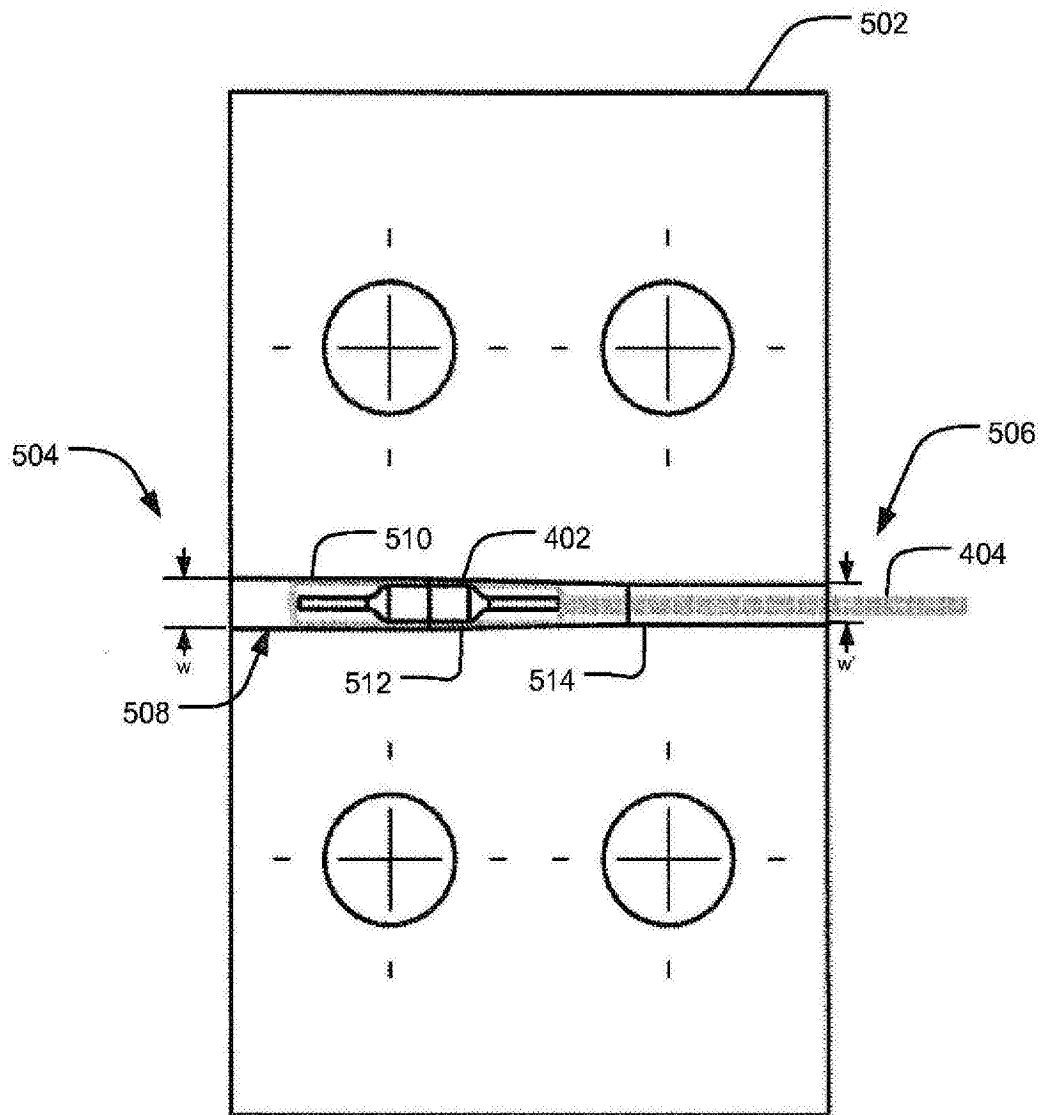


图12A

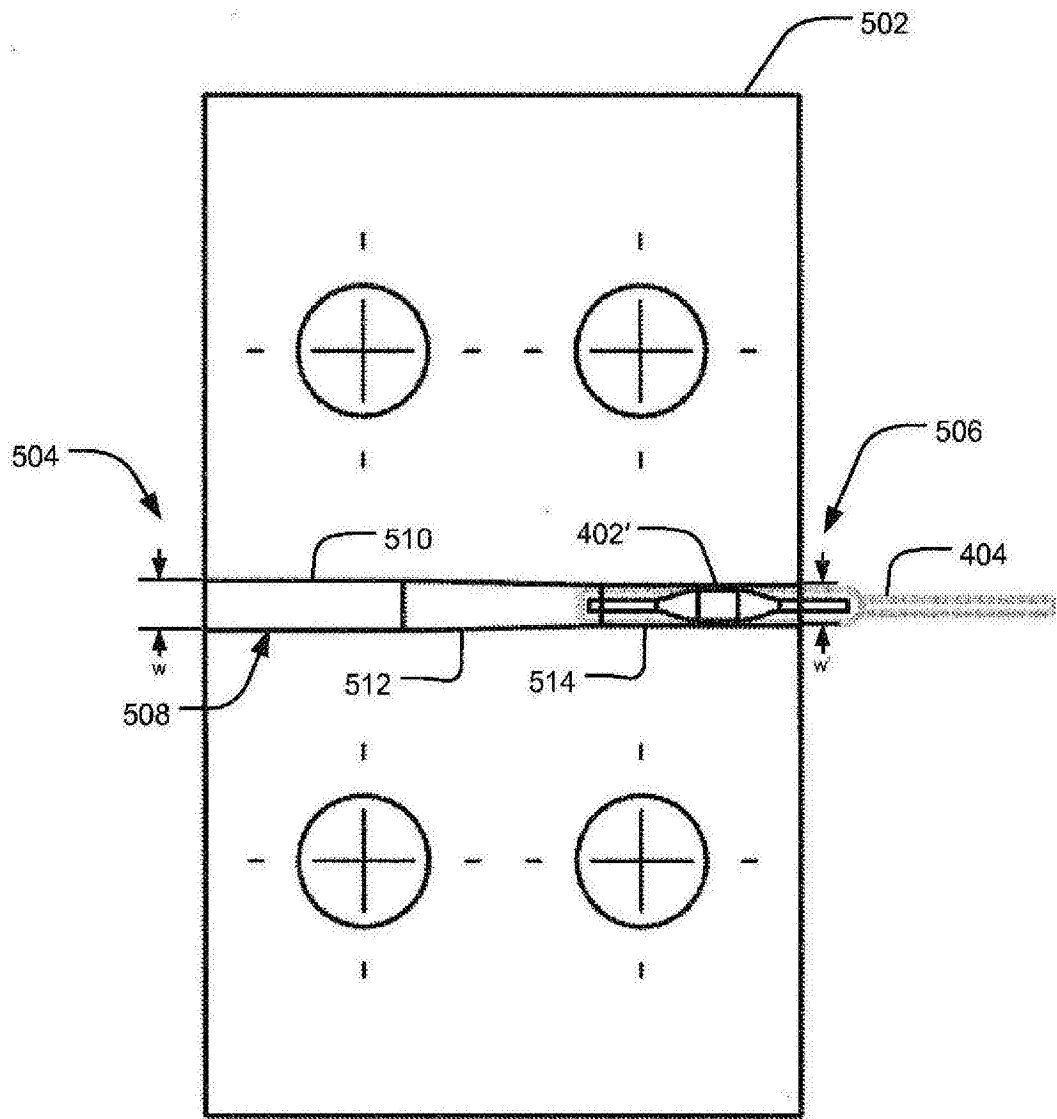


图12B

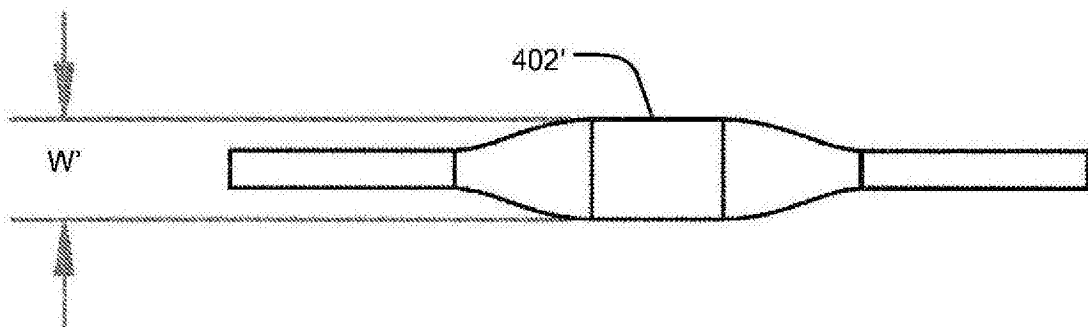


图13

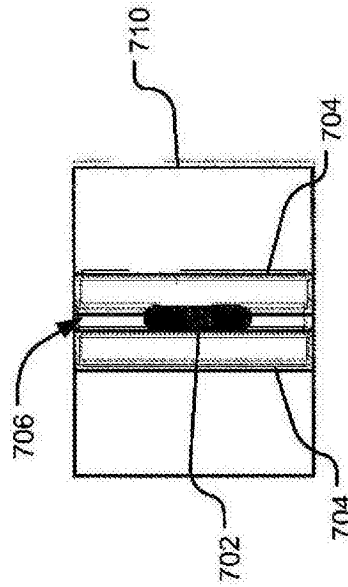


图14A

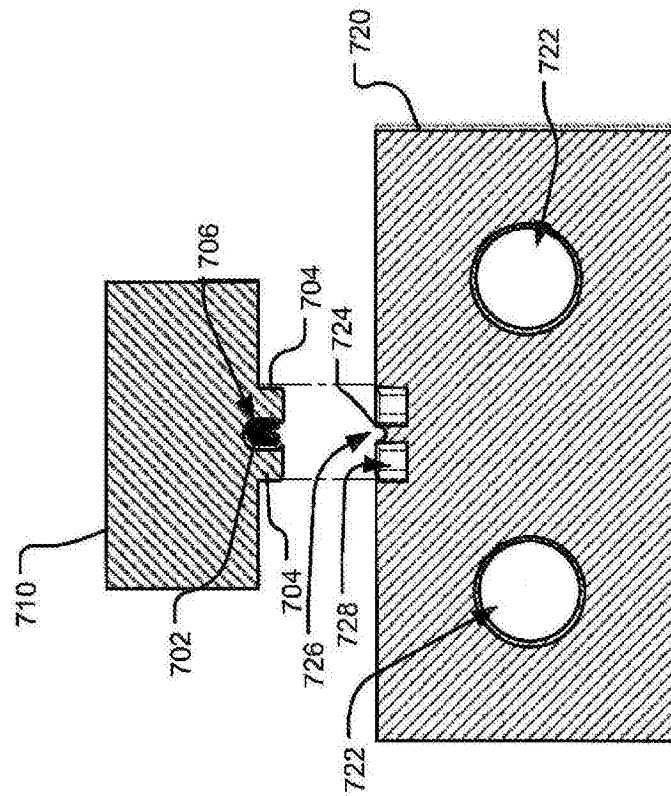


图14B

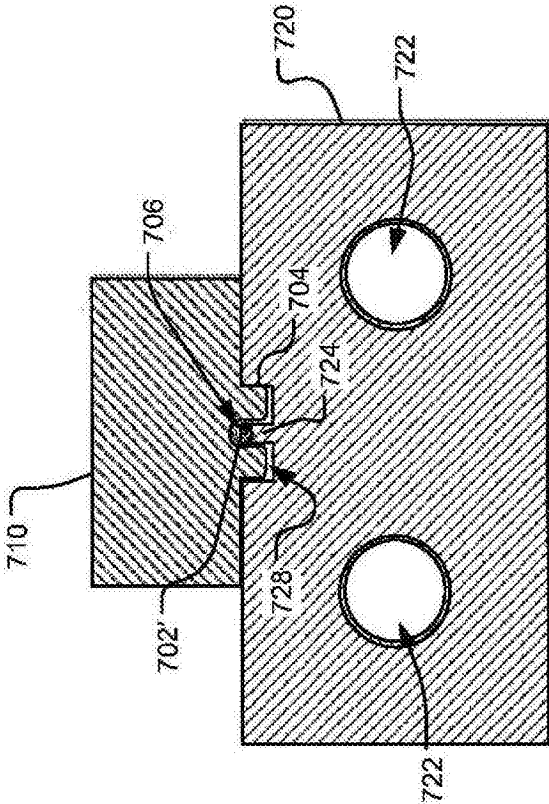


图14C

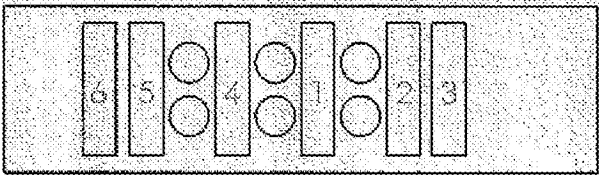


图15

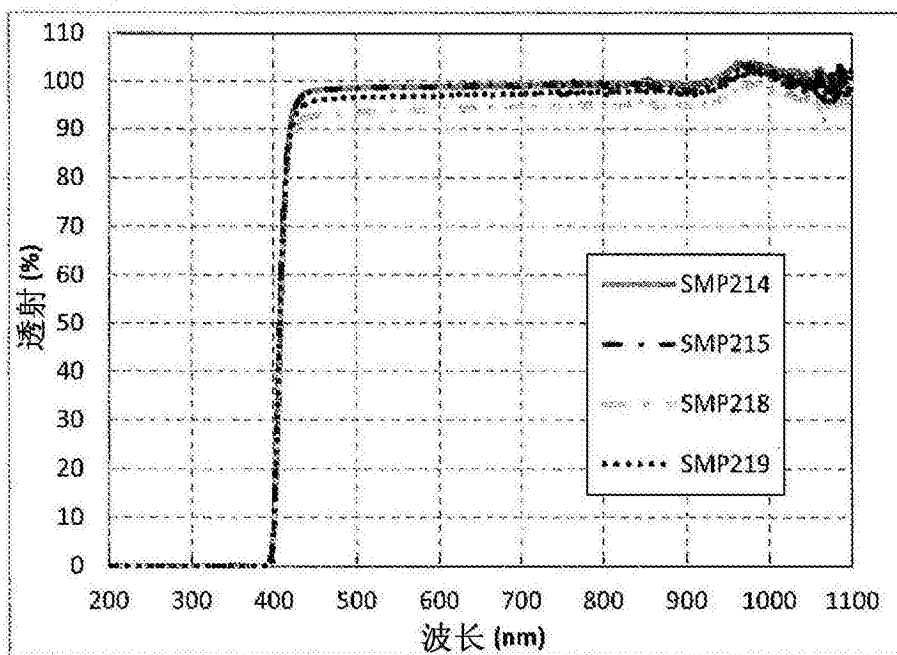


图16

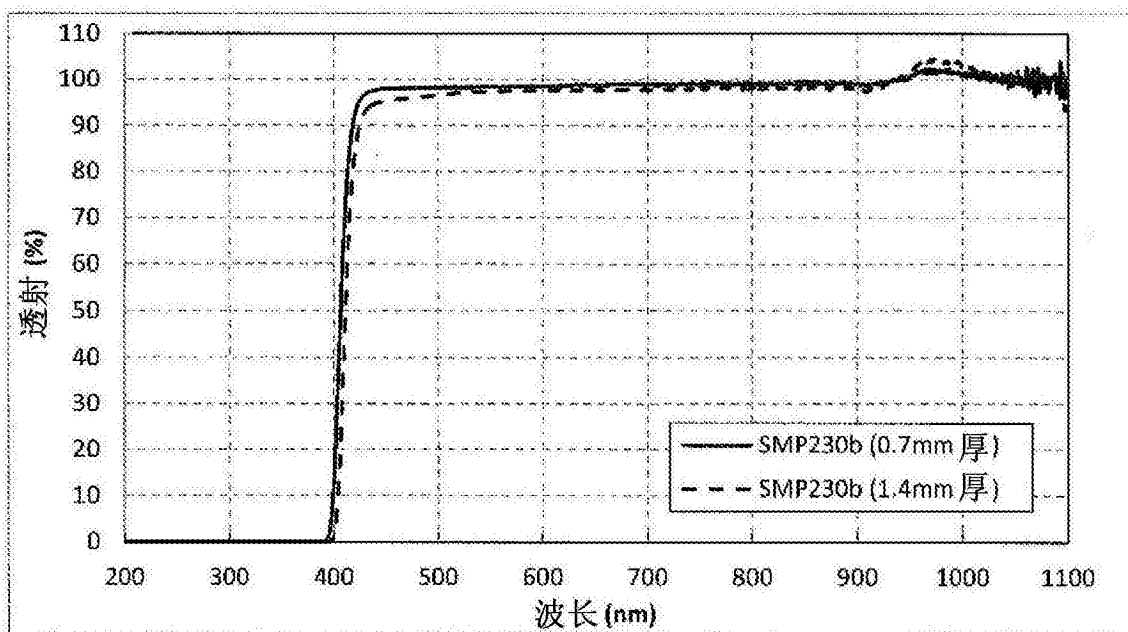


图17