



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 871**

51 Int. Cl.:
C08G 81/02 (2006.01)
C08F 8/14 (2006.01)
C08F 230/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08770469 .8**
96 Fecha de presentación : **09.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2162474**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2010**

54 Título: **Nuevos prepolímeros superficialmente activos tanto con grupos que contienen flúor como grupos hidrófilos.**

30 Prioridad: **03.07.2007 US 772939**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2011

73 Titular/es: **BAUSCH & LOMB INCORPORATED**
One Bausch & Lomb Place
Rochester, New York 14604-2701, US

72 Inventor/es: **Lai, Yu-Chin**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 357 871 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos prepolímeros superficialmente activos tanto con grupos que contienen flúor como con grupos hidrófilos.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere, en general, a prepolímeros polimerizables con contenido fumárico y maleico, tanto con grupos fluoroéter como hidrófilos, así como a composiciones que comprenden los prepolímeros que se usan en la fabricación de dispositivos médicos. Más específicamente, la presente invención se refiere a lentes de contacto formadas a partir de uno o más prepolímeros que contienen fumárico o maleico fluorados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los dispositivos médicos tales como lentes oftálmicas hechas de materiales de silicona se han investigado durante numerosos años. Dichos materiales pueden subdividirse, en general, en dos clases principales, en concreto hidrogeles y no hidrogeles. Los no hidrogeles no absorben cantidades apreciables de agua, mientras que los hidrogeles pueden absorber y retener agua en un estado de equilibrio. Los hidrogeles generalmente tienen un contenido de agua entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 80 por ciento en peso. Independientemente de su contenido de agua, los dispositivos médicos de silicona, tanto de hidrogel como de no hidrogel, tienden a tener superficies no humedecibles con agua, relativamente hidrófobas, que tienen una alta afinidad por los lípidos. Este problema es de preocupación particular con las lentes de contacto.

15 Los prepolímeros de polifumarato y composiciones que comprenden los prepolímeros se han desarrollado para crear hidrogeles altamente permeables a oxígeno que pueden usarse para fabricar dispositivos biomédicos, incluyendo lentes de contacto. Los ejemplos de estos prepolímeros de fumarato y fumaramida, y de composiciones que contienen los prepolímeros, pueden encontrarse en las Patentes de Estados Unidos N° 5374662 y 5496871.

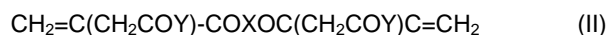
25 Debido al carácter polar de la funcionalidad amida, esta clase de monómero muestra buena compatibilidad con monómeros tanto hidrófobos, tales como tris(trimetilsiloxi)silano (TRIS) como con monómeros hidrófilos, tales como N,N-dimetilacrilamida (DMA). Estos prepolímeros de la técnica anterior proporcionan hidrogeles de silicona con excelente permeabilidad a oxígeno y propiedades mecánicas. Sin embargo, como otros hidrogeles de silicona, no son suficientemente humedecibles para ser útiles como lentes de uso continuo, a menos que la superficie esté tratada. Por lo tanto, hay necesidad de nuevos prepolímeros que no tengan las limitaciones de los prepolímeros de la técnica anterior.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 En esta invención, se describe monómeros fluorados polimerizables, tanto con grupos fluoroéter como hidrófilos. En concreto, los prepolímeros tienen una de las dos siguientes estructuras:



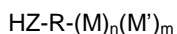
o



35 en las que Y es un grupo derivado de un oligómero reactivo de monómeros hidrófilos, tales como aquellos oligómeros hidrófilos que contienen un grupo OH o amino, o un grupo que contiene funcionalidad ácido y X se deriva de un fluoroéter reactivo. Los prepolímeros superficialmente activos descritos en este documento son superficialmente activos y pueden usarse para suministrar humedecimiento superficial a las composiciones que contienen silicona. Los prepolímeros superficialmente activos, cuando son parte de una composición para dispositivo médico que contiene silicona, ayudarán a mejorar el rendimiento del dispositivo, por ejemplo, disminuyendo las deposiciones lipídicas.

40 El oligómero hidrófilo pueden ser aquellos derivados de monómeros hidrófilos, tales como N-vinilpirrolidiona (NVP), N,N-dimetilacrilamida (DMA), metacrilato de glicerol (GMA), etc.

Este oligómero hidrófilo reactivo, que es Y, puede tener la siguiente estructura:



45 en la que Z es O, NR', R' es un grupo alquilo de C1 a C10, R es un grupo espaciador o enlace y M y M' son monómeros hidrófilos iguales o diferentes, siendo m + n, al menos, 3 y X es un derivado de HO[(CF₂)_aO]_bH con a = 2, 3 ó 4 y b es al menos 5.

Un ejemplo del oligómero hidrófilo reactivo puede prepararse de acuerdo con la siguiente ecuación:



50 en la que M es un monómero o comonómero hidrófilo, m es un número entero entre 2 y 50 y Z es O o NR', R' es un grupo alquilo de C1 a C10.

El oligómero hidrófilo reactivo (Y) tiene preferiblemente un peso molecular (promedio en número) Mn de 500 a 15.000, más preferiblemente 500-4.000, aún más preferiblemente 1.000-1.500.

5 El éter reactivo puede ser un perfluoroéter terminado en hidroxilo, tal como politetrafluoroetilenglicol. Un ejemplo de un perfluoroéter es Zi-dol. El prepolímero reivindicado en esta invención puede prepararse haciendo reaccionar, en primer lugar, cloruro de fumarilo con politetrafluoroetilenglicol en una proporción molar 2:1, para dar un prepolímero de fumarato terminado en cloruro ácido del poliperfluoroéter. El prepolímero se hace reaccionar después con un oligómero hidrófilo reactivo, que contiene hidroxilo o amino, para dar un prepolímero que tiene la estructura de fórmula (I) o (II).

La proporción en peso de la parte fluoroéter hidrófoba a la parte hidrófila puede variar del 10 al 90%.

10 El prepolímero es superficialmente activo. Se sabe que las especies de flúor pueden ayudar a resistir los depósitos de proteína y lípido para un dispositivo médico, tal como una lente de contacto. Cuando está presente cerca de la superficie, el prepolímero de esta invención puede afectar a la capacidad de humedecimiento a la superficie, lo que hace a esta clase de prepolímero útil para cambiar las características superficiales de un dispositivo médico, tal como una lente de contacto.

15 Los monómeros de la invención de este documento pueden prepararse usando el cloruro o anhídrido de ácido disponible en el mercado, como el compuesto de partida, y haciendo reaccionar el material de partida en primer lugar con un alcohol que contiene flúor, haciéndolo reaccionar después con agua o un oligómero hidrófilo polimerizable. El monómero final puede ser un sólo compuesto, o una mezcla de compuestos, dependiendo de los oligómeros polimerizables usados, o de los reactantes (cloruro o anhídrido de ácido) usados en el procedimiento sintético.

20 La invención se refiere adicionalmente a dispositivos médicos formados de una mezcla polimerizable que comprende los prepolímeros polimerizables, con contenido de fumárico y maleico, con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos. Dichos dispositivos son útiles en la formación de dispositivos médicos modificados superficialmente, sin el uso de tratamientos tales como tratamiento por plasma o tratamiento por descarga corona.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

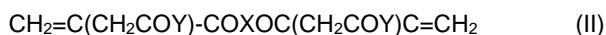
Ninguna

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En esta invención, se describen monómeros fluorados polimerizables con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos. En concreto, los prepolímeros tienen una de las dos siguientes estructuras:



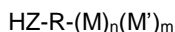
o



35 en las que Y es un grupo derivado de un oligómero reactivo de monómeros hidrófilos, tales como aquellos oligómeros hidrófilos que contienen un grupo OH o amino, o un grupo que contiene funcionalidad ácido y X se deriva de un fluoroéter reactivo. Los prepolímeros superficialmente activos descritos en este documento son superficialmente activos, y pueden usarse para suministrar capacidad de humedecimiento superficial a las composiciones que contienen silicona. Los polímeros superficialmente activos, cuando son parte de una composición para dispositivo médico que contiene silicona, ayudarán a mejorar el rendimiento del dispositivo, por ejemplo, disminuyendo las deposiciones lipídicas.

40 El oligómero hidrófilo reactivo puede proceder de monómeros hidrófilos, tales como NVP, DMA, GMA, etc.

Este oligómero hidrófilo reactivo, que es Y, puede tener la siguiente estructura:



45 en la que Z es O o NR', R' es un grupo alquilo de C1 a C10, R es un grupo espaciador o enlace y M y M' son monómeros hidrófilos iguales o diferentes, con m + n al menos 3 y X es un derivado de HO[(CF₂)_aO]_bH con a = 2, 3 ó 4 y b es al menos 5.

Un ejemplo del oligómero hidrófilo reactivo puede prepararse de acuerdo con la siguiente ecuación:



en la que M es un monómero o comonómero hidrófilo, m es un número entero entre 2 y 50 y Z es O o NR', R' es un grupo alquilo de C1 a C10.

50 El oligómero hidrófilo reactivo (Y) tiene preferiblemente un peso molecular (promedio en número) Mn de 500 a 5.000, más preferiblemente de 500-4.000, aún más preferiblemente de 1.000-1.500.

5 El éter reactivo puede ser un perfluoroéter terminado en hidroxilo, tal como politetrafluoroetilenglicol. Un ejemplo de un perfluoroéter es Zi-dol. El prepolímero reivindicado en esta invención puede prepararse haciendo reaccionar, en primer lugar, cloruro de fumarilo con politetrafluoroetilenglicol en una proporción molar 2:1, para dar un prepolímero de fumarato terminado en cloruro de ácido de poliperfluoroéter. El prepolímero se hace reaccionar después con un oligómero hidrófilo reactivo, que contiene hidroxilo o amino, para dar un prepolímero que tiene la estructura de fórmula (I) o (II).

10 El prepolímero es especialmente útil para su uso con sistemas poliméricos copolimerizables usados para dispositivos biomédicos, especialmente lentes de contacto. En realizaciones adicionales de la presente invención, los prepolímeros se usan para preparar dispositivos biomédicos, y son útiles en formulaciones de lentes de contacto, que pueden ser "blandas" o "duras", y que preferiblemente pueden ser hidrogeles.

15 Los monómeros polimerizables tanto con grupos fluoroéter como hidrófilos de la presente invención (prepolímeros) pueden usarse en mezclas de monómero de formación de dispositivo. Las mezclas de monómero que comprenden los prepolímeros de la presente invención pueden comprender, al menos, un monómero hidrófilo adicional. Las mezclas de monómero pueden comprender, adicionalmente, al menos un monómero de silicona. Adicionalmente, la mezcla de monómeros puede comprender, adicionalmente, tanto iniciadores térmicos como fotoiniciadores para fines de curado.

20 Como se sabe en este campo, ciertos materiales poliméricos reticulados pueden polimerizarse para formar un xerogel duro, sin agua. Se entiende que los xerogeles son formulaciones de hidrogel no hidratadas. Se descubrió que dichos xerogeles podían alterarse físicamente, por ejemplo, para conferirles propiedades ópticas por mecanizado y, después hidratarlos y retener su contenido de agua.

25 Cuando el término "polimerización" se usa en este documento, se hace referencia a la polimerización de los dobles enlaces de los monómeros y prepolímeros protegidos terminalmente con grupos insaturados polimerizables, que da como resultado una red tridimensional reticulada.

30 Adicionalmente, las notaciones tales como "(met)acrilato" o "(met)acrilamida" se usan en este documento para denotar sustitución opcional del metilo. De esta manera, por ejemplo, (met)acrilato incluye tanto acrilato como metacrilato y N-alquil-(met)acrilamida incluye tanto N-alquil acrilamida como N-alquil metacrilamida.

35 El término "prepolímero" denota un monómero de alto peso molecular que contiene grupos polimerizables. Los monómeros añadidos a la mezcla monomérica de la presente invención, por lo tanto, pueden ser monómeros o prepolímeros de bajo peso molecular. De esta manera, se entiende que un término tal como "monómeros de silicona" incluye "prepolímeros de silicona".

40 Las expresiones "artículos conformados para su uso en aplicaciones biomédicas" o "dispositivos o materiales biomédicos" o "materiales biocompatibles" se refieren a los materiales de hidrogel descritos en este documento, que tienen propiedades fisicoquímicas que les hacen adecuados para un contacto prolongado con el tejido vivo, la sangre y las membranas de la mucosa.

45 Aunque la presente invención contempla el uso de monómeros fluorados polimerizables, tanto con grupos fluoroéter como hidrófilos, para dispositivos médicos, incluyendo lentes de contacto tanto "blandas" como "duras", se cree que las formulaciones que contienen los monómeros fluorados polimerizables tanto con grupos fluoroéter como hidrófilos de la presente invención son especialmente útiles como lentes de contacto de hidrogel blandas. Como se entiende en este campo, una lente se considera que es "blanda" si puede doblarse sobre sí misma sin romperse.

50 Un hidrogel es un sistema polimérico reticulado hidratado que contiene agua en un estado de equilibrio. Los hidrogeles de silicona (es decir, hidrogeles que contienen silicona), normalmente se preparan polimerizando una mezcla que contiene al menos un monómero de silicona y al menos un monómero hidrófilo. Mediante el término silicona, se entiende que el material es un polímero orgánico que comprende al menos un cinco por ciento en peso de silicona (uniones -OSi-), preferiblemente del 10 al 100 por ciento en peso de silicona, más preferiblemente del 30 al 90 por ciento en peso de silicona. Las unidades monoméricas de silicona aplicables para su uso en la formación de hidrogeles de silicona se conocen bien en la técnica y se proporcionan numerosos ejemplos en las Patentes de Estados Unidos N° 4.136.250; 4.153.641; 4.740.533; 5.034.461; 5.070.215; 5.260.000; 5.310.779 y 5.358.995.

55 Los monómeros polimerizables con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos de la presente invención se preparan de acuerdo con las síntesis bien conocidas en la técnica, y de acuerdo con los ejemplos descritos en este documento. Los monómeros polimerizables, con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos, de la presente invención se incorporan en la mezcla de monómero. El % en peso relativo de los monómeros polimerizables, con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos, si se compara con el % en peso de la mezcla de monómeros total, es del 0,1% al 20%, más preferiblemente del 0,25% al 10% y aún más preferiblemente del 0,5% al 5%.

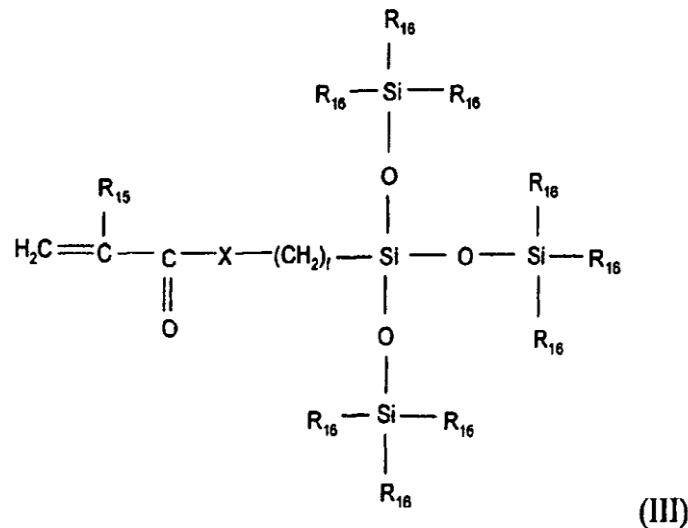
60 Los ejemplos de monómeros hidrófilos incluyen, aunque sin limitación, monómeros que contienen lactama, etilénicamente insaturados, tales como N-vinil pirrolidiona; ácidos metacrílicos y acrílicos; alcoholes (met)acrílicos sustituidos, tales como 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) y 2-hidroxietilacrilato; y (met)acrilamidas, tales como metacrilamida y N,N-dimetilacrilamida (DMA); monómeros de vinil carbonato o vinil carbamato, tales como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.070.215; y monómeros de oxazolinona como se describe en la

Patente de Estados Unidos N° 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos, tales como metacrilato de glicerol y monometacrilato de polietilenglicol son útiles también en la presente invención.

5 Los monómeros que contienen vinilo hidrófilo preferidos que pueden incorporarse en los hidrogeles de la presente invención incluyen monómeros tales como N-vinil lactamas, tales como N-vinil pirrolidinona (NVP), N-vinil-N-metil acetamida, N-vinil-N-etil acetamida, N-vinil-N-etil formamida, N-vinil formamida, siendo NVP la más preferida.

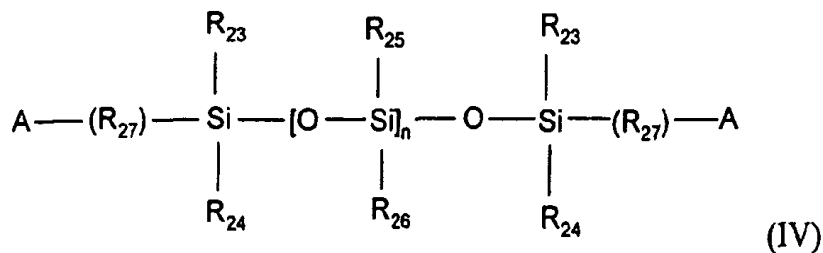
10 Los monómeros hidrófilos con contenido acrílico preferidos que pueden incorporarse en el hidrogel de la presente invención incluyen monómeros hidrófilos tales como N,N-dimetil acrilamida (DMA), metacrilato de 2-hidroxi-etilo, metacrilato de glicerol, metacrilamida de 2-hidroxi-etilo, ácido metacrílico y ácido acrílico, siendo DMA el más preferido. Otros monómeros hidrófilos adecuados resultarán evidentes para un experto en la materia. El % en peso relativo del monómero o monómeros hidrófilos respecto al % en peso total de la mezcla de comonómero es preferiblemente del 5% al 80%, más preferiblemente del 20% al 70% y aún más preferiblemente del 20% al 40%.

15 Como se ha mencionado anteriormente, los monómeros de silicona adicionales pueden estar presentes en las mezclas de monómero con los monómeros fluorados polimerizables con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos de la presente invención. Una clase preferida de monómeros de silicona adecuados que pueden incorporarse en una mezcla de monómeros con los monómeros fluorados polimerizables con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos de la presente invención son los monómeros (met)acrílicos de polisiloxanilquilo voluminosos, representados por la siguiente fórmula (III):



20 en la que X es O o NR; R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; cada R₁₅ es, independiente, hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; cada R₁₆ es, independiente, un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo; y f es 1 ó 3 a 10.

25 Dichos monómeros voluminosos incluyen metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), pentametildisiloxanilmetilmetacrilato, tris(trimetilsiloxi)metacriloxi propilsilano, feniltetrametildisiloxaniletíl acrilato, y metildi(trimetilsiloxi)metacriloximetil silano. Otras clases preferidas de monómeros de silicona que pueden incorporarse en una mezcla de monómeros con los monómeros fluorados polimerizables, con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos, de la presente invención son los monómeros de poli(organosiloxano) representados por la siguiente fórmula (IV):

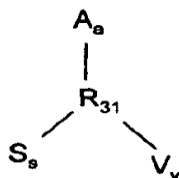


30 en la que A es un grupo insaturado activado, tal como un éster o amida de un ácido acrílico o metacrílico; cada R₂₃-R₂₆ se selecciona independiente entre el grupo que consiste en un radical hidrocarburo monovalente o un radical hidrocarburo monovalente sustituido con halógeno que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, que puede tener uniones

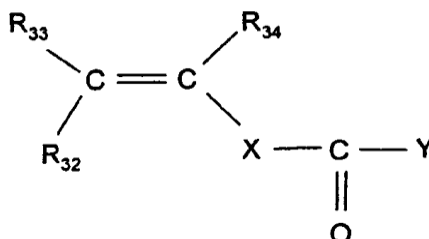
5 éter entre los átomos de carbono; R_{27} es un radical hidrocarburo divalente que tiene de 1 a 22 de átomos de carbono; y n es 0 o un número entero mayor de o igual a 1. Cuando los monómeros que contienen siloxano distintos de los prepolímeros de silicona voluminosos se incorporan en la mezcla de monómero, el % en peso de los otros monómeros que contienen siloxano, en comparación con el % en peso del el total de la mezcla de monómero, es del 5% al 60%, más preferiblemente del 10% al 50% y más preferiblemente aún del 10% al 40%.

10 El monómero de silicona, los monómeros polimerizables con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos o el monómero hidrófilo, puede funcionar como un agente de reticulación (un reticulante), que se define como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables. Los reticulantes adicionales pueden estar presentes también en la mezcla de monómeros que polimeriza para formar el hidrogel.

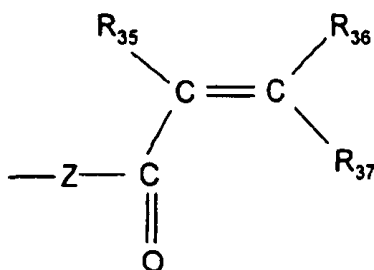
15 La mayor parte de los agentes de reticulación "conocidos" son hidrófobos. Cuando es deseable que tanto el monómero que contiene acrílico como el monómero que contiene vinilo se incorporen en el polímero de silicona de la presente invención, puede usarse un agente de reticulación adicional que tiene grupos polimerizables tanto de vinilo como acrílicos, puesto que estos monómeros de vinilo y acrílicos tienen diferentes proporciones de reactividad y no pueden copolimerizarse eficazmente. Dichos reticulantes que facilitan la copolimerización de estos monómeros son el objeto de la Patente de Estados Unidos N° 5.310.779. Dichos reticulantes se representan mediante la siguiente representación esquemática:



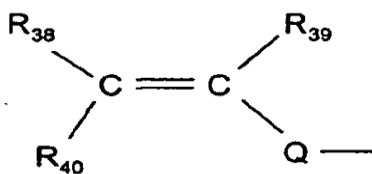
en la que V denota un grupo que contiene vinilo, que tiene la fórmula:



20 A denota un grupo que contiene acrílico, que tiene la fórmula:



y S denota un grupo que contiene estireno, que tiene la fórmula:



25 en la que R_{31} es un radical alquilo derivado de hidrocarburos sustituidos y no sustituidos, óxido de polialquileno, óxido de poli(perfluoro)alquileno, poldimetilsiloxano terminado en dialquilo, poldimetilsiloxano terminado en dialquilo modificado con grupos fluoroalquilo o fluoroéter; R_{32} - R_{40} son independiente H, o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; Q es un grupo orgánico que contiene restos aromáticos que tienen 6-30 átomos de carbono; X, Y y Z son independientemente O, NH o S; v es 1 o mayor; y a y s son, independientemente, mayores de o iguales a 0; y a + s

es mayor de o igual a 1. Un ejemplo es 2-hidroxietilmetacrilato vinil carbonato o carbamato.

Otros agentes de reticulación que pueden incorporarse en el hidrogel de silicona de la presente invención incluyen polivinilo, típicamente monómeros de di- o tri-vinilo, más comúnmente los di- o tri(met)acrilatos de etilenglicol dihidrico, trietilenglicol, butilenglicol, hexano-1,6-diol, tio-dietilenglicol-diacrilato y metacrilato; neopentil glicol diacrilato; trimetilolpropano triacrilato y similares; N,N'-dihidroxietilén-bisacrilamida y -bismetacrilamidas; también compuestos de dialilo, tales como dialil ftalato y trialil cianurato; divinilbenceno; divinil éter de etilenglicol; y los ésteres de (met)acrilato de polioles tales como trietanolamina, glicerol, pentaeritritol, butilenglicol, manitol y sorbitol. Otros ejemplos incluyen N,N-metilen-bis-(met)acrilamida, divinilbenceno sulfonado y divinilsulfona. También son útiles los productos de reacción de (met)acrilatos de hidroxialquilo con isocianatos insaturados, por ejemplo, el producto de reacción de metacrilato de 2-hidroxietilo con metacrilato de 2-isocianatoetilo (IEM). Véase la Patente de Estados Unidos N° 4.954.587.

Otros agentes de reticulación conocidos son poliéter-bisuretano-dimetacrilatos (véase la Patente de Estados Unidos N° 4.192.827) y aquellos reticulantes obtenidos por reacción de polietilenglicol, polipropilenglicol y politetrametilenglicol con metacrilato de 2-isocianatoetilo (IEM) o m-isopropenil- γ,γ -dimetilbencil isocianatos (m-TMI) y polisiloxano-bisuretano-dimetacrilatos. Véanse las Patentes de Estados Unidos N° 4.486.577 y 4.605.712. Otros agentes de reticulación conocidos adicionales son los productos de reacción de alcohol polivinílico, alcohol polivinílico etoxilado o de alcohol polivinílico-co-etileno con un 0,1 a 10% en moles de isocianatos de vinilo, tales como IEM o m-TMI.

Los prepolímeros de la presente invención, cuando están copolimerizados, se curan fácilmente a formas moldeadas por métodos tales como polimerización UV, uso de iniciadores térmicos de radicales libres y calor, o combinaciones de los mismos. Los iniciadores de polimerización térmica por radicales libres representativos son peróxidos orgánicos tales como, por ejemplo, peróxido de acetilo, peróxido de lauroilo, peróxido de decanoilo, peróxido de estearoilo, peróxido de benzoilo, peroxipivalato de butilo terciario, peroxidicarbonato y los iniciadores térmicos disponibles en el mercado, tales como LUPERSOL[®] 256, 225 (Atofina Chemical, Philadelphia, PA) y similares, empleados en una concentración de aproximadamente el 0,01 al 2 por ciento en peso de la mezcla de monómeros total. Los iniciadores UV representativos son aquellos conocidos en el campo, tales como metil éster de benzoína, etil éter de benzoína, DAROCUR[®]-1173, 1164, 2273, 1116, 2959, 3331, IGRACURE[®] 651 y 184 (Ciba Specialty Chemicals, Ardsley, Nueva York).

Además de los iniciadores de polimerización mencionados anteriormente, el copolímero de la presente invención puede incluir también otros componentes, como resultará evidente para un experto en la materia. Por ejemplo, la mezcla de monómeros puede incluir colorantes adicionales, agentes absorbedores de UV y agentes de endurecimiento, tales como aquellos conocidos en la técnica de las lentes de contacto.

Los copolímeros resultantes de esta invención pueden formarse en lentes de contacto mediante los procesos de colada por centrifugación tales como aquellos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 3.408.429 y 3.496.254, procesos de colada estática tales como en el documento US 5.271.875 y otros métodos convencionales, tales como moldeo por compresión como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 4.084.459 y 4.197.266.

La polimerización de la mezcla de monómeros puede realizarse en un molde de centrifugación, o en un molde estacionario, correspondiente a una forma de lente de contacto deseada. La lente de contacto obtenida de esta manera puede someterse adicionalmente a un acabado mecánico, según lo requiera la ocasión. También, la polimerización puede realizarse en un molde o recipiente apropiado, para dar un material de lente en forma de botón, placa o varilla, que puede procesarse después (por ejemplo, cortarse o pulirse mediante un torno o láser), para dar una lente de contacto que tenga una forma deseada.

Los hidrogeles producidos por la presente invención transportan oxígeno, son hidrolíticamente estables, biológicamente inertes y transparentes. Los monómeros y prepolímeros empleados de acuerdo con esta invención se polimerizan fácilmente para formar redes tridimensionales que permiten el transporte de oxígeno, y son ópticamente transparentes, fuertes e hidrófilos.

La presente invención proporciona materiales que pueden emplearse de forma útil para la fabricación de prótesis, tales como válvulas cardíacas y lentes intraoculares, como lentes de contacto ópticas o como películas. Más particularmente, la presente invención se refiere a lentes de contacto.

La presente invención proporciona, adicionalmente, artículos de fabricación que pueden usarse para dispositivos biomédicos, tales como dispositivos quirúrgicos, válvulas cardíacas, sustitutos para vasos, dispositivos intrauterinos, membranas y otras películas, diafragmas, implantes quirúrgicos, vasos sanguíneos, uréteres artificiales, tejido mamario artificial y membranas destinadas a entrar en contacto con el fluido corporal fuera del cuerpo, por ejemplo membranas para diálisis de riñones y/o máquinas corazón/pulmón y similares, catéteres, protectores bucales, revestimientos para dentadura postiza, dispositivos intraoculares y, especialmente, lentes de contacto.

Se sabe que la sangre, por ejemplo, se daña fácil y rápidamente cuando entra en contacto con superficies artificiales. El diseño de una superficie sintética que sea antitrombogénica y no hemolítica para la sangre es

necesario para prótesis y dispositivos usados con sangre.

Aunque las enseñanzas de la presente invención se aplican preferiblemente a lentes de contacto blandas o plegables o dispositivos médicos similares formados de un material plegable o compresible, el mismo puede aplicarse a lentes más duras, menos flexibles, formadas de un material relativamente rígido, tal como poli(metil metacrilato) (PMMA).

Los monómeros polimerizables con grupos tanto fluoroéter como hidrófilos útiles en ciertas realizaciones de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con las síntesis bien conocidas en la técnica y de acuerdo con los métodos descritos en los siguientes ejemplos.

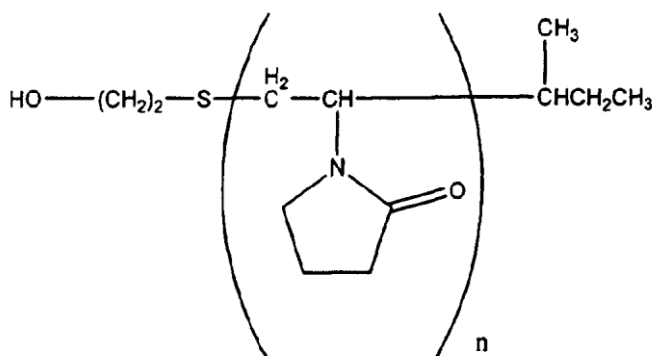
EJEMPLOS

10 Ejemplo 1. Preparación de oligómero reactivo derivado de N-vinilpirrolidona

A un matraz de fondo redondo, de 1000 ml, secado minuciosamente, equipado con un condensador de reflujo y entrada de nitrógeno, se le cargó con N-vinilpirrolidona (100 g, 0,8997 mol), 2-mercaptoetanol (12,6 ml o 0,1796 mol), 400 ml de tetrahidrofurano anhidro y Vazo 64 (1,14 gramos). Los contenidos se burbujan con nitrógeno durante aproximadamente 15 minutos, mientras se agitaban a temperatura ambiente. Los contenidos se calentaron después a reflujo durante 48 horas. RMN indicó que aún estaban presentes algunos grupos vinilo. Después, se añadieron 0,5 g de Vazo 64, y los contenidos se continuaron calentando a reflujo durante 4 días más. RMN indicó que sólo quedaba una cantidad traza de grupos vinilo. La solución se condensó después a 120 ml y después se vertió en 1200 ml de éter, para precipitar el producto. La disolución/precipitación se repitió dos veces. El producto final era un polvo blanco.

El peso molecular del producto oligomérico se determinó por valoración ácido-base. En primer lugar, se permitió que reaccionara con una cantidad en exceso de isocianato de fenilo, después con una cantidad en exceso de dibutilamina, ambos en THF, seguido de valoración con ácido clorhídrico 0,1 N normalizado. El peso molecular que se determinó era 416.

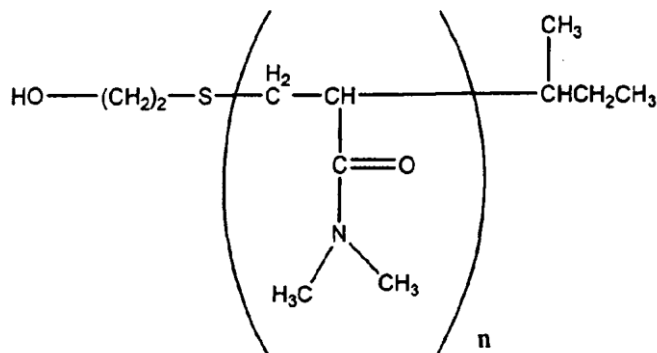
(Teórico 623)



25 Ejemplo 2. Preparación de oligómero reactivo derivado de N,N-dimetilacrilamida

A un matraz de fondo redondo, de 1000 ml, secado minuciosamente, equipado con un condensador de reflujo y entrada de nitrógeno, se le cargó con N,N-dimetilacrilamida (140,05 g, mol), 2-mercaptoetanol (19,8 ml o 0,1796 mol), 450 ml de tetrahidrofurano anhidro y Vazo 64 (1,14 gramos). Los contenidos se burbujearon con nitrógeno durante aproximadamente 15 minutos, mientras se agitaban a temperatura ambiente. Los contenidos se calentaron después a reflujo durante 48 horas. La espectroscopía infrarroja indicó que no había grupos vinilo presentes. La solución se condensó después a 120 ml, y después se vertió en 120 ml de éter para precipitar el producto. La disolución/precipitación se repitió dos veces. El producto final era un polvo blanco.

El peso molecular del producto oligomérico se determinó por valoración ácido base. En primer lugar, se permitió que reaccionara con una cantidad en exceso de diisocianato de isoforona, durante una noche, en diclorometano, después se extrajo algo de producto, se añadió con una cantidad en exceso de dibutilamina, en THF, seguido de valoración con ácido clorhídrico 0,1 N normalizado. El peso molecular que se determinó era 731.



Ejemplo 3. Preparación de prepolímero de fumarato terminado en oligómero de NVP de politetrafluoroetilenglicol.

5 A un matraz de fondo redondo, de 500 ml, secado minuciosamente, equipado con un condensador de reflujo y entrada de nitrógeno, se le añade politetrafluoroetilenglicol (Mn 2000, 80 gramos, 0,0399 mol), cloruro de fumarilo (15,4 gramos, 0,10 moles) y cloruro de metilo (200 ml). La mezcla se calienta con un baño de aceite a reflujo, bajo una capa de nitrógeno. Después de dos horas la reacción finaliza, y los contenidos se separan al vacío (5-6 mmHg) durante 4 horas. El espectro IR muestra dos clase de picos para grupos carbonilo - tanto cloruro de ácido como éster. Los contenidos del matraz se añaden después con 16,64 g (0,04 mol) de oligómero de NVP reactivo y 100 ml de cloruro de metileno, y se continua calentando los contenidos a reflujo hasta que desaparece todo el grupo cloruro de ácido (por IR 1796 cm⁻¹). Después la mezcla se enfría y se añaden 5,41 gramos de bicarbonato sódico para neutralizar el contenido, mientras se mantiene en agitación durante una noche. Después se añaden 600 ml de cloruro de metileno, y la solución se filtra y se extrae con 100 ml de agua. La fase orgánica se separa, y el disolvente se aparta, dando un producto fluido viscoso.

Ejemplo 4. Preparación de prepolímero de fumarato terminado en oligómero de DMA de poliperfluoroéter.

15 Este prepolímero se prepara de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 3, usando DMA en lugar de NVP.

Ejemplo 5. Mezclas de monómero para moldear lentes

Se prepara una mezcla de monómeros derivada de los componentes mostrados en la siguiente tabla.

	Partes en peso
F ₂ D ₂₀	20
TRIS	40
DMA	40
n-hexanol	5
Iniciador Darocur	0,5
Agente de tinción	150 ppm

20 Los siguientes materiales se han designado anteriormente:

TRIS metacrilato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo

DMA N,N-dimetilacrilamida

F₂D₂₀ una resina de reticulación que contiene silicona, como se ha descrito anteriormente en las Patentes de Estados Unidos N° 5.374.662 y 5.496.871.

25 Ejemplo 6. Mezcla de monómero con prepolímero de fumarato terminado en oligómero de NVP de politetrafluoroetilenglicol.

Una mezcla de monómeros que contiene los componentes anteriores, en las mismas partes que las mostradas en la Tabla 1, se mezcla con 0,5 partes de prepolímero de fumarato terminado en oligómero de NVP de politetrafluoroetilenglicol.

Ejemplo 7 Moldeo de lentes

- 5 La mezcla de monómeros del Ejemplo 6 se inyecta en un semimolde de polipropileno anterior, limpio, y se cubre con el semimolde de polipropileno posterior, complementario. Los semimoldes se comprimen y la mezcla se curó por exposición a radiación UV durante 60 minutos. El semimolde superior se retira y las lentes se mantuvieron en un horno de aire forzado para retirar la mayor parte del diluyente N-hexanol. Las lentes se retiran del semimolde inferior, se extraen en isopropanol y después se hidratan en agua destilada. Se ponen después en solución salina tamponada con borato y se esterilizan en autoclave.

Ejemplo Comparativo 8 Moldeo de Lentes

- 10 La mezcla de monómeros del Ejemplo 5 se inyecta en un semimolde de polipropileno anterior, limpio, y se cubre con el semimolde de polipropileno posterior, complementario. Los semimoldes se comprimen y la mezcla se cura por exposición a radiación UV durante 60 minutos. El semimolde superior se retira, y las lentes se mantienen en un horno de aire forzado para retirar la mayor parte del diluyente n-hexanol. Las lentes se retiran del semimolde inferior, se extraen en isopropanol y después se hidratan en agua destilada. Se ponen después en solución salina tamponada con borato y se esterilizan en autoclave.

- 15 Ejemplo 9 Capacidad de humedecimiento de la superficie de la lente

Las lentes de los Ejemplos 7 y 8 se comparan visualmente para la capacidad de humedecimiento superficial. Se encuentra que las lentes moldeadas con prepolímero de fumarato terminado en oligómero de NVP de fluoroéter muestran una capacidad de humedecimiento mucho mejor, en comparación con aquellas que no lo tienen.

Ejemplo 10 Caracterización superficial de las lentes por XPS

- 20 La lentes del Ejemplo 7 y 8 se desalinizan en una placa Petri de poliestireno, que contiene agua de calidad para HPLC, durante aproximadamente 15 minutos, para retirar el exceso de solución salina tamponada con borato. Después se cortan en cuatro con un escalpelo limpio, y se colocan en platos de muestra limpios. Se analizan las tres lentes posteriores y anteriores por muestra.

- 25 Los datos de XPS se recogen en el laboratorio de Ciencias de las Superficies Bausch & Lomb, usando microscopio Physics Electronic Quantum 2000 Scanning ESCA para la caracterización superficial. El contenido de elementos superficiales (C, N, Si, F) se cuantifican para cada grupo de lentes. Se encuentra que, aunque el contenido de elementos de las lentes moldeadas en el Ejemplo 7 es rico en Si, los contenidos de elementos del Ejemplo 8 indican que la superficie de la lente puede cambiarse significativamente usando el prepolímero de esta invención.

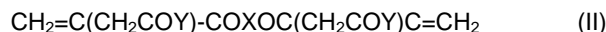
- 30 Las lentes de contacto fabricadas usando los materiales únicos de la presente invención se usan como habituales en el campo de la oftalmología.

REIVINDICACIONES

1. Un prepolímero de la siguiente estructura:

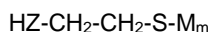


o



5 en las que Y es un grupo derivado de un oligómero reactivo de monómero hidrófilos y X se deriva de un fluoroéter reactivo.

2. El prepolímero de la reivindicación 1, en el que Y es un oligómero reactivo que tiene la siguiente estructura:



10 en la que M es un monómero o comonómero hidrófilo, m es un número entero entre 2 y 50 y Z es O o NR', y R' es un grupo alquilo de C1 a C10.

3. El prepolímero de la reivindicación 2, en el que el Mn de Y es de 500 a 15.000.

4. El prepolímero de la reivindicación 2, en el que el Mn de Y es de 500 a 1.500.

5. El prepolímero de la reivindicación 2, en el que el Mn de Y es de 1.000 a 1.500.

6. El prepolímero de la reivindicación 2, en el que M es N-vinilpirrolidona.

15 7. El prepolímero de la reivindicación 2, en el que M es N,N-dimetilacrilamida.

8. El prepolímero de la reivindicación 2, en el que X se deriva de politetrafluoroetilenglicol.

9. El prepolímero de la reivindicación 2, en el que X se deriva de politetrafluoroetilenglicol e Y se deriva de un oligómero hidrófilo basado en N-vinilpirrolidona.

10. Una mezcla de monómeros polimerizables que comprende, al menos, un prepolímero de la reivindicación 1.

20 11. La mezcla de monómeros polimerizables de la reivindicación 10, en la que el % en peso relativo del prepolímero de la reivindicación 1, comparado con el % en peso de la mezcla de monómeros total, es del 0,25% al 10%.

12. La mezcla de monómeros polimerizables de la reivindicación 10, en la que el % en peso relativo del prepolímero de la reivindicación 1, comparado con el % en peso de la mezcla de monómeros total, es del 0,5 al 5%.

25 13. La mezcla de monómeros polimerizables de la reivindicación 10, en la que el % en peso relativo del prepolímero de la reivindicación 1, comparado con el % en peso de la mezcla de monómeros total, es del 1% al 2%.

14. La mezcla de monómeros de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente al menos un monómero hidrófilo adicional.

30 15. La mezcla de monómeros de la reivindicación 14, en la que el monómero hidrófilo se selecciona entre el grupo que consiste en monómeros que contienen lactama etilénicamente insaturados, ácidos metacrílicos, ácidos acrílicos, alcoholes (met)acrílicos sustituidos, (met)acrilamidas, carbonato de vinilo, monómeros de carbonato de vinilo, monómeros de oxazolinona, metacrilato de glicerol, monometacrilato de polietilenglicol y mezclas de los mismos.

35 16. La mezcla de monómeros de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente al menos un monómero de silicona.

17. La mezcla de monómeros de la reivindicación 16, en la que el al menos un monómero de silicona es un monómero (met)acrílico de polisiloxanilalquilo voluminoso.

40 18. La mezcla de monómeros de la reivindicación 16, en la que, adicionalmente, el al menos un monómero de silicona se selecciona entre el grupo que consiste en metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), penta metil disiloxanilmetilmetacrilato, tris(trimetilsiloxi)metacriloxi propilsilano, feniltetrametildisiloxaniletíl acrilato, metilbis (trimetilsiloxi) metacriloximetil silano y mezclas de los mismos.

19. La mezcla de monómeros de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente un agente de reticulación.

20. Un hidrogel que comprende la mezcla de monómeros de la reivindicación 10.

21. Un dispositivo médico que comprende el hidrogel de la reivindicación 20.

45 22. El dispositivo médico de la reivindicación 2, en el que el dispositivo médico tiene al menos una de las propiedades seleccionadas entre el grupo que consiste en permeable oxígeno, hidrolíticamente estable,

biológicamente inerte y transparente.

23. El dispositivo médico de la reivindicación 21, en el que el dispositivo médico se polimeriza para formar redes tridimensionales que permiten el transporte de oxígeno.
- 5 24. El dispositivo médico de la reivindicación 21, en el que el dispositivo médico se polimeriza para formar un dispositivo médico ópticamente transparente, fuerte e hidrófilo.
25. El dispositivo médico de la reivindicación 21, en el que el dispositivo médico es una lente oftálmica.
26. El dispositivo médico de la reivindicación 25, en el que el dispositivo médico es una lente de contacto.
27. El dispositivo médico de la reivindicación 21, en el que el dispositivo médico es una lente intraocular.