



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107635511 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(21)申请号 201680033996.3

(22)申请日 2016.06.10

(30)优先权数据

62/173,877 2015.06.10 US

62/321,704 2016.04.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.12.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/037055 2016.06.10

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/201351 EN 2016.12.15

(71)申请人 力景公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 S·哈杰拉 G·阿部德尔萨德克
S·哈伦贝克

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 陈文平 徐志明

(51)Int.Cl.
A61F 2/16(2006.01)
A61F 2/00(2006.01)
A61F 2/14(2006.01)
G02C 7/02(2006.01)

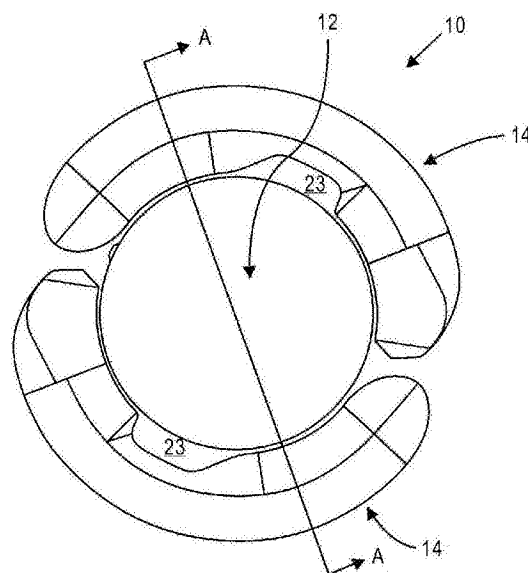
权利要求书2页 说明书19页 附图9页

(54)发明名称

人工晶状体材料和组分

(57)摘要

公开了制造人工晶状体的材料和方法,包括用于人工晶状体的聚合物材料、用于人工晶状体的流体和用于人工晶状体的粘合剂。人工晶状体可以包括流体连通的视觉部分和外周区域。



1. 一种包含聚合物材料的人工晶状体,所述聚合物材料包含:
以2%-20%的量存在的丙烯酸丁酯、以10%-35%的量存在的甲基丙烯酸三氟乙基酯和以50%-80%的量存在的丙烯酸苯基乙基酯。
2. 权利要求1所述的人工晶状体,其中所述聚合物材料的折射率在1.48和1.53之间。
3. 权利要求2所述的人工晶状体,其中所述聚合物材料的折射率在1.50和1.53之间。
4. 权利要求1所述的人工晶状体,其中所述聚合物材料限定流体通道,所述人工晶状体还包含所述流体通道中的硅氧烷油。
5. 权利要求4所述的人工晶状体,其中所述硅氧烷油与所述聚合物材料折射率匹配。
6. 权利要求4所述的人工晶状体,其中所述硅氧烷油具有小于1.2的多分散性。
7. 一种用于眼科装置的聚合物材料,所述聚合物材料包含:
以3%-20%的量存在的丙烯酸烷基酯;
以10%-35%的量存在的氟化丙烯酸酯;和
以50%-80%的量存在的丙烯酸苯基酯。
8. 一种可调节人工晶状体,包含:
适应于使光折射到视网膜上的视觉部分,所述视觉部分包含聚合物材料;和
布置在所述视觉部分内的硅氧烷油,其中所述硅氧烷油具有小于约1.2的多分散性。
9. 权利要求8所述的可调节人工晶状体,其中所述硅氧烷油的平均分子量在4500和6500之间。
10. 权利要求8所述的可调节人工晶状体,其中粘度不超过2400cP。
11. 权利要求8所述的可调节人工晶状体,其中所述硅氧烷油包含二苯基硅氧烷单元。
12. 权利要求8所述的可调节人工晶状体,其中所述硅氧烷油由包含两个二甲基硅氧烷单元对一个二苯基硅氧烷单元的比率的环三硅氧烷制成。
13. 权利要求8所述的可调节人工晶状体,其中所述硅氧烷油的折射率在1.47-1.53之间,任选地在1.50-1.53之间。
14. 一种用于可调节人工晶状体的粘合剂,其中所述粘合剂包含与所述可调节人工晶状体的第一体部的聚合物材料相同或具有基本上相似的性质的第一组分。
15. 权利要求14所述的粘合剂,其中所述粘合剂包含与所述可调节人工晶状体的第一体部的聚合物材料相同的第一组分。
16. 权利要求15所述的粘合剂,其中所述粘合剂包含第一组分,该第一组分包含存在于所述聚合物材料中的单体。
17. 权利要求14所述的粘合剂,其中所述粘合剂包含作为活性丙烯酸稀释剂的第二主组分。
18. 权利要求14所述的粘合剂,其中所述粘合剂包含不与所述可调节人工晶状体的第一体部的聚合物材料相同但与其基本上相似的第一组分。
19. 一种制造可调节人工晶状体的方法,包括:
固化所述可调节人工晶状体的第一和第二组分;
在所述第一和第二组分之间施用粘合剂,其中所述粘合剂包含与所述第一和第二组分至少之一相同、基本上相似或具有基本上相似的性质的第一组分,所述粘合剂还包含作为活性丙烯酸稀释剂的第二主组分。

20. 一种制造人工晶状体的聚合物组分的方法,所述聚合物组分包括多种单体,该方法包括:

形成所述聚合物的预聚物,所述预聚物包含所述多种单体;和
固化所述预聚物以形成所述聚合物组分。

21. 权利要求20所述的方法,其中形成所述预聚物包括将多种单体与含有羟基部分的单体组合。

22. 权利要求21所述的方法,还包括从所述预聚物生成可交联聚合物,其中生成所述可交联聚合物包括将所述羟基部分改变为甲基丙烯酸酯部分。

人工晶状体材料和组分

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年6月10日提交的U.S.临时申请No.62/173,877的利益,其通过引用并入本文中。本申请还要求2016年4月12日提交的U.S.临时申请No.62/321,704的利益,其通过引用并入本文中。

[0003] 本申请与以下申请和专利相关,且其各自通过引用并入本文中:2004年12月2日授权的U.S.专利No.8,900,298、2013年5月23日公开的U.S.公开No.2013/0131794、2012年4月17日授权的U.S.专利No.8,158,712。

[0004] 通过引用并入

[0005] 本说明书中提及的所有出版物和专利申请通过引用并入本文,达到如同各单个出版物或专利申请具体地和单独地表明通过引用并入的程度。

背景技术

[0006] 远视眼是其中眼睛丧失其聚焦于近处物体上的能力的病症。它是老化的自然部分且经常对于年龄40多岁的人变为明显的,而且该病症可能持续恶化直到约65岁的年纪。为了使眼睛清楚地看见近处物体,眼镜的折射率需要增加,或其形状需要变得更凸,以允许改善在接近物体上的聚焦。

[0007] 在白内障(其是全球致盲的主要原因,且也是最常见的眼科疾病)的情况下,这种视力残疾每年的就诊次数超过八百万次。当由白内障引起的残疾影响或改变个人的日常生活活动时,手术摘除晶状体并植入人工晶状体(intraocular lens) (IOL) 是治疗相关视力缺陷的优选方法。在美国,每年进行大约250万例白内障手术,使得该手术成为在65岁以上的美国人中最常见的手术。每年大约有97%的白内障手术患者接受人工晶状体植入,美国每年用于白内障手术及相关医护的费用超过40亿美元。

[0008] 白内障被定义为患者晶状体的混浊,无论是局部混浊或是弥散性的透明度的整体丧失。但是临床上具有重要意义的是,白内障必然引起显著的视敏度的下降或功能缺损。白内障的发生是由于衰老或者继发于遗传因素、外伤、炎症、代谢或营养失调或者辐射。年龄相关性白内障病症最为常见。

[0009] 在治疗白内障时,外科医生从晶状体囊摘除晶状体基质,并用人工晶状体("IOL") 植入物来替代。典型的IOL提供允许患者具有相当好的远近视力的选定的焦距。但是,在白内障术后,患者通常需要佩戴眼镜来阅读。这可以通过由几个光学界面辅助的人眼成像特性来解释。

[0010] 除了年龄相关性的调节能力的丧失外,这种丧失还影响了用于白内障治疗的IOL。虽然针对可调节IOL的研究已经取得了一些成功,但是至今为止研发的方法和设备的相对复杂性和有限的效力阻止了这些装置的广泛商业化。

[0011] 一些人工晶状体光学器件,其一种或多种组分是聚合物。可能希望的是,聚合物具有允许人工晶状体变形为递送构型以使得其能够植入眼睛中,而在植入到眼睛中后返回到植入前构型的性质。另外,还可能希望的是,聚合物组合物具有足够高的折射率。

[0012] 本文的一些人工晶状体在其中包括流体,如硅氧烷流体(silicone fluid)。例如,一些可调节IOL利用IOL内的流体运动或IOL内流体压力的变化来在调节期间实现IOL中的光焦度(optic power)变化。当流体如硅氧烷油用于人工晶状体中时,流体随时间可能倾向于溶胀到人工晶状体的本体聚合物材料中。这可能减少可用于驱动IOL中的光焦度变化的硅氧烷油的量。因此可能希望的是最小化本体材料中的溶胀量。还可能重要的是提供不减少可调节IOL的反应时间的硅氧烷油。希望的是使聚合物和/或流体适应于使得流体在聚合物材料中的溶胀最小化或甚至阻止溶胀。

[0013] 对于其中包含不同类型的材料(例如,固化的聚合物和硅氧烷油)的IOL,可能希望的是使该不同类型的材料基本上折射率匹配(即,具有相同或基本上相同的折射率)。因此,还可能有利的是提供折射率尽可能接近于本体聚合物材料的折射率的流体。

发明内容

[0014] 本公开的一个方面是包含聚合物材料的人工晶状体,该聚合物材料包含:以2%-20%的量存在的丙烯酸丁酯、以10%-35%的量存在的甲基丙烯酸三氟乙基酯和以50%-80%的量存在的丙烯酸苯基乙基酯。

[0015] 在一些实施方式中,聚合物材料的折射率在1.48和1.53之间。在一些实施方式中,聚合物材料的折射率在1.50和1.53之间。

[0016] 在一些实施方式中,聚合物材料限定流体通道,人工晶状体还包含所述流体通道中的硅氧烷油。在一些实施方式中,硅氧烷油与聚合物材料折射率匹配。在一些实施方式中,硅氧烷油具有小于1.2的多分散性。

[0017] 本公开的一个方面是用于眼科装置的聚合物材料,该聚合物材料包含:以3%-20%的量存在的丙烯酸烷基酯、以10%-35%的量存在的氟化丙烯酸酯和以50%-80%的量存在的丙烯酸苯基酯。

[0018] 本公开的一个方面是可调节人工晶状体,其包含:适应于使光折射到视网膜上的视觉部分(optic portion),该视觉部分包含聚合物材料;和布置在所述视觉部分内的硅氧烷油,其中硅氧烷油具有小于约1.2的多分散性指数。

[0019] 在一些实施方式中,硅氧烷油的平均分子量(mean average molecular weight)在4500和6500之间。

[0020] 在一些实施方式中,粘度不超过2400cP。

[0021] 在一些实施方式中,硅氧烷油包含二苯基硅氧烷单元。

[0022] 在一些实施方式中,硅氧烷油由包含两个二甲基硅氧烷单元对一个二苯基硅氧烷单元的比率的环三硅氧烷制成。

[0023] 在一些实施方式中,硅氧烷油的折射率在1.47-1.53之间,任选地在1.50-1.53之间。

[0024] 本公开的一个方面是用于可调节人工晶状体的粘合剂,其中所述粘合剂包含与可调节人工晶状体的第一体部的聚合物材料相同或具有基本上相似的性质的第一组分。

[0025] 在一些实施方式中,粘合剂包含与可调节人工晶状体的第一体部的聚合物材料相同的第一组分。在一些实施方式中,粘合剂包含第一组分,该第一组分包含存在于聚合物材料中的单体。

[0026] 在一些实施方式中,粘合剂包含作为活性丙烯酸稀释剂的第二主组分。

[0027] 在一些实施方式中,粘合剂包含不与可调节人工晶状体的第一体部的聚合物材料相同但与其基本上相似的第一组分。

[0028] 本公开的一个方面是制造可调节人工晶状体的方法,包括:固化可调节人工晶状体的第一和第二组分;在第一和第二组分之间施用粘合剂,其中所述粘合剂包含与第一和第二组分至少之一相同、基本上相似或具有基本上相似的性质的第一组分,所述粘合剂还包含作为活性丙烯酸稀释剂的第二主组分。

[0029] 本公开的一个方面是制造人工晶状体的聚合物组分的方法,所述聚合物组分包括多种单体,该方法包括:形成聚合物的预聚物,所述预聚物包含所述多种单体;和固化预聚物以形成所述聚合物组分。

[0030] 在一些实施方式中,形成预聚物包括将多种单体与含有羟基部分的单体组合。该方法还可以包括从预聚物生成可交联聚合物,其中生成可交联聚合物包括将羟基部分改变成甲基丙烯酸酯部分。

附图说明

[0031] 图1A和1B显示示例性的可调节人工晶状体。

[0032] 图1C显示图1A和1B的可调节人工晶状体的剖视图。

[0033] 图1D是可调节人工晶状体的示例性后构件 (posterior element) 的顶视图。

[0034] 图1E是可调节人工晶状体的示例性视觉部分的截面组装图。

[0035] 图2A和2B显示示例性的襻 (haptic) 响应于示例性力的变形。

[0036] 图3显示固化过程。

[0037] 图4显示预聚物的合成。

[0038] 图5A和5B显示示例性的亲水性材料。

[0039] 图6A和6B显示交联聚合物的形成和示例性的粘合剂设计。

具体实施方式

[0040] 本公开一般地涉及人工晶状体,任选地可调节人工晶状体,及示例性的材料和其影响人工晶状体的所需特性的性质。本文的人工晶状体只是可包括本文的任何材料的人工晶状体的实例,且本公开不是以任何方式限制于本文的示例性人工晶状体。

[0041] 在一些实施方式中,人工晶状体是适应于定位在原始晶状体已经被移除的原囊袋 (native capsular bag) 内的可调节人工晶状体。在一些实施方式中,外周非视觉部分 (即,非特别地适应于聚焦光到视网膜上的部分) 可以适应于对由于睫状肌舒张和收缩导致的囊袋再成形作出反应。反应是外周部分的变形,其引起布置在非视觉部分和视觉部分内的流体在外周部分和视觉部分之间移动以改变人工晶状体的光学参数 (例如,焦度)。这些实施方式仅是包括本文的任何材料或使用本文的任何方法制造的人工晶状体 (任选地可调节人工晶状体) 的实例。

[0042] 图1A是说明包括视觉部分12和外周部分的仅示例性可调节人工晶状体10的顶视图,在该实施方式中外周部分包括与视觉部分12偶联并从视觉部分12外周延伸的第一和第二襻14。视觉部分12适应于折射进入眼睛中的光到视网膜上。襻14配置为接合囊袋并适应

于响应睫状肌相关的囊袋再成形而变形。图1B是人工晶状体10的透视图,其显示了视觉部分12和与视觉部分12偶联的襻14。

[0043] 襻与视觉部分流体连通。各襻具有与视觉部分中的视觉室流体连通的流体室。襻由可变形材料形成且适应于接合囊袋和响应于睫状肌相关的囊袋再成形而变形。在襻变形时,襻流体室的体积变化,导致布置在襻流体室和视觉流体室中的流体从襻流体室移动到视觉流体室中,或从视觉流体室移动到襻流体室中。当襻流体室的体积降低时,流体移动到视觉流体室中。当襻流体室的体积增加时,流体从视觉流体室移动到襻流体室中。流入和流出视觉流体室的流体流改变视觉部分的构型和人工晶状体的焦距。

[0044] 图1C是通过图1A中显示的A-A截面的侧面剖视图。视觉部分12包括固定于可变形后部构件20的可变形前部构件18。各襻14包括与视觉部分12中的视觉流体室24流体连通的流体室22。图1C的剖视图中仅显示(虽然是遮蔽的)图中左侧的襻14与视觉部分(option portion)12之间的偶联。图中左侧的襻流体室22显示为通过两个孔洞26(其在后部构件20中形成)与视觉流体室24流体连通。图1C右侧的襻14通过也是在后部构件中与所显示的孔洞基本上成180度形成的两个另外的孔洞(未显示)与视觉室24流体连通。

[0045] 图1D是后部构件20的顶视图(前部构件18和襻14未显示)。后部构件20包括其中形成有通道32的拱壁部分29。通道32提供视觉部分12和襻14之间的流体连通。孔洞26布置在通道32的一端处。因此视觉流体室24经由两个流体通道与单个襻流体室连通。拱壁部分29的构造和尺寸形成为布置在襻14中形成的开口内,该开口限定襻流体室的一端,如下文所述。各拱壁部分29包括形成在其中的两个通道。第一拱壁中的第一通道与第二拱壁中的第一通道对齐。第一拱壁中的第二通道与第二拱壁中的第二通道对齐。

[0046] 图1E是视觉部分12的通过截面A-A的侧面组装图,其包括前部构件18和后部构件20(为清楚起见没有示出襻)。通过后部构件20中包括流体通道32,后部构件20需要具有可以通过其形成通道32的足够结构。拱壁部分29提供其中可以形成通道32的该结构。在其最外周部分处,后部构件20在前后方向上高于前部构件18。在替代实施方式中,通道可以形成在前部构件18中而不是在后部构件20中。前部构件将包括拱壁部分29或其他类似结构以提供其中可以形成通道的结构。在这些替代实施方式中,后部构件可与前部构件18相似地形成。

[0047] 如图1E所示,后部构件20在外周表面28处固定至前部构件18,外周表面28围绕后部构件20的外周缘延伸并且是平坦表面。可使用已知的生物相容粘合剂或如本文中别处描述的粘合剂,及使用已知方法或本文中粘附第一和第二组分的任何方法将构件18和20固定到一起。前部构件18和后部构件20也可以由一种材料形成以消除将两个构件固定在一起的需要。在一些实施方式中,将前部构件18和后部构件20彼此固定的区域的直径为约5.4mm至约6mm。

[0048] 襻(或其它类型的外周部分,如果是单独组件的话)可以使用本文中的任何粘合剂或本文中所述的粘附第一和第二组分到一起的任何方法粘附到视觉部分。

[0049] 图2A和2B显示可调节人工晶状体(其显示于图1A-1E中)仅在眼睛中的定位,及它可以如何响应于睫状肌运动。至少一部分人工晶状体的变形及其中的流体的反应性(其受到选择用于AIOL的材料影响)显示于图2A和2B中。弹性囊袋“CB”与小带“Z”相连,小带与睫状肌“CM”相连。当睫状肌松弛时,如图2A所示,小带被拉伸。由于在囊袋与小带之间的大致

赤道的连接位置,这一拉伸由于径向向外的力“R”而沿大体径向向外的方向牵拉囊袋。小带的拉伸引起囊袋的总体伸长和变薄。当原始晶状体仍存在于囊袋中时,原始晶状体变得更扁平(在前-后方向上)并且在径向方向上变得更高,这赋予晶状体较低焦度。如图2A示出的睫状肌的松弛提供了远距视觉。然而当睫状肌收缩时(如在眼睛试图聚焦在近处物体上时发生的),肌肉的径向内部部分径向向内运动,使得小带松弛。这由图2B示出。小带的松弛允许囊袋朝总体更弯曲的构型运动,其中与非调节的构型相比,前表面具有更大的曲率,从而提供更高的焦度并允许眼睛聚焦在近处物体上。这总体上称为“调节”,并且晶状体被称为处于“调节的”构型中。

[0050] 径向外部部分42是仅示例性的襻直接与囊袋的部分接合的部分,囊袋的该部分与小带相连。襻的外部部分42适应于响应囊袋再成形力“R”,该力在小带松弛和拉伸时总体径向施加。这允许襻响应于睫状肌相关的力(即,囊收缩和松弛)变形,使得流体响应于睫状肌的舒张和收缩在襻与视觉部分之间流动。这在图2B中示出。当睫状肌收缩时(图2B),弹性囊袋的外周区域再成形并对襻14的径向外部部分42施加径向向内的力“R”。径向外部部分42适应于响应这一囊袋再成形而变形。该变形减小了流体通道22的体积,其迫使流体从襻室22进入视觉室24中。这增加了视觉室42中的流体压力。流体压力的增加使得挠性前部构件18和挠性后部构件20变形,从而增加曲率并因此增大人工晶状体的焦度。

[0051] 本文的可调节人工晶状体也可以适应于定位在原囊袋的外侧。例如,在原始晶状体被移除后或者当原始晶状体仍然在囊袋中时,可调节人工晶状体可适应于定位在囊袋前方或前部,其中晶状体的外周部分适应于直接响应于睫状肌,而不是依靠囊袋再成形。

[0052] 本文描述的人工晶状体(如图1A-1E中所述的可调节人工晶状体)可以具有作为聚合物的一种或多种组分。例如,在图1A-1E的实施例中,前部和后部组分可以是聚合物材料。外周部分(例如,襻)也可以是聚合物。

[0053] 聚合物材料具有提高的抗流体扩散性、相对高的折射率,并且适应于在植入人体的过程中变形后恢复原始构型。虽然该聚合物材料可以在非常广泛的应用中使用,但是聚合物在本文中被描述用于眼科装置如人工晶状体(“IOL”)中。虽然聚合物的一种用途为用于流体驱动型可调节IOL,但是该聚合物可以用于非调节或非流体驱动型IOL中。除IOL外,本发明的聚合物组合物还可用于其它的眼科装置中,例如,但不限于隐形眼镜、人工角膜、囊袋延伸环、角膜镶嵌物、角膜环或其它眼科装置。示例性的可选用途是在乳房植入物领域中,使得聚合物可被用作外壳样材料以防止内部材料的泄露。

[0054] 本文所述的聚合组合物可用于IOL中,例如如提交于2002年12月12日的美国专利申请No.60/433,046、提交于2003年12月12日的美国专利申请No.10/734,514、提交于2004年10月22日的美国专利申请No.10/971,598、提交于2005年7月1日的美国专利申请No.11/173,961、提交于2005年10月17日的美国专利申请No.11/252,916、提交于2006年12月19日的美国专利申请No.11/642,388和提交于2006年12月27日的美国专利申请No.11/646,913中所描述的任何流体驱动型IOL,上述专利申请的公开内容全部在此引入作为参考。但是,该组合物还可用于非流体驱动型IOL或非调节IOL。

[0055] 植入眼睛内的装置变成暴露于眼内的流体。眼内的流体可随着时间通过该装置扩散,并对装置的物理特性产生无意的和/或不希望的影响。例如,植入眼内的聚合物IOL可能发生眼内流体扩散到IOL的聚合物材料中的问题。已经尝试使用屏障层涂覆眼科装置来防

止这样的扩散,但是这些程序可能是昂贵且费时的。此外,如果眼科装置在包含流体的装置内含有腔室或通道的话,则存在着流体可能从其流体室扩散出来并进入聚合物材料中的风险。这导致IOL可以利用的流体的量减少,以及可能改变聚合物材料的物理特性。因此,本文所述的本发明的本体聚合物可以用于眼科装置中以对抗流体扩散到该装置中或该装置外的扩散。

[0056] 对于必须通过巩膜中的切口植入的可植入装置,通常希望的是巩膜中的切口尽可能的小,同时仍能够使装置变形而不会使其损坏。该装置还必须能够在植入后恢复其原始构型。本文所述的本发明聚合物因此可用于眼科装置中(该眼科装置需要变形以通过切口递送),而一旦植入眼睛内仍返回其初始构型。

[0057] 类似地,可能希望的是增加眼科装置的折射率(“RI”)来提高其折射能力。本体聚合物的RI的提高可以允许装置更薄,而仍能保持所需的能力。这还可以对装置提供较小的递送轮廓以减小植入过程中眼中切口的大小。

[0058] 本文所述聚合物的改善的性质包括,但不限于弹性模量、折射率、抗流体扩散性、组合物的反应性、机械强度、刚性、湿润性和光学透明度。这些性质不一定是互斥的,且该列表也不意图是穷尽的。

[0059] 本公开的一些实施方式包括用于眼科装置的聚合物材料。该聚合物包含第一组分、第二组分以及第三组分或更多的组分。在优选的实施方式中,该组合物包含丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸三氟乙基酯、丙烯酸苯基乙基酯和交联剂如乙二醇二甲基丙烯酸酯。这些单体不意图是限制性的,而是通过举例提供。

[0060] 为了实现上述聚合物所需的性质,考虑的是特定的单体或其它组分可以选择以实现特定的性质,或者特定的单体和它的组分可以结合地选择以实现特定的性质。

[0061] 例如,丙烯酸丁酯(一种橡胶材料)通常增强聚合物材料的反应性。丙烯酸丁酯的替代物包括丙烯酸烷基酯和具有适当的反应性性质的其它单体。可以显示反应特性的丙烯酸丁酯的替代物包括,但不限于丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸正己酯、甲基丙烯酸正辛酯、甲基丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸正己酯、甲基丙烯酸正辛酯、丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸2,2-二甲基丙酯、甲基丙烯酸2,2-二甲基丙酯、丙烯酸三甲基环己酯、甲基丙烯酸三甲基环己酯、丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、丙烯酸异戊酯、甲基丙烯酸异戊酯及其混合物。此外,丙烯酸丁酯的替代物可以包括支链烷基酯,例如丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸2,2-二甲基丙酯、甲基丙烯酸2,2-二甲基丙酯、丙烯酸三甲基环己酯、甲基丙烯酸三甲基环己酯、丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、丙烯酸异戊酯、甲基丙烯酸异戊酯及其混合物。

[0062] 在一些实施方式中,丙烯酸丁酯以大约10%至大约80%(体积)的范围存在,且在一些实施方式中,以大约20%至大约70%(体积)的范围存在。在优选实施方式中,丙烯酸丁酯以大约35%至大约65%(体积)的范围存在,且在更优选的实施方式中,大约45%至大约65%(体积)。除非特别指出另外的情况,否则本文中所述的所有百分比均认为是“体积百分比”。

[0063] 在一些实施方式中,聚合物的弹性模量的范围为大约0.1MPa至大约0.6MPa。在一些实施方式中,模量为大约0.1MPa至大约0.3MPa。

[0064] 可以向聚合材料中添加甲基丙烯酸三氟乙基酯或适当的替代物以提高本文所述

的聚合物的抗流体扩散性。通常,使用具有多个氟原子的单体将增强聚合物的抗流体扩散性。

[0065] 尽管三氟乙基的乙基基团可以潜在地结合多达5个氟原子,但是大量的氟原子可以降低聚合物的折射率。因此在一些实施方式中,甲基丙烯酸三氟乙基酯将提供聚合物的抗扩散性和聚合物的折射率之间所需的平衡。

[0066] 氟碳单体可以增强聚合物的抗流体扩散性,且一些单体可用作甲基丙烯酸三氟乙基酯的替代物。甲基丙烯酸三氟乙基酯的替代物包括氟化丙烯酸酯和使该聚合物具有适当的抗扩散性能的其它单体。甲基丙烯酸三氟乙基酯的替代物包括,但不限于丙烯酸十七氟癸酯、甲基丙烯酸十七氟癸酯、丙烯酸六氟丁酯、甲基丙烯酸六氟丁酯、甲基丙烯酸四氟丙酯、丙烯酸八氟戊酯、甲基丙烯酸八氟戊酯、甲基丙烯酸十二氟庚酯(dodecafluoropheptyl methacrylate)、丙烯酸七氟丁酯、丙烯酸三氟乙酯、甲基丙烯酸六氟异丙酯、丙烯酸五氟苯酯和甲基丙烯酸五氟苯酯。

[0067] 在一些实施方式中,甲基丙烯酸三氟乙基酯以大约5%至大约70%的范围存在,且在一些实施方式中,其以大约10%至大约50%的范围存在。在优选的实施方式中,其以大约15%至大约30%的范围存在,且在更优选的实施方式中,其以大约18%至大约22%的范围存在。

[0068] 聚合物组合物中可以包含丙烯酸苯基乙基酯或适当的替代物以提高聚合物的折射率。苯基通常可以提高聚合物的折射率。丙烯酸苯基乙基酯的替代物包括丙烯酸苯基酯以及使该聚合物具有适当高的折射率的其它单体。

[0069] 可以用来提高聚合物的折射率的其它基团包括,但不限于苄基(苯甲酰基)、咪唑-9-基、三溴苄基、氯苄基和五溴苄基。可用作丙烯酸苯基乙基酯的替代物的示例性单体包括,但不限于丙烯酸三溴苄基酯、甲基丙烯酸2-(9H-咪唑-9-基)乙酯、3-氯苯乙烯、丙烯酸4-氯苄基酯、丙烯酸苄酯、甲基丙烯酸苄酯、苄基甲基丙烯酸酰胺、n-乙基-2-吡咯烷酮、n-乙基咪唑、丙烯酸五溴苄基酯和甲基丙烯酸五溴苄酯、甲基丙烯酸苯基乙酯、丙烯酸2-苄基丙酯或甲基丙烯酸2-苄基丙酯。

[0070] 在一些实施方式中,丙烯酸苯基乙基酯以大约5%至大约60%的范围存在,而在一些实施方式中,其以大约10%至大约50%的范围存在。在优选的实施方式中,其以大约20%至大约40%的范围存在,和在更优选的实施方式中,其以大约26%至大约34%的范围存在。

[0071] 在一些实施方式中,聚合物的折射率为大约1.44至大约1.52。在一些实施方式中,折射率为大约1.47至大约1.52。在一些实施方式中,折射率为大约1.47至大约1.5。

[0072] 在一些实施方式中,组合物还包含交联剂,如乙二醇二甲基丙烯酸酯。合适的交联剂的例子包括,但不限于三乙二醇、丁二醇、新戊二醇、乙二醇、己烷-1,6-二醇和硫代乙二醇的二丙烯酸酯和二甲基丙烯酸酯,三羟甲基丙烷三丙烯酸酯,N,N'-二羟基乙烯二丙烯酸酰胺,邻苯二甲酸二烯丙酯,氰尿酸三烯丙酯,二乙烯基苯;乙二醇二乙烯基醚,N,N'-亚甲基-双(甲基)丙烯酸酰胺,磺化二乙烯基苯,二乙烯基砜,乙二醇二丙烯酸酯,1,3-丁二醇二甲基丙烯酸酯,1,6-己二醇二丙烯酸酯,四乙二醇二甲基丙烯酸酯,三官能丙烯酸酯,三官能甲基丙烯酸酯,四官能丙烯酸酯,四官能甲基丙烯酸酯及其混合物。

[0073] 交联剂可以以低于大约10%、低于大约5%、低于大约2%或低于大约1%的量存在。交联剂可以使得聚合物在三维空间内变成互相交织的,从而提供相比非交联组合物具

有提高的弹性记忆或反应性的紧密的分子结构。

[0074] 在本发明的一些实施方式中,聚合物组合物还包含一种或多种紫外(UV)光吸收物质,如丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能化的苯并三唑或二苯甲酮,其量低于大约5%。在一些实施方式中,UV光吸收物质以大约0.05%至大约2%的范围存在。本发明中使用的合适的紫外光吸收剂包括,但不限于 β -(4-苯并三唑基-3-羟基苯氧基)乙基丙烯酸酯(β -(4-benzotriazolyl-3-hydroxyphenoxy)ethyl acrylate)、4-(2-丙烯酰氧基乙氧基)-2-羟基二苯甲酮、4-甲基丙烯酰氧基-2-羟基二苯甲酮、2-(2'-甲基丙烯酰氧基-5'-甲基苯基)苯并三唑、2-(2'-羟基-5'-甲基丙烯酰氧基乙基苯基)-2H-苯并三唑、2-[3'-叔丁基-2'-羟基-5'-(3"-甲基丙烯酰氧基丙基)苯基]-5-氯-苯并三唑、2-[3'-叔丁基-5'-(3"-二甲甲基乙烯基甲硅烷基丙氧基)-2'-羟基苯基]-5-m-乙氧基苯并三唑、2-(3'-烯丙基-2'-羟基-5'-甲基苯基)苯并三唑、2-[3'-叔丁基-2'-羟基-5-(3"-甲基丙烯酰氧基丙氧基)苯基]-5-氯-苯并三唑和2-[3'-叔丁基-2'-羟基-5'-(3"-甲基丙烯酰氧基丙氧基)苯基]-5-氯-苯并三唑。本领域技术人员理解可以选择UV光吸收剂的其它不同的化学作用。

[0075] 可以向本文所述的聚合物组合物中添加一种或多种合适的自由基热聚合引发剂。这样的引发剂的例子包括,但不限于有机过氧化物,例如过氧化乙酰、过氧化月桂酰、过氧化癸酰、过氧化硬脂酰、过氧化苯甲酰、过氧化新戊酸叔丁酯、过氧二碳酸酯等。这样的引发剂可以以总聚合物混合物的大约0.01%至大约1%的范围添加。

[0076] 可选的UV引发剂包括本领域已知的那些引发剂,例如但不限于苯偶姻甲醚、苯偶姻乙醚、Darocur[®] 1173、1164、2273、1116、2959、3331 (EM Industries) 及Irgacur[®] 651和184 (Ciba-Geigy, 巴塞尔, 瑞士)。

[0077] 通过在眼科装置的外表面上提供屏障层,本文所述的本发明聚合物的抗扩散性能可以进一步得到提高。此外,如果装置包含布置于该装置内的流体室(例如布置于流体驱动型可调节IOL中的流体室),该装置还可以在流体室的内表面上具有屏障层以增加防止扩散到流体室外的抗性。该屏障层可以为氟碳材料或聚合物的薄层,其例子包括六氟乙烷、六氟丙烯、六氟丙烷、八氟丙烷、聚四氟乙烯和1H, 1H, 2H-全氟-1-十二烯。通过多种制造工艺,可以将屏障层单独或组合地布置于或者共价键合到眼科装置的固体表面上。一种常见的制造工艺是等离子体沉积。

[0078] 通过等离子体沉积形成的层通常是非常薄的,例如大约20纳米至大约100纳米。由于氟碳聚合物的折射率通常低,因此厚度小于可见光波长的四分之一的屏障层是肉眼不可见的。

[0079] 如上所述,本文所述的本发明聚合物可用于其内(如在流体室中)设置有流体的IOL中。通常,流体的粘度与流体的扩散性质有关;低粘度流体可更容易地透过聚合物扩散。

[0080] 眼科装置可以包含硅氧烷油。通过选择具有窄分子量分布的硅氧烷油,特别是去除低分子量的硅氧烷油分子,可以降低通过聚合物扩散的硅氧烷油的量。一系列的洗提(stripping)过程通常用于去除硅氧烷油中的低分子量组分。通常,低分子量组分比高分子量组分扩散得更快。但是,高分子量组分造成粘度增加,这需要更大的力来驱动流体穿过IOL。因此,具有窄分子量分布的硅氧烷油是优选的。布置于眼科装置内的流体不限于硅氧烷油,且可以是例如盐水溶液。

[0081] 但是,在一些实施方式中,IOL组分是基本上折射率匹配的,使得调节过程中IOL的

表面之一的偏转明显造成焦度的任意变化。例如,本体聚合物与IOL内的任何流体是基本上折射率匹配的。本文中使用的该短语“基本上折射率匹配的”包括IOL组分之间的折射率的最小差异。例如,如果在制造IOL过程中使用粘合剂,这些粘合剂可能具有不同的折射率,但是当考虑可调节IOL的总体焦度变化时,这些差异是可忽略的。

[0082] 在一些实施方式中,聚合物的 T_g 为大约 -20°C ,并且可以拉伸到大约4倍的长度而不会断裂。

[0083] 视觉部分和襻部分可以由相同的聚合物组合物构成或可以由不同的组合物构成。视觉部分和襻部分的组成可以取决于每个组件中所需的性质。例如,襻部分中可能不必需获得高折射率,因为襻通常不作用于光的聚焦,且因此用于襻的聚合物可以不需要高折射率。类似地,例如,可能希望襻部分具有与静态的视觉部分不同的反应性性能。

[0084] 下述非限制性实施例阐述了本发明的某些方面。

[0085] 实施例1

[0086] 下述配方添加到一起并混合均匀:

[0087]

	量	%量
甲基丙烯酸三氟乙酯	4ml	19.6%
丙烯酸丁酯	10ml	49.0%
丙烯酸苯基乙基酯	6ml	29.4%
乙二醇二甲基丙烯酸酯	0.2ml	0.980%
Darocur 1173 (UV引发剂)	0.2ml	0.980%

[0088] 聚合物可以通过向模具中倒入配方并用UV或热固化来固化聚合物而制造。得到的聚合物在硅氧烷油中的溶胀分数(swell fraction)为0,折射率为1.477,和弹性模量为0.163MPa。

[0089] 实施例2

[0090] 可以添加下述配方到一起,混合均匀,并与实施例1中的配方相同地进行加工:

[0091]

	量	%量
甲基丙烯酸三氟乙基酯	4ml	19.5%
丙烯酸丁酯	12ml	58.5%
丙烯酸苯基乙基酯	4ml	19.5%
乙二醇二甲基丙烯酸酯	0.3ml	1.46%
Darocur 1173 (UV引发剂)	0.2ml	0.976%

[0092] 得到的聚合物的溶胀分数为0.019,折射率为1.473,和弹性模量为0.27MPa。

[0093] 尽管以上实施方式提供了示例性的聚合物配方,另外的示例性配方在下面提供,其具有比上述配方更高的折射率。提高折射率可能是提高人工晶状体的基础焦度所需要的。在一些实施方式中,人工晶状体的聚合物材料的折射率在大约1.48和大约1.53之间,任选在1.50和1.53之间。本体聚合物的折射率可以通过提高作为聚合物的重量百分比的丙烯酸苯基乙基酯浓度而提高。其它组分可以改性以补偿包含苯基的单体的提高的浓度。以下表1显示了用于眼科装置中的另外的示例性聚合物配方及其组分,其中折射率高于以上的

一些实施方式。前三个配方在532nm和35C下具有非常接近于1.5180 (其是1.50和1.53之间的RI的实例) 的折射率值。第四配方类似于以上提供的一些实例。表1中的所有四个配方包括BA、PEA和TFEMA。

[0094] 表1中的说明性配方的示例性的显著优势 (包括相对高的折射率) 是它们在暴露于通常用于一些流体驱动型可调节人工晶状体中的硅氧烷流体 (如通过引用并入本文中的那些) 时显示显著降低的溶胀倾向。数据支持降低的溶胀, 而降低的溶胀表现为显著改善的焦度稳定性及进行加速老化研究而没有在一些流体驱动型可调节人工晶状体中看到的溶胀诱导的焦度降低的潜在能力。

[0095] 表1

[0096]

配方	组分							
		BA	PEA	TFEMA	EGDMA	UV 阻断剂	Perkadox	总计
1	wt. %	6.60	67.12	25.05	1.00	0.10	0.13	100.00
2	wt. %	14.24	65.52	19.01	1.00	0.10	0.13	100.00
3	wt. %	12.05	65.71	21.02	1.00	0.10	0.13	100.00
4	wt. %	44.48	30.89	23.38	1.03	0.10	0.13	100.00

[0097] 表1中的配方1-3可以用于, 例如, 可调节人工晶状体 (“AIOL”) 的视觉部分中, 其中可调节人工晶状体是流体驱动的, 或者可以用于AIOL的外周部分中。

[0098] 本文中提供的具体单体仅仅是作为实例提供, 且本公开的范围不限于此。例如, 在一些实施方式中, BA的百分比在2和20%之间, 如3和17%之间。在一些实施方式中, PEA的百分比在50和80%之间, 如60和75%之间。在一些实施方式中, TFEMA的百分比在10和35%之间, 如15和30%之间。

[0099] 表3中的前三个配方也是包含以3%-20%的量存在的丙烯酸烷基酯、以10%-35%的量存在的氟化丙烯酸酯和以50%-80%的量存在的丙烯酸苯基酯的聚合物材料的实例。

[0100] 聚合物材料可以使用多个制造步骤来制造, 包括固化。图3显示固化三种单体 (即, BA、PEA和TFEMA)、UV阻断剂和交联剂如EGDMA的示例性方法, 从而得到包括该三种单体的固化的聚合物材料。任何聚合物材料可以以这一方式制造。

[0101] 图4显示替代的制造工艺, 其中预聚物首先用多种单体 (在这一实施例中, 它们与图3中相同, 但不是必需如此) 生成, 其中预聚物仍然不是交联的 (仍然没有完全固化), 如图4中所示。单体首先与包括羟基部分的单体组合, 其随后转化为可交联的甲基丙烯酸酯, 这允许可交联的聚合物完全固化。在一些实施方式中, 包括羟基部分的单体是甲基丙烯酸酯 (例如, 甲基丙烯酸羟基乙基酯 (“HEMA”)) 或丙烯酸酯 (例如, 丙烯酸羟基乙基酯 (“HEA”)、丙烯酸羟基丁基酯 (“HBA”))。在示例性的图4中, 使用HEMA。图6A显示用于从预聚物 (如图4中的预聚物) 形成可交联的聚合物的示例性方法, 其中羟基部分转化成甲基丙烯酸酯 (图6A中的右下), 其然后可交联以形成固化的聚合物材料, 这可以用于制备本文中任何示例性的IOL的任何组分。

[0102] 如关于对粘合剂的讨论 (其完全并入本公开的这一章节中) 更详细地描述的, 可交

联聚合物(如以上描述的那些)可以与亲水性活性稀释剂组合。亲水性单体(例如,HEMA、HBA)作为用于可交联聚合物的活性稀释剂的使用将在固化时用亲水性同聚物作为第二相在聚合物基质中给出互穿网络。长的同聚物“嵌段”可以提高无规共聚物中亲水性组分相对官能性的效能。在一些实施方式中,聚合物使用约25-35%(例如,30%)HEMA或HBA作为用于可交联聚合物的活性稀释剂生成。在一些示例性的制造方法中,在固化时不发生相分离,且固化的聚合物材料是透明的。这些基于可交联聚合物的配方非常适合于直接模压部件的高精度(非常低收缩)生产,如本文描述的或通过引用并入本文的任何可调节人工晶状体的攀和视觉部分。

[0103] 并入一种或多种亲水性单体(例如,HEMA、HBA)到聚合物材料中作为活性稀释剂的另外示例性的优势是其可以降低水诱导的雾度或闪光(即,在材料中的水泡)。

[0104] 图5A和5B显示示例性的亲水性材料的聚合,其中HEMA显示在图5A中和图5B显示HBA。

[0105] 粘合剂

[0106] 本公开的一个方面描述了可用于将第一和第二聚合物粘结在一起的粘合剂,任选地人工晶状体中的第一和第二聚合物。尽管本公开描述了用于眼科应用中的粘合剂和聚合物,但其不意图限制于此。本文所述的材料可以用于其它合适的应用中。上述示例性的聚合物材料(例如,实施例1、实施例2和表1)仅仅是用于粘结在一起的第一和第二组分的聚合物配方的实例。本文所述的粘合剂参照本文所述的聚合物描述,但本文的概念可应用于其它聚合物材料和其它粘合剂。本文提供的实例仅仅是示例性的且本公开不意图限制于本文的特定粘合剂或特定聚合物。

[0107] 在一些眼科装置的制造过程中,两个或更多个聚合物体部粘附或胶合在一起。粘结应当足够强以使得两个或更多个体部在使用过程中和在植入过程中保持粘附在一起。例如,粘结必须保持,即使装置需要在加载和/或递送到眼睛中的过程中重新配置或变形。另外,粘合剂的存在不应当导致装置的光学清晰度(如在粘结处或附近)降低到不可接受的水平。本文的粘合剂和聚合物组合改善或维持粘合剂/聚合物粘结的机械完整性,以及维持光学清晰度的可接受的水平。

[0108] 本公开的一个方面是具有与粘附在一起的第一和第二聚合物体部相同或基本上相同的材料或者具有基本上相似的性质的第一组分的粘合剂。或者,第一和第二体部可以具有不同的配方。如本文中使用的,粘合剂用于粘附“第一体部”到“第二体部”。

[0109] 在一些实施方式中,第一和第二体部首先固化,然后使用本文的粘合技术粘附在一起。

[0110] 在一些实施方式中,粘合剂包括第一和第二主组分及固化性(curative)添加剂(例如,光引发剂)。在包括示例性制造方法的完全示例性的实施方式中,第一主组分(例如,约50-75%)是具有与第一和第二体部相同或相似组成或者基本上相似的性质的可交联聚合物(“CLP”;以上关于可交联聚合物的讨论并入本公开的这一方面中)。因为CLP仍然是未交联的,它表现为可流动的、可溶解的热塑性材料,而不是热固性材料。CLP然后与第二主组分,一种活性丙烯酸单体稀释剂(如显示于图16中的ADMA,例如,约20-50%),复合,且其余组分是用于固化胶水的约2%光引发剂。在第一和第二体部之间的粘结线中,CLP太大/太庞大而不能够迁移到任一体部中,而活性丙烯酸单体稀释剂和光引发剂可以跨粘结线(bond

line) 迁移/扩散并进入两个固化的聚合物体部中。取决于时间、温度和粘结线厚度, 活性丙烯酸单体稀释剂和引发剂扩散到特定(可控的)程度并随后固化(例如, 通过UV光), 从而产生第一和第二体部中活性丙烯酸单体稀释剂(例如, ADMA) 的互穿网络, 以及现在交联的聚合物(其与第一和第二体部相同或相似, 或者具有相似的性质) 及渗透性活性丙烯酸单体稀释剂网络。如果扩散的程度使得活性丙烯酸单体稀释剂浓度跨粘结线和在粘结线内实质上相等, 则跨该区域的材料的性质将基本上相同。

[0111] 在一些实施方式中, 第一主组分(其任选地与第一和/或第二体部具有相同或相似的组成) 为粘合剂的约55%-约80% (如约55%-约75%)。在一些实施方式中, 第二主组分(活性丙烯酸单体稀释剂) 为粘合剂的约18%-约43% (如约23%-约43%)。

[0112] 本文的粘合剂提供一些机械优势。一般地, 粘结强度随时间更好, 这增加了装置的预期寿命。当使用基本上相同的材料或具有基本上相似的性质材料时, 材料的互穿网络在聚合物和粘合剂之间形成, 其中所得的粘结材料在整体上基本上相同。另外, 材料的机械和热性质也可以基本上相同。例如, 聚合物和粘合剂的弹性模量可以设计为相同或基本上相同。另外, 表面能可以基本上相同, 这可帮助保持环境水在粘结之外或防止它迁移到装置中和形成小水滴。

[0113] 另外, 当使用与第一体部材料相同或基本上相同的粘合剂的第一组分时, 有可能在制造过程中更好地控制交联, 这导致粘结固化时较少的收缩。收缩在单体固化时不可避免地发生(对于大多数丙烯酸单体, 通常约10%体积), 但CLP的交联在几乎没有收缩的情况下发生, 因为这可以被认为是基本上所有预固化材料的最终约1%的固化, 因此在粘合剂制剂中使用更多的CLP, 该制剂在固化时表现出更少的收缩。而且, 例如, ADMA扩散到丙烯酸粘附体中发生伴随的溶胀, 这可能抵消部分或所有的固化诱导的收缩。

[0114] 在本公开的一个方面中, 术语“基本上相同”意指包括具有近乎相同量的相同组分, 或相似组分, 或基本上相同的性质的组合物。在一些实施方式中, 术语基本上相同可以指包括相同组分且具有以其所比较的组合物重量或体积计在组分的1-50%内的各组分百分比的组合物。在其它实施方式中, 基本上相同可用于指具有基本上相同的物理性质(例如, 粘度、折射率、结构等)的组合物。

[0115] 另外, 在使用具有与聚合物体部材料相同或基本上相同的第一组分的粘合剂材料时具有光学优势。如上所述, 表面能可能基本上相同, 且基本上不存在疏水性位点。基本上相同的表面能阻止小水滴形成, 这防止光学清晰度降低。另外, 通过使用基本上相同的材料, 粘合剂和粘结的聚合物的折射率可以基本上相同。尽管粘合剂和聚合物之间的折射率差异可能不产生任何明显的光学扰动, 但生成具有基本上相同的折射率的材料可降低这类扰动的可能性。

[0116] 粘合剂的可交联聚合物不需要具有与作为粘结在一起的第一和/或第二聚合物体部的聚合物配方相同的配方(相同单体和相同百分比), 或甚至相同的单体。有利的是可交联聚合物配方具有与第一和/或第二聚合物体部(其如上所述)的配方相似的性质, 但在其它实施方式中可能非常不同。仅举例来说, 来自表中的配方#4已用作粘合剂配方中的可交联聚合物, 且已经用于粘附具有表1中的配方#1-#3任一个中所示配方的聚合物体部。在这一实施例中, 粘合剂可交联聚合物和用于第一和第二体部两者的聚合物配方包括相同的三种单体, 但以不同的百分比。这是基本上相同或具有基本上相似的性质实例。这一实施例

中的粘结强度是非常强的。在一些实施方式中,粘合剂可交联聚合物和用于第一和第二体部的聚合物配方可以相同。

[0117] 包括粘结在一起的第一和第二组分的任何人工晶状体可以使用本文中的概念粘附在一起。

[0118] 在一些实施方式中,粘合剂按照以上图16中显示的形成可交联聚合物的方法形成。即,预聚物用于产生可交联聚合物,其在与活性稀释剂(例如,ADMA)混合时可与第一和第二体部一起固化以形成可交联聚合物。

[0119] 本文的公开还描述了可用于人工晶状体中的示例性流体。在一些实施方式中,流体是硅氧烷油,且在一些实施方式中,人工晶状体是可调节人工晶状体。

[0120] 眼科装置可以包含一种或多种硅氧烷油。硅氧烷油可以用于利用流体运动实现IOL的光焦度变化的可调节人工晶状体中。硅氧烷油也可以用于非调节人工晶状体中。当硅氧烷油用于具有本体材料如聚合物材料的可调节IOL中时,一些油组分可以进入本体材料中,引起本体材料溶胀。所选择的一种或多种硅氧烷油因此避免本体聚合物的不希望溶胀。可以用于IOL的本体材料的示例性聚合物材料可以在本文中发现。

[0121] 通过聚合物扩散的硅氧烷油的量可以通过选择具有窄分子量分布的硅氧烷油,特别地除去低分子量硅氧烷油分子来降低。一系列的洗提过程可用于除去硅氧烷油中的低分子量组分。一般地,低分子量组分比高分子量组分更快地扩散。但是,较高分子量组分造成粘度的提高,这需要更大的力来驱动整个IOL中的流体。因此,具有窄分子量分布的硅氧烷油是优选的。布置在眼科装置内的流体不限于硅氧烷油且可以是,例如,盐水溶液。

[0122] 有助于确保充分的反应和避免不希望的溶胀的硅氧烷油的一种特性是IOL中使用的硅氧烷油的多分散性指数(“PDI”)。PDI一般是给定样品中分子量分布的度量。相对低的PDI表明相对窄的分子量范围。本文所述的硅氧烷油具有低于约1.5的PDI,且更特别低于或等于约1.3。在其它情况中,硅氧烷油的PDI低于约1.2。

[0123] 有助于确保充分的反应和避免不希望的溶胀的硅氧烷油的第二特性是硅氧烷油的平均分子量。当高浓度的相对低分子量组分存在于硅氧烷油中时,更大量的低分子量组分进入IOL的本体材料中,引起本体材料的溶胀。为避免不希望的溶胀,相对低分子量组分的浓度应当最小化。通过降低相对低分子量组分的浓度和维持相对高分子量组分的高浓度,较少的低分子量组分进入本体聚合物材料中,从而减少本体材料中发生的溶胀的量。

[0124] 硅氧烷油的PDI和油的平均分子量是相关的-通过降低硅氧烷油的PDI而同时提供具有高浓度的相对高分子量组分和低浓度的低分子量组分的硅氧烷油,IOL的反应被维持(通过提供具有合适粘度的硅氧烷油)且避免不希望的溶胀。另外,提供具有低PDI和非常低的小分子量组分浓度的硅氧烷油意思是硅氧烷油具有恰好足够大以避免聚合物的溶胀的分子量。

[0125] 在一些实施方式中,提供具有约4500和约6500道尔顿之间的平均分子量或具有约5000和约6500道尔顿的平均分子量的硅氧烷油。具有这一范围内的分子量的硅氧烷油足够大以基本上避免本体聚合物材料的溶胀。使用较高分子量硅氧烷油的可选方式是优选的,其具有固有较少的小分子组分,因为构成它的几乎所有分子是大的。高分子量硅氧烷油可以具有相应高的粘度,这可以减少可调节IOL的反应时间。

[0126] 本文所述的硅氧烷油具有非常低的相对低分子量组分浓度。该非常低分子量组分

以小于约200ppm的各组分的量存在,且在一些实施方式中,小于约100ppm。在一些特定实施方式中,非常低分子量组分以小于约50ppm的量存在。

[0127] 相对低分子量组分包括小于或等于约1000道尔顿的那些组分。例如,在一些实施方式中,小于或等于约1000道尔顿的组分的浓度不大于约50ppm。

[0128] 在一个特定实施方式中,提供了其中按重量计不超过20%的总硅氧烷由低于约4000道尔顿的组分组成;按重量计不超过10%的总聚物流体由低于3000道尔顿的组分组成;和不超过50ppm的任何组分低于1000道尔顿的硅氧烷油。

[0129] 本文所述的估计分子量和多分散性是相对于聚苯乙烯分子量标准品。

[0130] 硅氧烷油通常需要以避免与周围本体IOL材料的不利相互作用如溶胀、雾翳、溶解或与一些IOL中的材料(例如,聚丙烯酸酯)反应的方式来设计。硅氧烷油在本体材料中的溶解性程度依赖于硅氧烷油的化学结构和分子量分布。影响这一相互作用的其它参数是本体材料的组成和性质,如同质性、化学结构、疏水性、模量和交联密度。

[0131] 硅氧烷油的粘度通常也需要被限定和最小化,因为在其中流体驱动型可调节IOL动态操作的实施方式中,IOL必须具有适宜的反应时间。在一些实施方式中,硅氧烷油的粘度不超过2400cP。

[0132] 在一些实施方式中,硅氧烷油由包含两个二甲基硅氧烷单元对一个二苯基硅氧烷单元的比率的环三硅氧烷制成。在一些实施方式中,油是至少95%(例如,100%)的包含两个二甲基硅氧烷单元对一个二苯基硅氧烷单元的比率的单一环三硅氧烷。

[0133] 在一些实施方式中,油是具有约20%二苯基硅氧烷和约80%二甲基硅氧烷的二苯基硅氧烷和二甲基硅氧烷共聚物。

[0134] 在一些实施方式中,硅氧烷油可以是二苯基硅氧烷的单一组分(例如,大约100%)。在其它实施方式中,二苯基硅氧烷的百分比是大约95%或更高。在这些实施方式中,硅氧烷油的折射率为约1.5180,其是1.50和1.53之间的实例。在一些实施方式中,为大约100%二苯基硅氧烷的硅氧烷油可以用于具有的如上表中的#1-#3的配方的可调节人工晶状体。在这些实施方式中,流体和聚合物与约1.518折射率匹配。

[0135] 在一些实施方式中,二苯基硅氧烷聚合物化合物具有大约4500和大约6500道尔顿之间的平均分子量。

[0136] 在一些IOL中,可能希望的是避免产生IOL的本体材料和IOL内的硅氧烷油之间的光学界面。这可以通过将硅氧烷油与IOL的本体材料(其一些实施方式中是聚合物材料)折射率匹配来完成。如本文中使用的“折射率匹配”是指最小化第一和第二介质之间的光学界面。例如,折射率匹配的硅氧烷油和聚合物材料是指试图消除其间的光学界面,且“基本上相同”是指意图尽可能接近的折射率(尽管它们可能略微不同)以最小化折射率的差异。

[0137] 在其中硅氧烷油与本体聚合物材料折射率匹配的一些实施方式中,硅氧烷油的折射率在约1.47和约1.55之间,且在一些实施方式中,在约1.50和约1.53之间。

[0138] 在一些实施方式中,硅氧烷油必须能够通过约0.7微米滤器过滤。在一些实施方式中,挥发物百分比小于约0.2%。在一些实施方式中,硅氧烷油在35℃下400nm-750nm的可见光范围内具有小于或等于约0.035折射率单位的色散。在一些实施方式中,硅氧烷油组分彼此完全混溶而没有相分离的迹象(即,混沌或混悬)。在一些实施方式中,硅氧烷油对于约1cm厚的流体样品在400nm-1100nm的范围内具有大于85%的透光率。

[0139] 另外,硅氧烷油应当是透明的,无色的,具有小于约10ppm的重金属和其它不溶性无机污染物,且基本上不具有硅烷醇。

[0140] 硅氧烷油的合成

[0141] 分子量、多分散性和(在一些情况中)硅氧烷油的折射率可以通过其中硅氧烷油被合成和纯化的方式进行控制。油的粘度与油的分子量、油的多分散性和本体聚合物的结构相关,其全部受到聚合物的合成和纯化影响。但是,目标粘度不能够独立于硅氧烷油的目标分子量、多分散性、组成和结构随意地选择。称为“活性聚合反应”的一大类聚合物合成反应可以提供帮助满足硅氧烷油的一些设计要求所必要的控制度。

[0142] 术语“活性聚合”意味着不具有大量的链终止或链转移副反应的聚合反应。副反应的不存在允许活性聚合用于合成在另外情况下难以制备的多种材料。这类聚合反应可以用于制备具有以下多项的聚合物:1) 结构-包括线性、“星形”和“梳状”聚合物;2) 组成-同聚物、无规共聚物、嵌段共聚物和接枝共聚物;和3) 功能化聚合物-一个或两个末端功能性的聚合物和侧链功能性的聚合物。这类聚合反应可以用于制备通常具有窄分子量分布和多种分子量的聚合物。结果,活性聚合通常在需要具有特定结构和组成的聚合物时使用。例如,具有大分子量分布的聚合物可以被认为是大量化合物的混合物,且材料的性质是该分布的一些功能。但是,具有小分子量分布的聚合物(如可以由活性聚合得到的)可以认为是“较纯的”样品,具有更好限定的性质。

[0143] 阴离子和阳离子活性聚合已经在本领域中描述。最近,可能已经开发了自由基活性聚合。在阴离子合成途径的实例中,环三硅氧烷的开环聚合中使用烷基锂化合物表现为是“活性”聚合,从而允许如上所述制备硅氧烷油所需的控制度。通过改变含苯基环三硅氧烷与仅含甲基的环三硅氧烷的比率(即,制备无规嵌段共聚物),硅氧烷油的折射率可以在单独的任一纯同聚物的折射率之间(即,纯的二苯基聚硅氧烷和纯的二甲基聚硅氧烷之间)变化。

[0144] 作为另一实例,硅氧烷油组合物的折射率可以通过改变四甲基-二苯基-环三硅氧烷与六甲基环三硅氧烷的比率而改变。改变这一比率可以提供约1.40和约1.54之间的不同折射率,包括约1.47和1.49之间的那些折射率。

[0145] 如上所述,活性聚合也提供能够制备目标分子量的聚合物产物的优势。这可以通过在聚合反应过程中改变单体-引发剂比率来完成,这一应用可应用于制备具有规定化学式量的硅氧烷油。

[0146] 窄分子量范围产物的特征也是可以在硅氧烷油的制备中实现的优势,因为在聚合反应中形成较少的低分子量寡聚物。所制备的低分子量材料的较小量使得随后用于将它们从较高分子量产物除去而进行的纯化量最小化。例如,当较少的低分子量寡聚物在聚合反应中形成时,使用超临界CO₂提取(如下所述)纯化合成的硅氧烷油时更容易提取低分子量物质,导致所需产物的更高产率。

[0147] 尽管聚合物的粘度不与其中制备聚合物的方式直接相关,但活性聚合也可以用于间接地改变产物聚合物的这一特征。活性聚合可以用于形成难以使用其它合成策略实现的聚合物结构。例如,可以制备“梳状”聚合物、“星形”聚合物和其它分支结构,即使具有与“线性”聚合物非常相似的化学组成,它们也可能由于那些结构所具有的不同物理几何形状而具有不同的物理性质(例如,粘度)。高度分支的硅氧烷油的制备可以产生粘度显著低于具

有相同分子量但具有线性结构的硅氧烷油的产物。

[0148] 硅氧烷油也可以使用其它合成策略如碱催化的环三硅氧烷的开环及二烷基二氯硅烷与水的缩合制备。这些合成策略也可以制备具有许多上述特性的硅氧烷油,但可能需要更多的纯化工作。

[0149] 硅氧烷油的纯化

[0150] 硅氧烷油可以以多种方式纯化。如上所述的聚合反应后获得的硅氧烷油可能包含具有不同分子量的硅氧烷油聚合物。低分子量硅氧烷油可引起本体聚合物材料的不希望的溶胀且应当最小化。刮膜蒸发(wiped film evaporation)可用于除去具有高沸点的低分子量化合物。但是,硅氧烷油产物可能在使用刮膜蒸发时由于过度加热而变色。

[0151] 超临界CO₂提取是可以用于基于分子量和基于化学亲和力选择性地除去硅氧烷油的级分的一种示例性纯化方法。用于纯化硅氧烷油以产生硅氧烷玻璃体视网膜填塞的超临界CO₂提取描述于U.S. 专利No. 7,276,619中,其整个公开内容通过引用并入本文中。这些油不用于IOL,特别地不用于流体驱动的可调节IOL。提取条件的压力、温度、速率及共洗脱溶剂如,例如,丙酮的使用可以改变以产生具有窄分子量分布(即,低PDI)的级分。混合物可以以使得从样品洗提非常低和非常高分子量级分而实现所需的分子量的方式分离。因为超临界提取条件可以改变以基于化学亲和力实现分离,这一纯化方法也可以用于获得所需的折射率。超临界CO₂提取因此可以用于产生具有例如,与待用于人工晶状体中(例如,在流体驱动型可调节人工晶状体中)的本体聚合物基本上相同的折射率的硅氧烷油。

[0152] 表2-4提供来自样品硅氧烷油的示例性超临界CO₂提取的数据。

[0153] 表2

[0154]

硅氧烷油样品	85C下的时间 (Hr)	%重量变化
1	404	43.15
2	404	24.48
3	404	11.11
4	404	6.15
6	404	1.67
7	404	13.25

[0155] 表3

[0156]

硅氧烷油样品	平均RI
1	1.477792
2	1.48604
3	1.487633
4	1.49067
5	1.494362
6	1.498737
7	1.492858

[0157] 表4

[0158]

硅氧烷油样品	25.0C下的粘度 (cP)	stdev
1	38.40	1.20
2	87.12	1.37
3	175.68	2.01

[0159] 类似地,制备规模的尺寸排阻色谱是分级分离聚合物样品成分分子量组分的可选方法。硅氧烷油的分级沉淀也可用于分离产物聚合物的组分。

[0160] 除去随时间(例如,在储存过程中)溶于本体IOL材料中的硅氧烷油组分也可以通过暴露硅氧烷油于大量的IOL材料或选择用于该目的其它材料来完成。在用适宜材料储存时,溶解到本体IOL聚合物材料中的硅氧烷油的组分可以通过调节硅氧烷油与聚合物吸附剂的比率而除去,使得足够低水平的那些材料保留在油中。

[0161] 本文中分级的油的重要方面是使用其它已知聚合方法不能够实现的非常低的多分散性(“PDI”) (例如,低于1.5,低于1.3,或甚至低于1.2)。实现所需的性质(之前未达到的)的一种方式是在合成后对油分级分离以消除非常低分子量部分(以及潜在地非常高分子量部分)。非常低的PDI提供了将材料性质与性能特性匹配的优势;特别地高分子量(因此低溶胀&焦度稳定性)和低粘度(因此对于调节和失调的快速反应时间)。本文中包括共混的高和低折射率油组分(如以下表5和6中)(例如,共混的二甲基硅氧烷vs.二苯基硅氧烷)的一些实施方式的另外的益处是,虽然分级的油具有较高分子量,共混的折射率匹配系统(与晶状体的聚合物材料折射率匹配)实际上没有因为共混比率的变化以及随着组分(例如,油组分是二甲基硅氧烷和二苯基硅氧烷)的含量变化的固有粘度变化而大幅提高粘度。

[0162] 表6和7显示示例性的硅氧烷油的分别未分级和分级的(高RI和低RI的)共混物的实例。表5和6中的示例性共混油具有低于1000cPs的粘度及1.47和1.50之间的共混折射率。

[0163] 表5:

[0164]

	Mn	Mw	PDI	RI	Visc (cPs)	Wt Fract	Calc. Visc.共混物	Calc. RI 共混物	Mn	Mw	PDI
M2, 高 RI, R02914	7383	8842	1.20	1.4876	820	0.707	664	1.4832	6490	7766	1.20
M2, 低 RI, R02913	6534	7902	1.21	1.4726	409	0.293					

[0165] 表6:

[0166]

	Mn	Mw	PDI	RI	Visc (cPs)	Wt Fract	Calc. Visc.共 混物	Calc. RI 共混 物	Mn	Mw	PDI
M2, Fract, 高 RI, GA15558	8814	9902	1.12	1.4914	1193	0.506	785	1.4832	8817	9917	1.12
M2, Fract, 低 RI, GA15564	7759	8857	1.14	1.4748	524	0.494					

[0167] 产生具有非常低PDI的油的一种示例性的方式是通过利用稳健、可靠、可再现、可放大、高精度等的分级方法。该分级方法可允许产生(以另外方式达不到的)硅氧烷流体与晶状体丙烯酸材料的性质匹配,由此最小化溶胀诱导的焦度变化而同时保持所需的低粘度流体(其允许可接受的快速反应时间),这两者如本文中所述。

[0168] 示例性的方法是热异丙醇/水分级。仅使用的试剂是异丙醇和水,其可从油蒸发掉。

[0169] 在示例性的实施方式中,油包括共混的二甲基硅氧烷和二苯基硅氧烷,其实例在本文中描述,如在表中。在一些实施方式中,油包含二甲基硅氧烷和二苯基硅氧烷的共聚物,且在一些实施方式中,两者的比率可以在1:1-3:1之间变化。

[0170] 表7列出了示例性的硅氧烷油,包括平均分子量、多分散性和预期的扩散。这些实施例的多分散性全部低于1.3,这是低于1.5的实例。

[0171] 表7:

[0172]

名称	M _n	M _w	PDI	<4K (%)	<3K (%)
1:30 沉淀	9120	10375	1.14	1	0.4
1:15 沉淀	7836	8895	1.14	3	0.5
高 MW(低分散)油	8925	10310	1.16	3	0.5
分级起始油	6951	8502	1.22	7	3
M2	6791	8094	1.19	8	3

[0173]

1:30 上清液	6044	7125	1.18	12	5
1:15 上清液	4924	5944	1.21	24	9

[0174] 表8列出了示例性的硅氧烷油,包括平均分子量、多分散性和功率的变化。这些实施例的多分散性全部低于1.3,这是低于1.5的实例。

[0175] 表8:

[0176]

样品ID	<u>Mn</u> Avg	<u>Mw</u> Avg	<u>PDI</u> Avg
#13	6497	7816	1.20
R01457	6659	7899	1.19
R01108	6797	8003	1.18
R01349	6827	8030	1.18
R01096	6796	8099	1.19
R01456	6971	8220	1.18
R00934	7076	8362	1.18
#12	7251	8457	1.17
#11	8917	10309	1.16
分级的	9120	10375	1.14

[0177] 在一些实施方式中,油的平均分子量为约4500Da-约6500Da,且在一些实施方式中,在5000Da和6000Da之间,如约5200Da和5800Da之间。在一些实施方式中,粘度小于2400cPs。

[0178] 尽管在本文中主要描述在可调节IOL中使用的硅氧烷油,但有可能在非调节IOL中使用任何硅氧烷油。例如,非调节IOL可以具有围绕硅氧烷油核心的相对刚性的外聚合物壳。本体聚合物材料溶胀仍需要被考虑,且因此制造本文所述的理想硅氧烷油的方法可以使用。

[0179] 在一些实施方式中,在U.S.公开No.2013/0131794中,可调节人工晶状体包括视觉部分,其包括限定视觉流体室的前晶状体构件和后晶状体构件。尽管在一些实施方式中,流体可以与前部和后部构件的材料基本上折射率匹配(实质上产生如单一晶状体一样性能的视觉部分),在一些实施方式中,流体具有与前晶状体构件和后晶状体构件之一或两者不同的折射率。通过在视觉室中具有折射率不同的流体,可以在视觉部分内产生两个额外的光学界面(前晶状体构件/流体界面,和流体/后晶状体构件界面)。通过具有额外的光学界面,有可能在整个调节过程中提供对于IOL的焦度的更多控制。

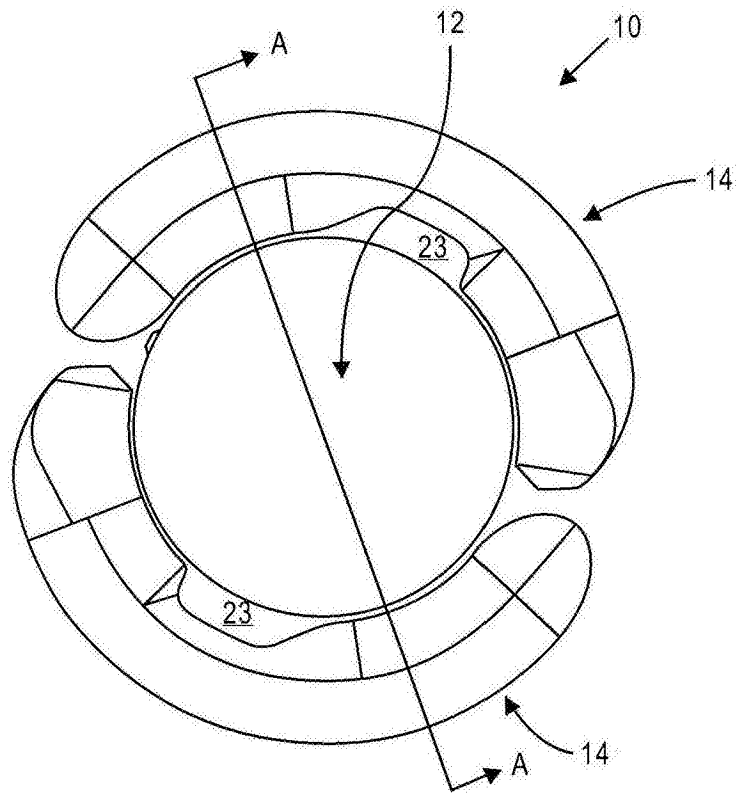


图1A

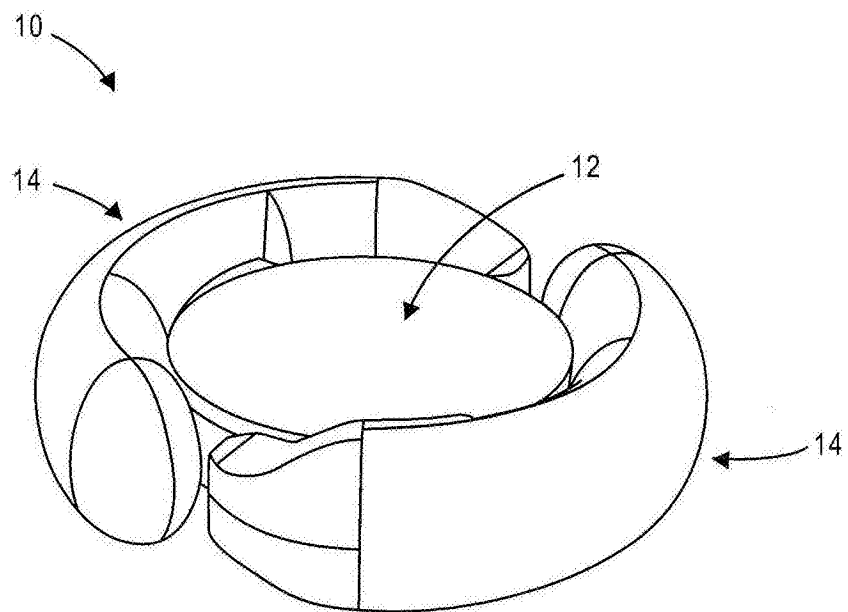


图1B

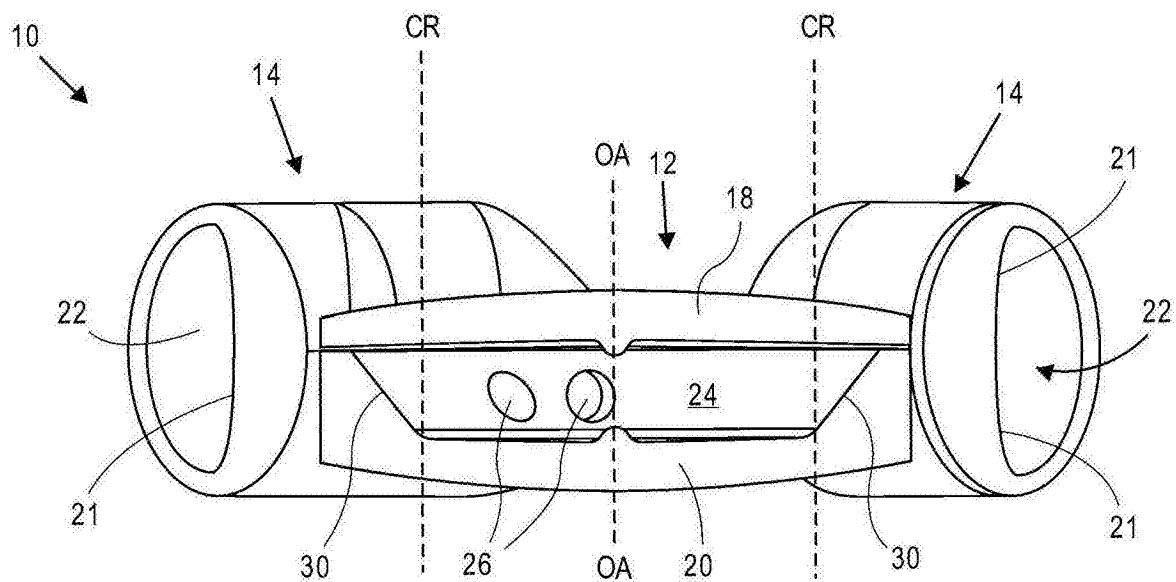


图1C

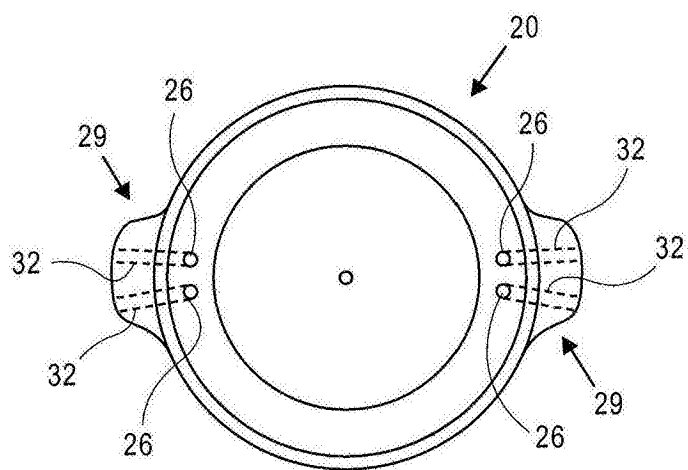


图1D

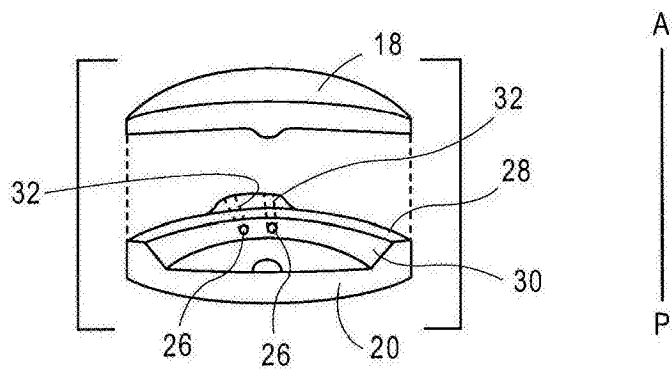


图1E

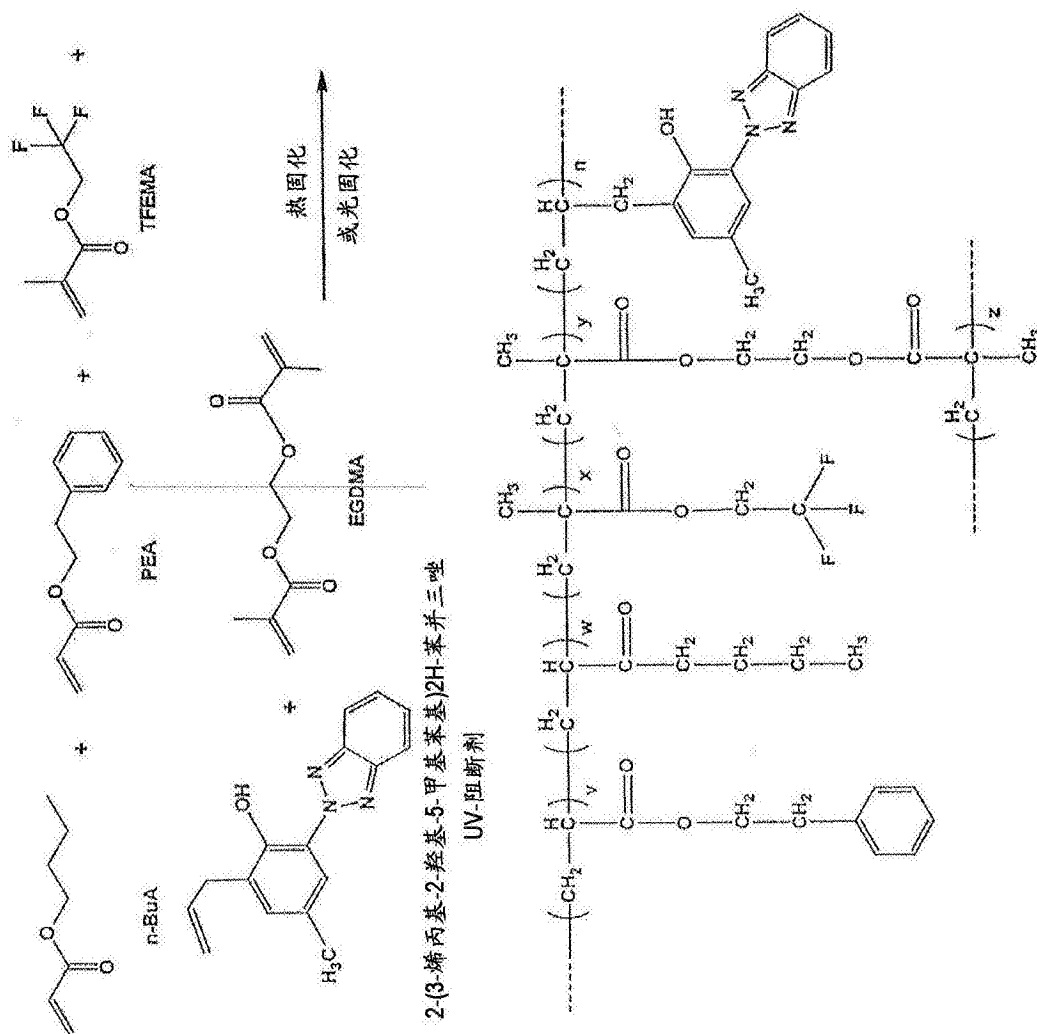


图3

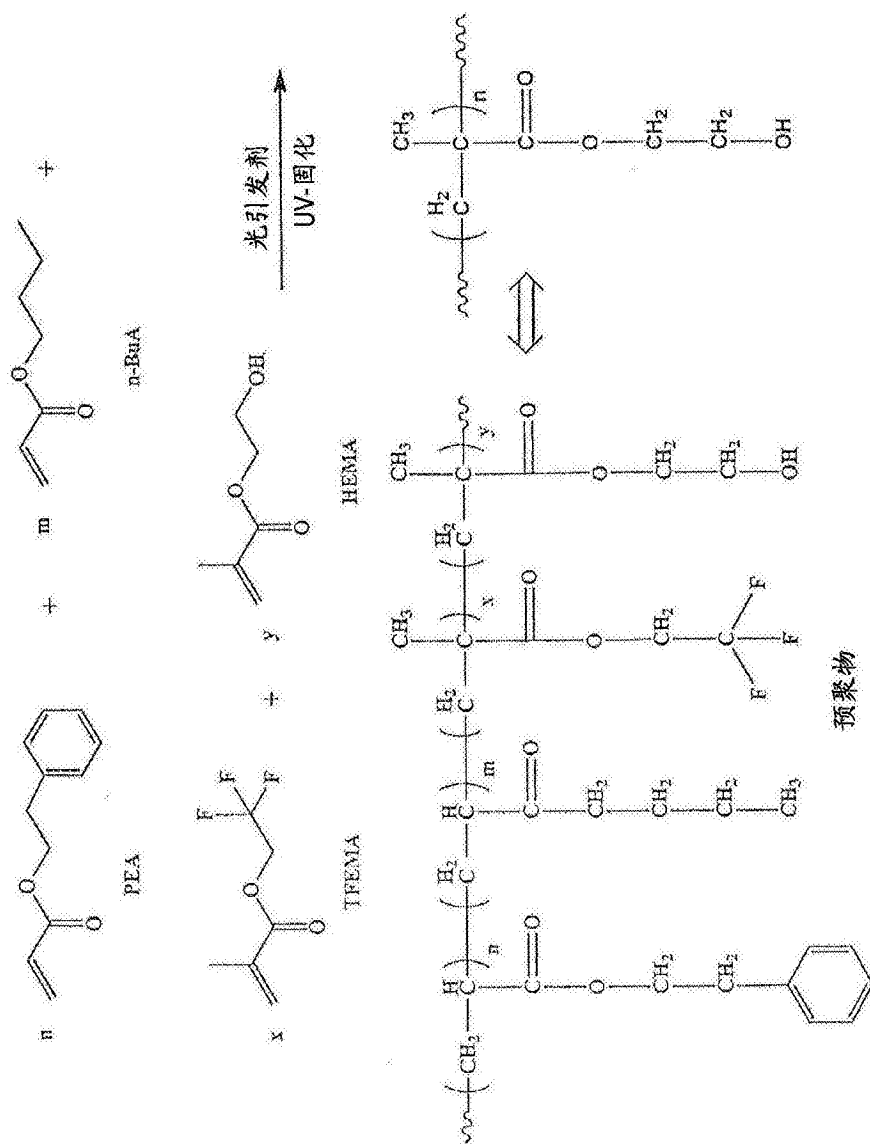


图4

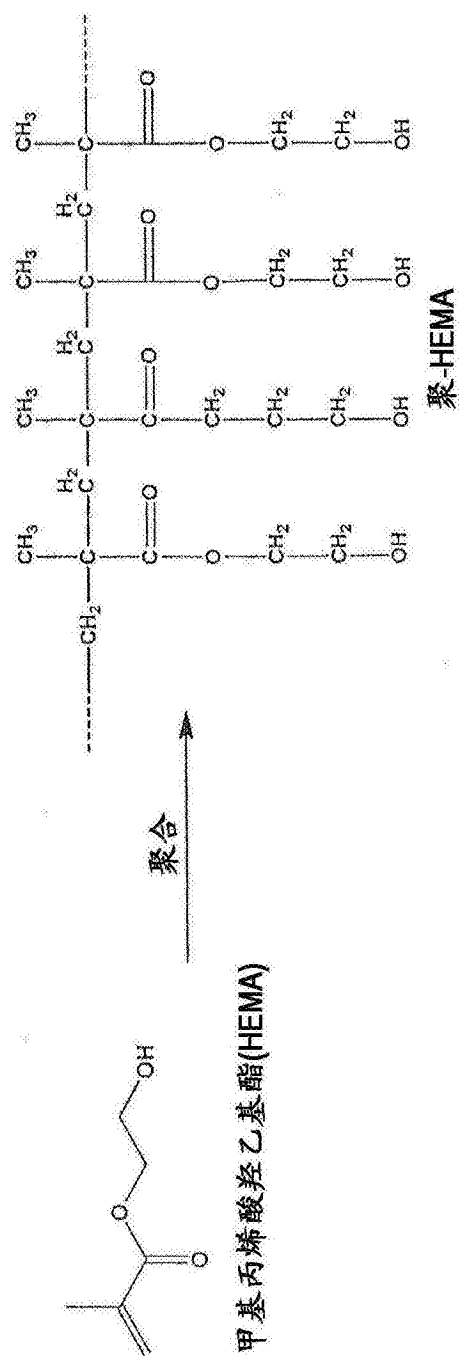


图5A

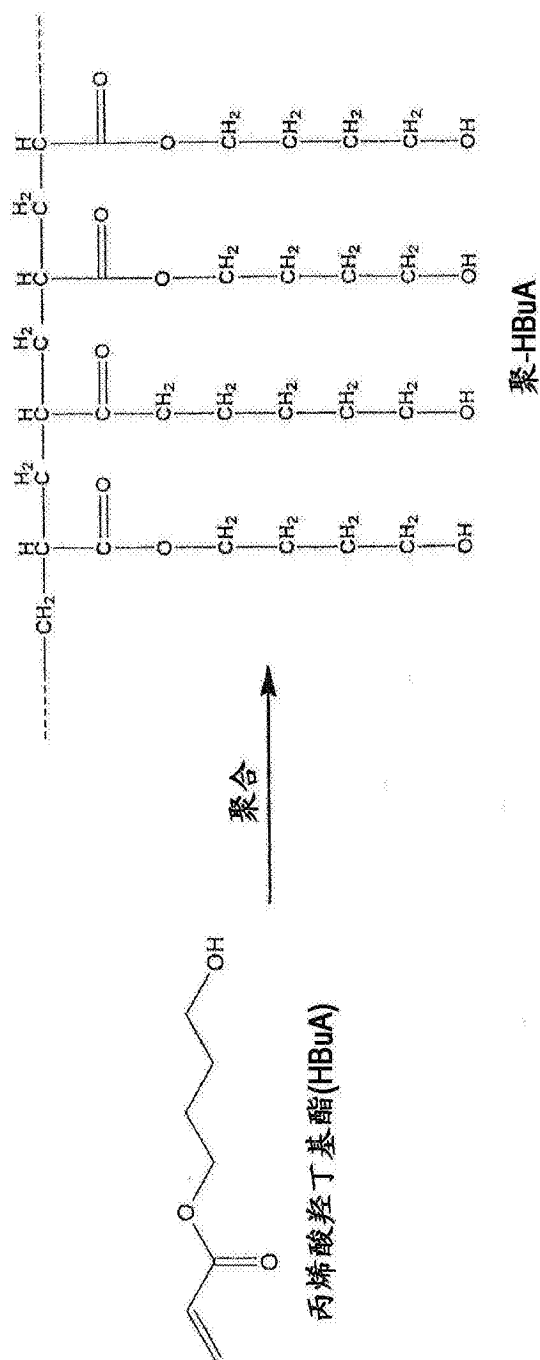


图5B

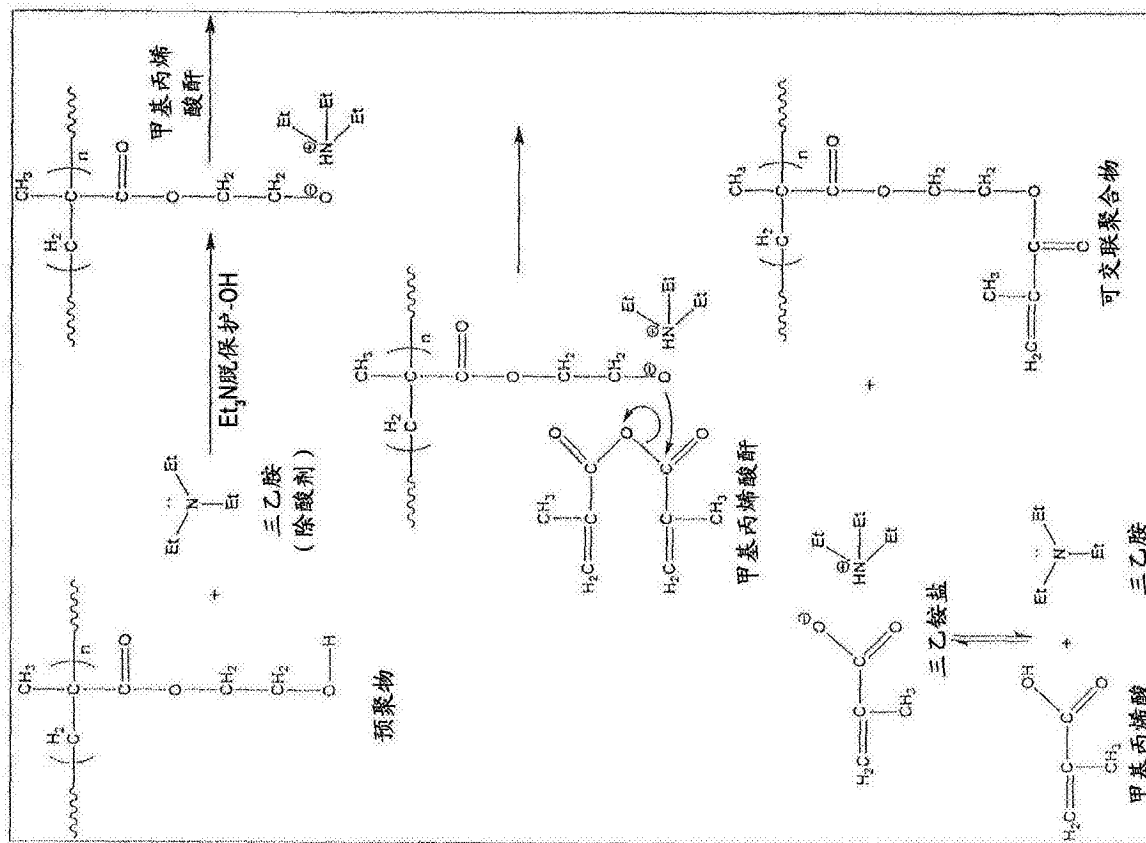


图6A

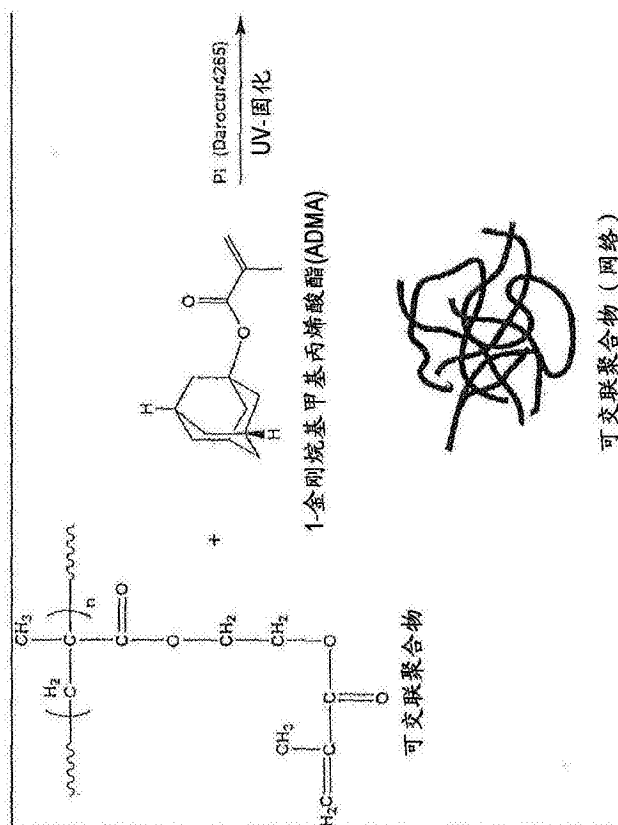


图6B