



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 308**

51 Int. Cl.:
C07D 249/06 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08827051 .7**
96 Fecha de presentación : **07.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2176243**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Materiales para lentes oftálmicas que contienen cromóforos que absorben luz UV y luz visible de longitud de onda corta.**

30 Prioridad: **09.08.2007 US 954992 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73 Titular/es: **ALCON, Inc.**
P.O. Box 62 Bösch 69
6331 Hünenberg, CH

72 Inventor/es: **Weinschenk, Joseph, I., III;**
Schlueter, Douglas, C. y
Jinkerson, David, L.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

DESCRIPCIÓNCampo de la invención

Esta invención está dirigida a cromóforos. En particular, esta invención se refiere a cromóforos que absorben la luz ultravioleta y la luz de longitud de onda corta.

5 Antecedentes de la invención

Se conocen muchos absorbentes de luz UV como ingredientes de materiales polímeros usados para hacer lentes oftálmicas. Preferiblemente, los absorbentes de luz UV se unen covalentemente a la red del polímero del material de la lente en vez de quedar simplemente atrapados en el material para evitar que el absorbente emigre, se separe como fase o se lixivie del material de la lente. Tal estabilidad es particularmente importante para lentes oftálmicas implantables, especialmente lentes intraoculares (LIO), en las que la lixiviación del absorbente de luz UV puede tener efectos tóxicos y conducir a una pérdida de la actividad de bloqueo de la luz UV en el implante.

10 Son conocidos numerosos absorbentes de luz UV copolimerizables de benzotriazol, benzofenona y triazina. Muchos de estos absorbentes de luz UV contienen grupos olefínicos polimerizables convencionales, tales como grupos metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida o estireno. La copolimerización con otros ingredientes en los materiales de la lente, típicamente con un radical iniciador, incorpora los absorbentes de UV en la cadena de polímero resultante. La incorporación de grupos funcionales adicionales en un absorbente de UV puede influir sobre una o varias de las propiedades absorbentes de luz UV del absorbente de UV, la solubilidad o la reactividad. Si el absorbente de UV no tiene suficiente solubilidad en el resto de los ingredientes del material de la lente oftálmica o el material polímero de la lente, el material absorbente de UV puede coalescer en dominios que podrían interaccionar con la luz dando por resultado una disminución de la claridad óptica de la lente.

Se pueden encontrar ejemplos de materiales polímeros para lentes oftálmicas que incorporan absorbentes de UV en las patentes U.S. nº. 5.290.892, nº. 5.331.073 y nº. 5.693.095.

25 Análogamente, se conocen como ingredientes para materiales polímeros para hacer lentes oftálmicas cromóforos absorbentes de luz de longitud de onda corta copolimerizables. Entre los cromóforos absorbentes de luz azul figuran los descritos en las patentes U.S. nº. 5.470.932 y nº. 5.543.504.

Con el fin de obtener materiales polímeros para lentes que absorben luz ultravioleta y luz visible de longitud de onda corta (por ejemplo 400-500 nm), es corriente añadir a los materiales polímeros cromóforos separados que absorben luz UV y que para absorben luz visible de longitud de onda corta. Por ejemplo, el producto AcrySol® Natural IOL, adquirible comercialmente a Alcon Laboratories, Inc., contiene un absorbente de UV y un absorbente de luz azul.

30 Sería ventajoso tener un cromóforo individual que absorbiera luz UV y luz visible de longitud de onda corta. Un cromóforo así reduciría el número de componentes que se añaden a una formulación de materiales de las lentes y reduciría la destrucción interrupción de la estructura de la cadena primaria de polímero producida por los constitutivos del monómero primario de la formulación de la lente.

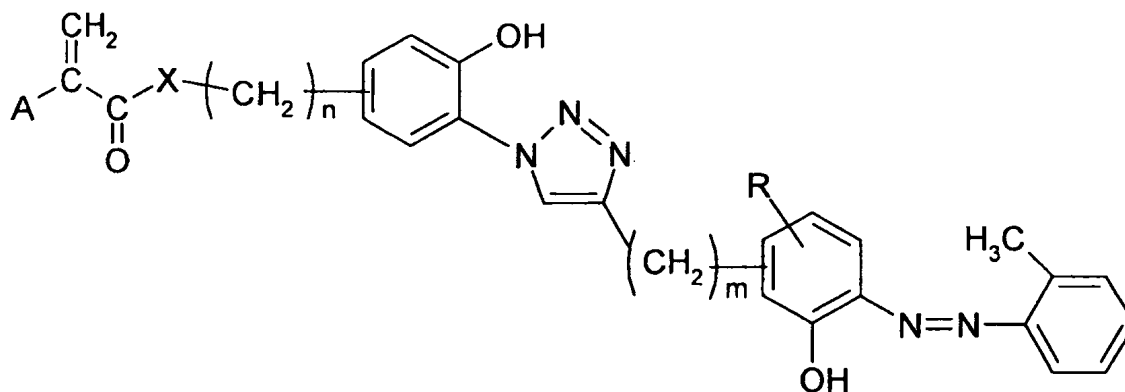
Sumario de la invención

35 La presente invención proporciona cromóforos que absorben luz UV y luz visible de longitud de onda corta. Estos cromóforos son adecuados para uso en lentes oftálmicas, incluidas lentes de contacto. Son particularmente útiles en lentes implantables tales como lentes LIO.

Descripción detallada de la invención

40 A no ser que se indique lo contrario, todas las cantidades de ingredientes expresadas en porcentajes se presentan como % p/p.

Los cromóforos de la presente invención se representan por la fórmula



en la que

A=H o CH₃,

X=O o NH,

5 n=2-6,

m=0-6 y

R=H, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

Un cromóforo preferido de la presente invención tiene

A=CH₃,

10 X=NH,

n=2,

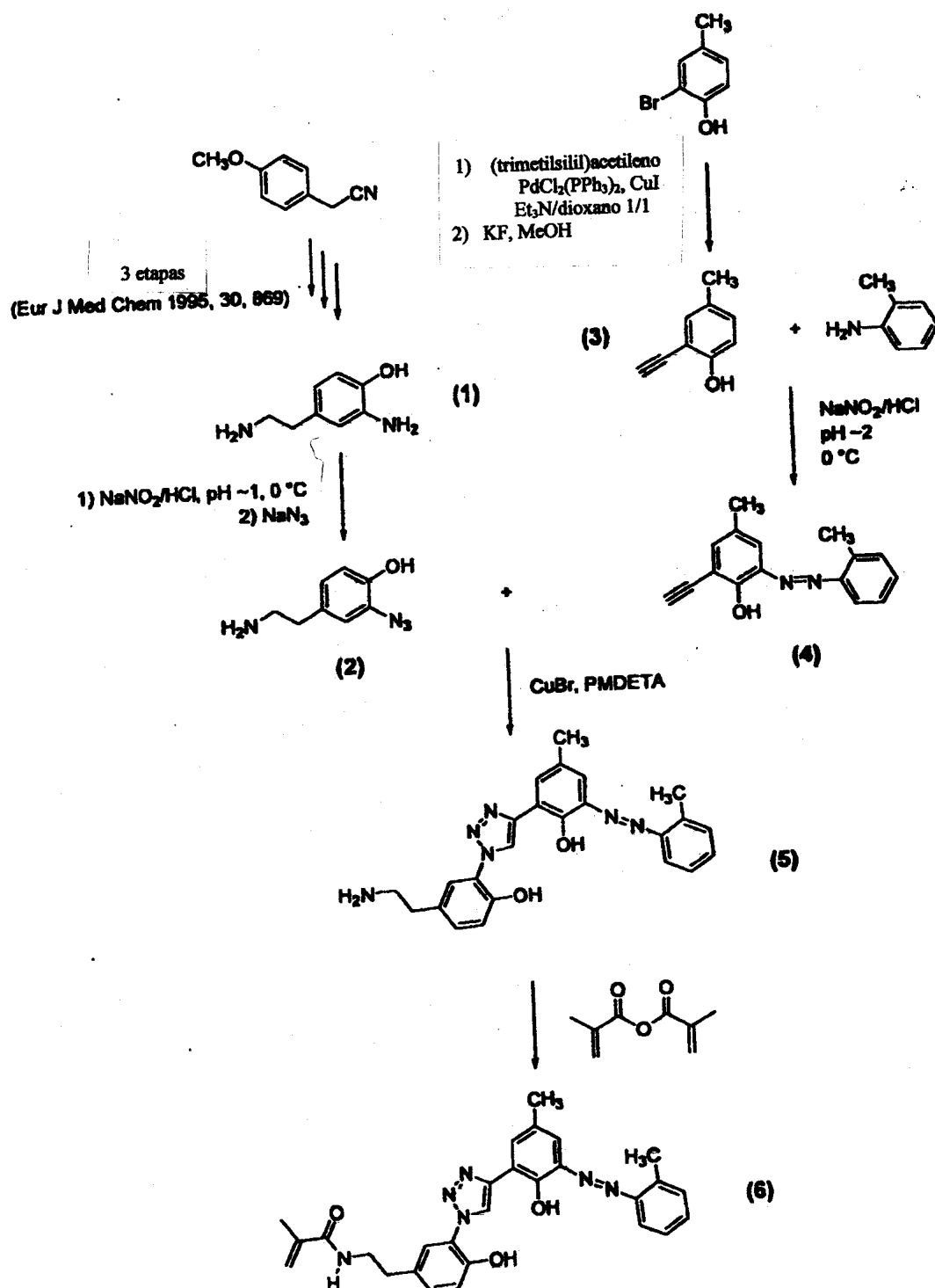
m=0 y

R=CH₃.

15 La síntesis de los cromóforos de la presente invención se describe seguidamente. (Esquema 1). Se sintetiza 2-amino-4-(2-amino-etil)-fenol (1) en tres etapas a partir de 4-metoxifenilacetoniitrilo (Macchia, B., Macchia, M., Manera, C., Martinotti, E., Nencetti, S., Orlandini, E., Rosello, A., Scatizzi, R., Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 869). A ello sigue la formación de la sal de arildiazonio a pH 1 (Komblum, N., Iffland, D.C., J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 2137), resultando el 4-(2-amino-etil)-2-azido-fenol (2). El arilalquino (4) es obtenible en dos etapas a partir de 2-bromo-4-metilfenol y o-toluidina. Este se combina luego con una cantidad equimolar de 4-(2-aminoetil)-2-azido-fenol (2) y CuBr catalítico para obtener 1,2,3-triazol (5). La amina libre se hace luego reaccionar con anhídrido metacrílico para producir el cromóforo polimerizable (6). Alternativamente se puede hacer reaccionar (5) con ácido 4-vinilbenzoico usando acoplamiento con carbodiimida, produciéndose un cromóforo con funcionalidad vinilo.

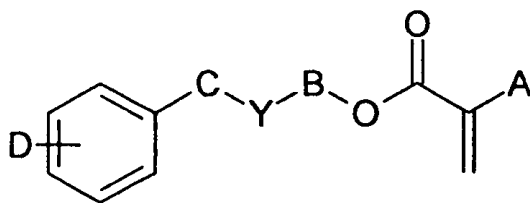
20

Esquema 1



Los cromóforos de la presente invención son particularmente adecuados para uso en las LIO. Los materiales de LIO generalmente contienen de 0,1 a 5% (p/p) de un cromóforo de la presente invención. Preferiblemente, los materiales de LIO contienen de 0,5 a 3% (p/p) de un cromóforo de la presente invención. Estos materiales del dispositivo se preparan por copolimerización de cromóforos de la presente invención con otros ingredientes tales como monómeros que forman el dispositivo, y agentes reticuladores.

En la técnica son conocidos muchos monómeros con los que se forma el dispositivo, entre otros, monómeros acrílicos y los que contienen silicona. Véase, por ejemplo, patentes U.S. nº. 7.101.949, nº. 7.067.602, nº. 7.037.954, nº. 6.872.793, nº. 6.852.793, nº. 6.846.897, nº. 6.806.337, nº. 6.528.602 y nº. 5.693.095. En el caso de las LIO, cualquier material conocido del dispositivo de LIO es adecuado para uso en la presente invención. Preferiblemente, los materiales para el dispositivo oftálmico comprende un monómero acrílico o metacrílico para formar el dispositivo. Más preferiblemente, los monómeros que forman el dispositivo comprenden un monómero de fórmula (II)



en la que:

A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH,

B es (CH₂)_m o [OCH₂]₂,_z,

C es (CH₂)_w,

m es 0-6,

z es 1-10,

Y es nada, O, S o NR', con tal que, si Y es O, S o NR',

B sea (CH₂)_m,

R' es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n'=1-10), iso-O-C₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅,

w es 0-6, con tal que m+w ≤ 8, y

D es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

Los monómeros de fórmula (II) preferidos son aquellos en los que A es H o CH₃, B es (CH₂)_m, m es 1-5, Y es nada u O, w es 0-1 y D es H. Son muy preferidos metacrilato de bencilo, metacrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 5-fenilpentilo, metacrilato de 2-benciloxietilo y metacrilato de 3-benciloxipropilo, y sus correspondientes acrilatos.

Los monómeros de fórmula (II) son conocidos y se pueden obtener por procedimientos conocidos. Por ejemplo, se puede combinar en un recipiente de reacción el alcohol conjugado del monómero deseado con metacrilato de metilo, titanato de butilo (catalizador) y un inhibidor de polimerización tal como 4-benciloxifenol. Luego se puede calentar el recipiente para facilitar la reacción y eliminar por destilación los subproductos para que la reacción sea completa. Los esquemas de síntesis alternativos implican añadir ácido metacrílico al alcohol conjugado y catalizar con una carbodiimida o mezclar el alcohol conjugado con cloruro de metacrililo y una base tal como piridina o trietilamina.

Generalmente, los materiales del dispositivo comprenden un total de como mínimo aproximadamente 75%, preferiblemente de como mínimo aproximadamente 80%, de monómeros que forman el dispositivo.

Además de un cromóforo de la presente invención y un monómero que forma el dispositivo, los materiales del dispositivo de la presente invención generalmente comprenden un agente reticulador. El agente reticulador usado en los materiales del dispositivo de la invención pueden ser cualesquier compuestos terminalmente etilénicamente insaturados que tienen más de un grupo insaturado. Entre los agentes reticuladores adecuados figuran, por ejemplo: dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, metacrilato de alilo, dimetacrilato de 1,3-propanodiol, dimetacrilato de 2,3-propanodiol, dimetacrilato de 1,6-hexanodiol, dimetacrilato de 1,4-butanodiol, CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂, siendo p=1-50, y CH₂=C(CH₃)C(=O)O(CH₂)_tO-C(=O)C(CH₃)=CH₂, siendo t=3-20, y sus correspondientes acrilatos. Un monómero reticulador preferido es CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂, en el que p es tal que el peso molecular numérico medio es de aproximadamente 400, de aproximadamente 600 o de aproximadamente 1000.

Generalmente, la cantidad total de componente reticulador es de como mínimo 0,1% en peso y, dependiendo de la identidad y la concentración de los restantes componentes y las propiedades físicas deseadas, puede ser de aproximadamente 20% en peso. El intervalo de concentración preferido del componente reticulador es de 0,1-17% (p/p).

Entre los iniciadores de polimerización adecuados para los materiales del dispositivo que contienen un cromóforo de la presente invención figuran iniciadores térmicos y fotoiniciadores. Entre los iniciadores térmicos preferidos figuran iniciadores peroxi de radicales libres, tales como (peroxi-2-etil)hexanoato de t-butilo y peroxidicarbonato de di-(t-butilciclohexilo) (asequible comercialmente como Perkadox® 16, de Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Típicamente los iniciadores están presentes en una cantidad de aproximadamente 5% (p/p) o menos. La cantidad total de iniciador habitualmente no está incluida cuando se determinan las cantidades de otros ingredientes.

Las LIO construidas con los materiales de la presente invención pueden ser de cualquier diseño capaz de laminarse o plegarse a una sección transversal pequeña que pueda hacerse pasar a través de una incisión relativamente menor. Por ejemplo, las LIO pueden ser de lo que se conoce como de diseño de una pieza o multipiezas y comprender componentes ópticos y hápticos. La parte óptica es la parte que actúa como lente. Las partes hápticas están unidas a la óptica y mantienen la parte óptica en su lugar adecuado en el ojo. La(s) parte(s) óptica y háptica(s) pueden ser del mismo material o de materiales diferentes. Una lente multipieza es denominada así porque las partes óptica y háptica(s) se hacen separadamente y luego las partes hápticas se unen a la parte óptica. En una lente de una sola pieza, la parte óptica y las hápticas están hechas en una sola pieza de material. Dependiendo del material, luego se cortan las partes hápticas o se tornean para producir la LIO.

Además de para LIO, los materiales de la presente invención son también adecuados para uso en otros dispositivos ópticos, tales como lentes de contacto, queratoprótesis e incrustaciones o anillos corneales.

La invención se ilustrará más con los ejemplos siguientes cuyo fin es ilustrativo, no limitativo.

Ejemplo 1: Síntesis de (2)

Se disuelve en HCl acuoso 2-amino-4-(2-amino-etil)-fenol (1) (1 mmol). La solución se enfría a 0°C y a ella se añade lentamente, mientras que se agita, 1 mmol de NaNO₂ disuelto en agua. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 1 h y luego se añade a gotas mientras que se agita NaN₃ (2 mmol) disuelto en agua. La mezcla resultante se mantiene a 0°C durante 1 h, luego se quita el baño de enfriamiento y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. El producto se somete a extracción con acetato de etilo, se lava con solución saturada de NaHCO₃ y H₂O. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, luego se elimina el disolvente en vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose 4-(2-amino-etil)-2-azido-fenol (2).

Ejemplo 2: Síntesis de (3)

Se purga con N₂ un matraz y se carga con 2-bromo-4-metilfenol (20 mmol) que se disuelve en Et₃N/dioxano 1/1. Se añade dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (PdCl₂(PPh₃)₂) (0,2 mmol) y seguidamente 0,4 mmol de CuI. A la mezcla de reacción se añade gota a gota trimetilsililacetileno (24 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche bajo nitrógeno. Se eliminan los disolventes en vacío y el líquido resultante se extrae lavando con etil éter. Los extractos en etil éter es combinan y la combinación se lava con H₂O, luego se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el disolvente en vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna. El producto purificado se pone en un matraz purgado con N₂ y se disuelve en metanol. Se añade fluoruro potásico (65 mmol) y la mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de N₂ durante 16 h. Se vierte la mezcla de reacción en CH₂Cl₂ y se somete a extracción con H₂O, luego se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente en vacío. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose 2-etinil-4-metilfenol (3).

Ejemplo 3: Síntesis de (4)

Se carga un matraz con 100 mmol de ácido bórico y seguidamente con solución 6N de HCl para ajustar la mezcla de reacción a pH 2. Una vez que se ha disuelto la sal, se añaden a la solución de reacción 20 mmol de o-toluidina y seguidamente hielo en cantidad suficiente para reducir la temperatura de la solución a 0°C. En un matraz separado se disuelven en agua-hielo 20 mmol de nitrito sódico (NaNO₂). La solución de NaNO₂ se añade a gotas con agitación constante a la solución de o-toluidina. Se mantiene el pH de la solución añadiendo HCl 6 N. Finalizada la adición de nitrito sódico, se añade hielo para mantener a 0°C la temperatura de la mezcla de reacción. Se carga un tercer matraz con 20 mmol de 2-etinil-4-metil-fenol (3), agua y NaOH 2,5 N (20 mmol), que luego se añade a gotas a la mezcla de reacción enfriada con hielo agitando constantemente. Se agita la mezcla de reacción durante 15 min a pH 2,0-2,5. Se añade NaOH (2,5 N) en pequeñas partes alícuotas a la solución de reacción aumentando el pH a 8,5. Se deja que la solución de reacción se caliente a temperatura ambiente. Se añade solución de fosfato sódico dibásico (100 mmol) y se ajusta el pH a 6,0 con HCl 6 N. Se filtra el producto de reacción, se enjuaga con agua-hielo y se seca al aire. El producto se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose 2-etinil-4-metil-6-o-tolilazo-fenol (4).

Ejemplo 4: Síntesis de (5)

Se purga con N₂ un matraz que contiene una barra de agitación revestida con PTFE y se carga con 15 mmol de la arilazida (2), 15 mmol de arilacetileno (4), N,N-dimetilformamida, 3,0 mmol de N,N, N', N'', N'''pentametildietilentriammina y 1,5 mmol de CuBr. Se agita el matraz durante 20 h a temperatura ambiente. Luego se

expone al aire la mezcla de reacción y se purifica haciéndola pasar a través de una columna cromatográfica de alúmina. Se recoge el eluyente y se elimina el disolvente en vacío, obteniéndose el producto (5).

Ejemplo 5: Síntesis de (6)

Se purga con N₂ un matraz que contiene una barra de agitación revestida con PTFE y se carga con 10 mmol del triazol aminofuncional (5) y THF. Se añade a gotas ácido metacrílico (10 mmol) a la solución de THF en agitación. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente en vacío y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna. Se recoge el eluyente y el disolvente se elimina en vacío, obteniéndose el producto (6).

Ejemplos 6-9. Copolimerización de un cromóforo con un monómero que forma el dispositivo

Se carga un vial con los ingredientes de la Tabla 1 excepto el iniciador. La solución se mezcla íntimamente y se desgasifica burbujeando con nitrógeno. Se añade el iniciador y la solución se vuelve a mezclar íntimamente. La solución se filtra a través de un filtro de PTFE de 0,2 micrómetros y se pasa a moldes de polipropileno. Se calientan los moldes en un horno de convección mecánico a 70°C durante 1 h, luego a 110°C durante 2 h. Se sacan de los moldes de polipropileno las muestras del copolímero resultante y se someten a extracción en acetona a reflujo durante al menos 3 h, luego se enjuagan con acetona fresca y se deja que se sequen. El polímero extraído se seca en vacío a 70°C durante al menos 3 h.

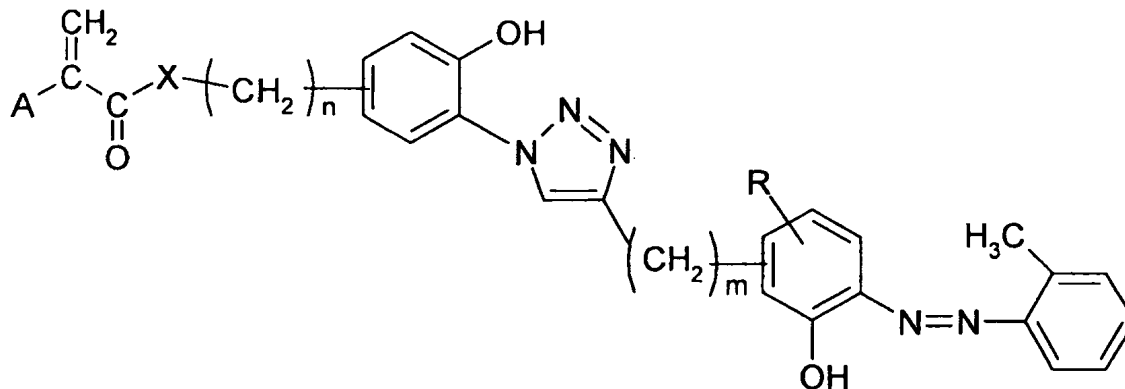
Tabla 1. Formulaciones representativas de copolímero

Ingrediente	Cantidad (% p/p)			
	6	7	8	9
PEA	65,0	80,0	0,0	65,0
PEMA	29,95	0,0	0,0	31,25
PBMA	0,0	0,0	82,15	0,0
HEMA	0,0	14,95	0,0	0,0
PEG(1000)DMA	0,0	0,0	15,0	0,0
EGDMA	0,0	0,0	1,0	0,0
BDDA	3,2	3,2	0,0	3,2
o-MTP	1,8	1,8	1,8	0,0
Cromóforo (6)	0,05	0,05	0,05	0,5
Perkadox®165	1,0	1,0	1,0	1,0
PEA = acrilato de 2-feniletilo PEMA = metacrilato de 2-feniletilo PBMA = metacrilato de 4-fenilbutilo HEMA = metacrilato de 2-hidroxietilo PEG(1000)DMA = dimetacrilato de polietilenglicol (1000) EGDMA = dimetacrilato de etilenglicol BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol oMTP = o-metalil Tinuvin P				

Esta invención se ha descrito por referencia a ciertas realizaciones preferentes, pero debe entenderse que se puede realizar en otras formas específicas o variaciones de las mismas sin desviarse de sus características especiales o esenciales. Por tanto, las realizaciones descritas antes se consideran como ilustrativas en todos los aspectos y no restrictivas, siendo indicativas del alcance de la invención las reivindicaciones anexas más bien que la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un cromóforo de la fórmula



en la que

A=H o CH₃,

X=O o NH,

n=2-6,

m=0-6 y

R=H, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

2. El cromóforo de la reivindicación 1, en el que

A=CH₃,

X=NH,

n=2,

m=0 y

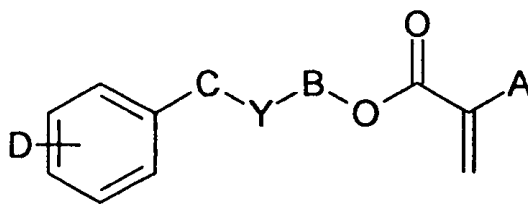
R=CH₃.

3. Un material para dispositivo oftálmico que comprende el cromóforo de la reivindicación 1 y un monómero que forma el dispositivo seleccionado entre el grupo constituido por monómeros acrílicos y monómeros que contienen silicona.

4. El material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 3, material para dispositivo oftálmico que comprende de 0,1 a 5% (p/p) del cromóforo de la reivindicación 1.

5. El material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 4, material para dispositivo oftálmico que comprende de 0,5 a 3% (p/p) del cromóforo de la reivindicación 1.

6. El material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 3, material para dispositivo oftálmico que comprende un monómero que forma el dispositivo, de fórmula (II):



en la que:

A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH,

B es (CH₂)_m o [OCH₂]₂,_z,

5 C es (CH₂)_w,

m es 0-6,

z es 1-10,

Y es nada, O, S o NR', con tal que, si Y es O, S o NR', B sea (CH₂)_m,

R' es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n'=1-10), iso-OC₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅,

10 w es 0-6, con tal que m+w ≤ 8, y

D es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

7. El material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 6 en el que en la fórmula (II):

A es H o CH₃,

B es (CH₃)_m,

15 m es 1-5,

Y es nada u O,

w es 0-1 y

D es H.

20 8. El material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 7, material para dispositivo oftálmico que comprende un monómero seleccionado entre el grupo constituido por:

metacrilato de bencilo, metacrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 5-fenilpentilo, metacrilato de 2-benciloxietilo y metacrilato de 3-benciloxipropilo, y sus correspondientes acrilatos.

9. El material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 3, material para dispositivo oftálmico que comprende un agente de reticulación.

25 10. El material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 3, que es un material para una LIO que contiene de 0,1 a 5% (p/p) del cromóforo de la reivindicación 1, obtenible por copolimerización del cromóforo con un monómero que forma el dispositivo y un agente de reticulación.

11. Una lente intraocular que comprende el cromóforo de la reivindicación 1.

12. Un dispositivo oftálmico que comprende el material para dispositivo oftálmico de la reivindicación 3.

30 13. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 11, dispositivo oftálmico que se selecciona entre el grupo constituido por una lente intraocular, una lente de contacto, una queratoprótesis y una incrustación o anillo corneal.