



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 186**

51 Int. Cl.:  
**C08G 77/388** (2006.01)  
**G02B 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08728246 .3**  
96 Fecha de presentación : **25.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2125935**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Síntesis mejorada de prepolímeros de siloxano catiónicos.**

30 Prioridad: **26.01.2007 US 886675 P**  
**24.01.2008 US 18910**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.05.2011**

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

72 Inventor/es: **Nunez, Ivan, M.;**  
**Kunzler, Jay, Friedrich;**  
**Schorzman, Derek, A. y**  
**Stanbro, Jason**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 359 186 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

Síntesis mejorada de prepolímeros de siloxano catiónicos

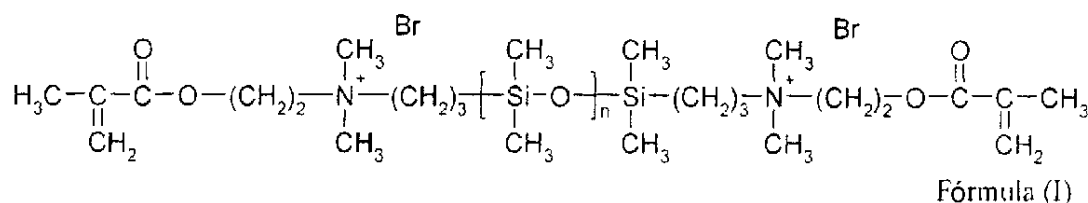
## 5 CAMPO

Esta solicitud se refiere a métodos mejorados de síntesis de prepolímeros de siloxano catiónicos, así como a un prepolímero de siloxano catiónico específico que tiene una compatibilidad mejorada con monómeros de metacrilato de siloxano monofuncionales, y a dispositivos médicos que contienen el prepolímero de siloxano catiónico.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

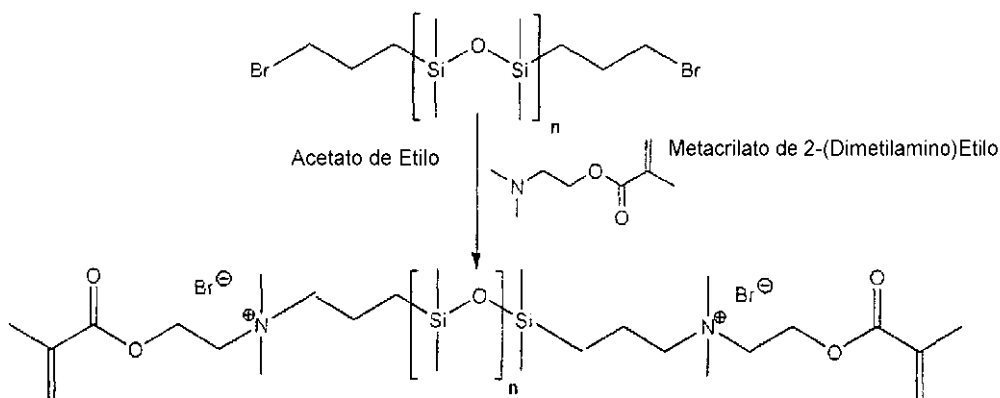
La Solicitud de Patente de Estados Unidos con número de publicación 2007/0142584, presentada el 27 de enero de 2006 desvela ciertos prepolímeros de siloxano catiónicos, que son capaces de formar dispositivos médicos extraíbles en agua, así como métodos de fabricación de los monómeros. Un ejemplo de un monómero hecho de acuerdo con el enfoque sintético anterior se proporciona en la Fórmula (I) a continuación:



15

en la que n es un número entero de 1 a aproximadamente 300.

El método mostrado en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con número de publicación 2007/0142584 usado para sintetizar un siloxano catiónico con protección terminal de metacrilato (contraíón bromuro) se muestra a continuación:

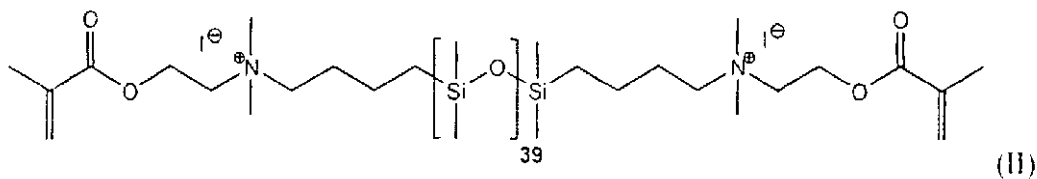


20

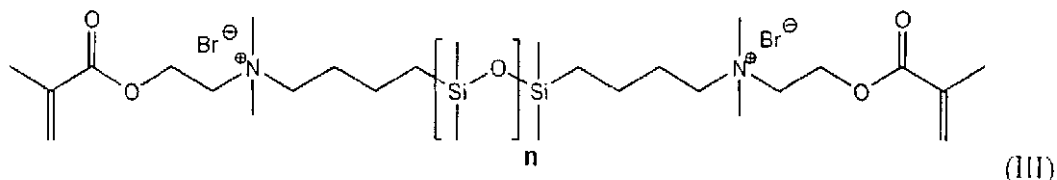
Este esquema de reacción requiere el uso de una gran exceso del inhibidor de polimerización 3,5-Di-terc-4-butilhidroxitolueno (BHT), así como un gran exceso del reactante metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (DMAEMA). Otro inhibidor que podría usarse es 4-metoxifenol (MEHQ). Aunque hay un gran exceso de DMAEMA, esta reacción ocurre a una velocidad muy lenta (100 horas a 60°C) antes de que la conversión del producto alcance el 100%. Además, el punto de ebullición de DMAEMA es 182°C. Debido a la naturaleza catiónica del producto final, la única manera de retirar el DMAEMA no reaccionado es con una combinación de alto vacío y calor (separación). El lavado del material da como resultado la emulsión y fraccionamiento del producto. También, puesto que el producto tiene funcionalidad metacrilato, la separación del DMAEMA es problemática y, a menudo, da como resultado la polimerización prematura del producto de reacción. Este es especialmente el caso cuando la reacción se aumenta de escala. Por lo tanto, sería deseable un método de síntesis mejorado de prepolímeros de siloxano catiónicos.

30

Además, aunque monómeros tales como aquellos reivindicados en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con número de publicación 2007/0142584 proporcionan dispositivos médicos que son totalmente adecuados en algunas circunstancias, se determinó que los dispositivos médicos preparados a partir de una mezcla de monómero que contiene una mayor cantidad de metacrilato siloxano monofuncional sería altamente deseable. Se ha descubierto que una sal de yodo de un prepolímero de siloxano catiónico, que tiene la fórmula estructural (II) mostrada a continuación:



permite que una mayor cantidad de metacrilato de siloxano monofuncional se incorpore en la mezcla de monómero que la sal de bromo del prepolímero de siloxano catiónico, como se muestra en la Fórmula (III)

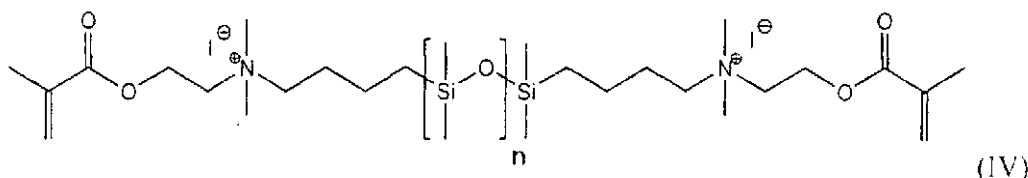


5 en la que n es igual a 39.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

10 Se proporcionan en este documento métodos de preparación de un prepolímero de siloxano catiónico en el que el producto de reacción se aísla más fácilmente que los prepolímeros de siloxano catiónicos preparados de acuerdo con un método previo. El método comprende, en una realización, hacer reaccionar polidimetilsiloxano de bis-bromobutilo con 2-(metilamino)etanol en un disolvente polar, tal como dioxano, para proporcionar un primer producto de reacción. El primer producto de reacción se hace reaccionar después con cloruro de metacrilóilo o anhídrido metacrílico en presencia de trietilamina, en un disolvente polar tal como cloroformo, para proporcionar un segundo producto de reacción. El segundo producto de reacción se hace reaccionar después con yodometano en tetrahidrofurano para proporcionar el tercer producto de reacción como un prepolímero de siloxano con funcionalidad catiónica.

15 Se proporciona también un prepolímero de siloxano catiónico mejorado que proporciona un material de lente que tiene propiedades mejoradas en comparación con otros polímeros de siloxano catiónicos. El prepolímero de siloxano catiónico mejorado es un monómero que tiene la siguiente fórmula (IV):



en la que n es de 0 a 200.

#### 20 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Ninguna

#### DESCRIPCION DETALLADA

25 Se proporciona en este documento un método mejorado de preparación de prepolímeros de siloxano catiónicos funcionalizados. En una realización, el método comprende hacer reaccionar un polisiloxano de bis-haluro, tal como polidimetilsiloxano de bis-bromobutilo con una hidroxilamina secundaria funcionalizada con alquilo, tal como 2-(metilamino)etanol, para proporcionar un primer producto de reacción. Otras hidroxilaminas secundarias funcionalizadas con alquilo incluyen 2-(etilamino) etanol, 2-(propilamino) etanol, 2-(butilamino) etanol.

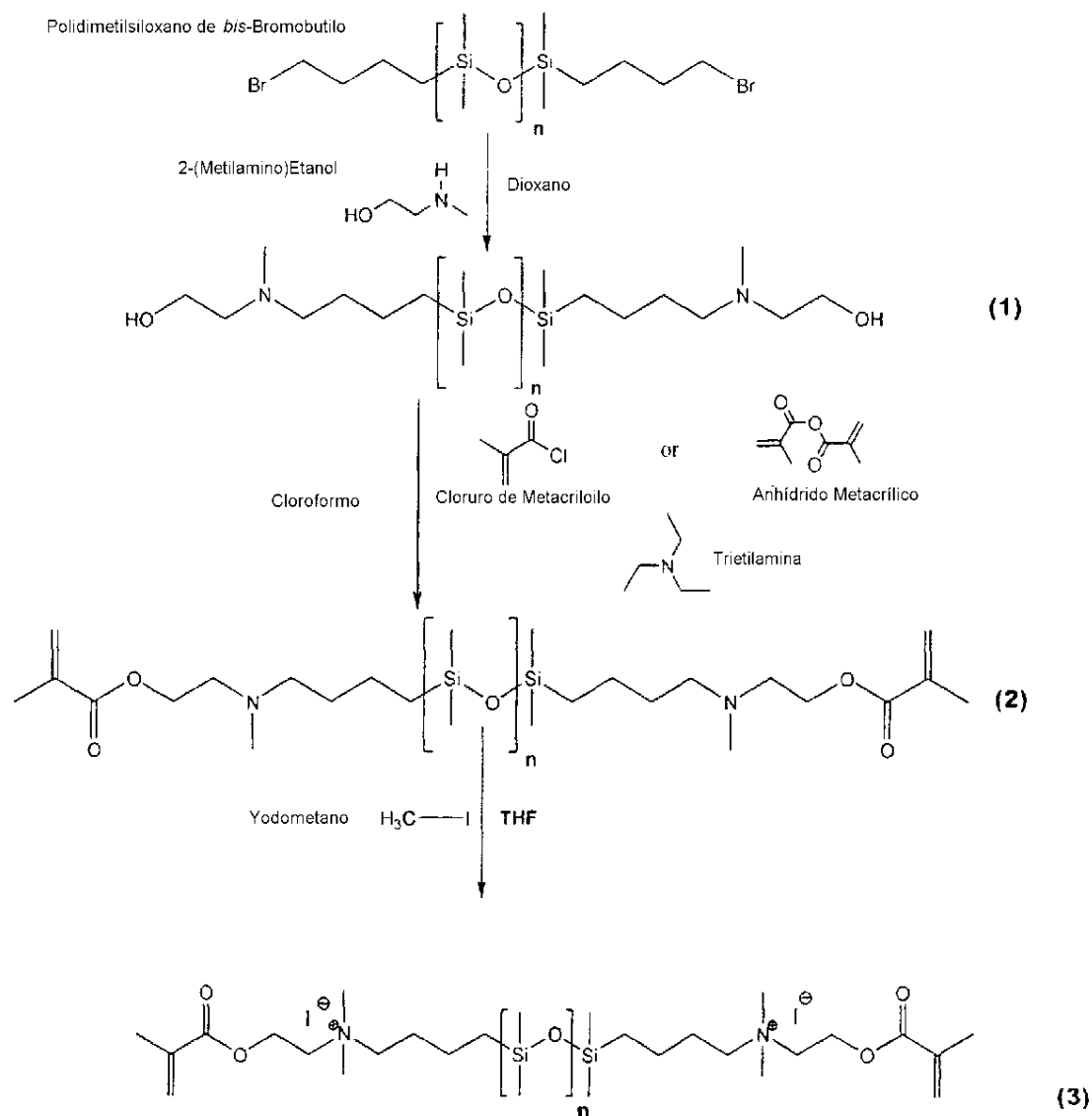
30 La reacción se realiza en un disolvente polar. Los disolventes se seleccionan porque son capaces de disolver los reactantes y aumentar la velocidad de reacción. Los ejemplos de disolventes polares incluyen acetato de etilo, dioxano, THF, DMF, cloroformo, etc.

El primer producto de reacción se hace reaccionar después con un agente de metacrilación para proporcionar un segundo producto de reacción que tiene grupos terminales polimerizables vinilo en el polisiloxano. Los ejemplos de agentes de metacrilación incluirían cloruro de metacrilóilo, anhídrido metacrílico, metacrilato de 2-isocianatoetilo, ácido itacónico y anhídrido itacónico.

35 Debido a que el HCl se produce durante esta fase de la reacción, que podría dar como resultado el deterioro del polisiloxano, un aceptor de ácido tal como trietilamina, trietanolamina o 4-dimetilaminopiridina se usa para reducir la cantidad de HCl formado durante la síntesis. Como se usa en este documento, la expresión "aceptor de ácido" se refiere a un material que reacciona con cualquier ácido que, de lo contrario, se formaría durante la síntesis, para evitar la degradación del producto de reacción.

40 Para cuaternizar los grupos amina en el polisiloxano del segundo producto de reacción, se usa un haluro de alquilo, tal como yodometano como agente de cuaternización, para proporcionar el tercer producto de reacción final. El

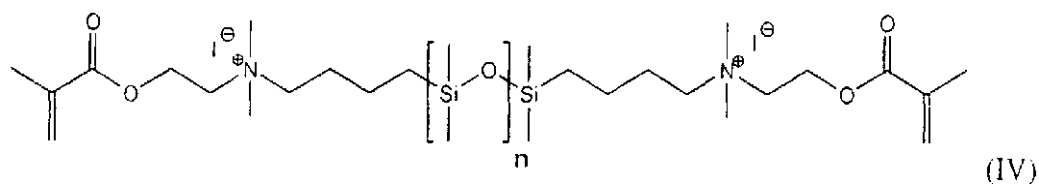
producto final se aísla mediante retirada del disolvente y cualquier haluro de alquilo residual de la mezcla de reacción.  
 En el siguiente esquema de reacción se proporciona una representación esquemática del método:



5 Esta nueva ruta sintética divide la síntesis en tres etapas, y difiere drásticamente del procedimiento anterior en que la funcionalidad cuat. se forma en la última etapa de la reacción. Este cambio en la ruta sintética permite una retirada fácil de materiales de partida no reaccionados, y reduce significativamente la aparición de polimerización prematura. También puede conseguirse el uso de niveles menores de inhibidor de polimerización en la síntesis del prepolímero de siloxano catiónico.

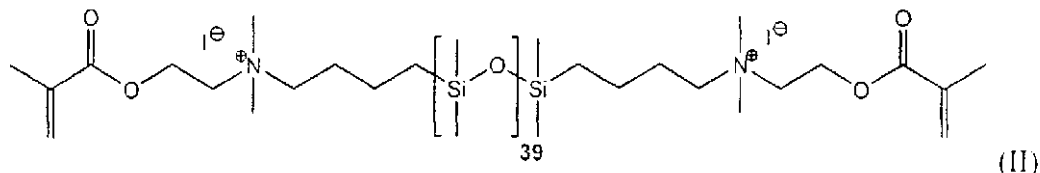
10 Siguiendo el esquema sintético dado, una cantidad conocida de polidimetoxisilano de bis-bromobutilo, con peso molecular conocido, se calentó a reflujo en dioxano con 2-(metilamino)etanol durante 72 horas a 75°C, dando el producto de reacción (1) después del aislamiento. La estructura de (1) se verificó por análisis de RMN. El producto (1), con cloroformo como disolvente, se permitió después que reaccionara con cloruro de metacrilóilo en presencia de trietilamina a temperatura ambiente, dando el producto de reacción (2) después del aislamiento. La estructura del producto (2) se verificó también por análisis de RMN. La etapa final de la síntesis era la cuaternización de (2) con yodometano, usando THF como disolvente para producir un producto de reacción (3) después de 15 horas a 45°C. La estructura del producto final (3) se verificó por RMN, SEC y análisis de Espectrometría de Masas.

15 El método es particularmente útil para sintetizar el siguiente prepolímero, que tiene propiedades deseables para formar un dispositivo médico.



en la que n es de 0 a 200.

Un monómero preferido se muestra a continuación, donde n es igual a 39.



5 Sorprendentemente, se descubrió que el uso de la sal de yodo del prepolímero de polisiloxano catiónico, en comparación con la forma de sal de bromo, daba como resultado una mezcla de monómero que tenía una compatibilidad mejorada con los otros prepolímeros. La compatibilidad mejorada se demostró mediante una comparación visual hecha entre las dos formulaciones. Más del 3% de un material de polisiloxano monofuncional provocó turbidez en la formulación hecha con la sal de bromo de un prepolímero de siloxano catiónico mientras que hasta el 4,5% del material de polisiloxano monofuncional se añadió a una formulación hecha con la sal de yodo de un prepolímero de siloxano catiónico, sin turbidez resultante. Esta compatibilidad mejorada da como resultado una mezcla de monómero que permite un aumento de las concentraciones de comonómeros monofuncionales, lo que da como resultado un producto polimerizado que tiene propiedades físicas mejoradas.

10 En un aspecto adicional, la invención incluye artículos formados del dispositivo que forma mezcla de monómero que comprende los prepolímeros de fórmula (IV). De acuerdo con realizaciones preferidas, el artículo es el producto de polimerización de una mezcla que comprende el prepolímero de siloxano catiónico mencionado anteriormente de fórmula (II) y al menos un segundo monómero. Los artículos preferidos son ópticamente transparentes y útiles como una lente de contacto.

15 Los artículos útiles hechos con estos materiales pueden requerir monómeros hidrófobos que posiblemente contienen silicio. Las composiciones preferidas tienen monómeros tanto hidrófilos como hidrófobos. La invención es aplicable a una amplia variedad de materiales poliméricos rígido o blandos. Los materiales poliméricos especialmente preferidos son lentes que incluyen lentes de contacto, lentes intraoculares fáquicas y afáquicas e implantes corneanos, aunque todos los materiales poliméricos, incluyendo biomateriales, se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Se prefieren especialmente los hidrogeles que contienen silicio.

20 La presente invención proporciona también dispositivos médicos, tales como válvulas cardíacas y películas, dispositivos quirúrgicos, sustitutos de vasos, dispositivos intrauterinos, membranas, diafragmas, implantes quirúrgicos, vasos sanguíneos, uréteres artificiales, tejido mamario artificial y membranas destinadas a entrar en contacto con el fluido corporal fuera del cuerpo, como por ejemplo membranas para diálisis de riñón y máquinas corazón/pulmón y similares, catéteres, protectores bucales, revestimientos dentadura, dispositivos oftálmicos y especialmente lentes de contacto.

25 Los hidrogeles que contienen silicona se preparan polimerizando una mezcla que contiene, al menos, un monómero que contiene sílice y al menos un monómero hidrófilo. El monómero que contiene silicio puede funcionar como un agente de reticulación (definiéndose un reticulante como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables) o puede emplearse un reticulante diferente.

30 Un ejemplo previo del material para lente de contacto que contiene silicio se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.153.641 (Deichert et al cedida a Bausch & Lomb Incorporated). Las lentes se fabrican a partir de monómeros de poli(organosiloxano), que están unidas  $\alpha, \omega$  terminalmente a través de un grupo hidrocarburo divalente a un grupo insaturado activado polimerizado. Diversos prepolímeros que contienen silicio hidrófobos, tales como 1,3-bis(metacriloxialquil)-polisiloxanos, se copolimerizaron con monómeros hidrófilos conocidos tales como metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).

35 La Patente de Estados Unidos Nº 5.358.995 (Lai et al) describe un hidrogel que contiene silicio, que está comprendido por el prepolímero de polisiloxano terminado en éster acrílico, polimerizado con un monómero de (met)acrilato de polisiloxanilalquilo voluminoso y al menos un monómero hidrófilo. La Patente de Lai et al está cedida a Bausch & Lomb Incorporated. El prepolímero de polisiloxano terminado en éster acrílico, conocido habitualmente como  $M_2 D_x$  consiste en dos grupos terminales éster acrílico y "x" es el número de unidades de repetición de dimetilsiloxano. Los monómeros de (met)acrilato de polisiloxanilo voluminosos preferidos son tipo TRIS (metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano), siendo los monómeros hidrófilos acrílico o vinilo.

40 Otros ejemplos de mezclas de monómero que contienen silicio que pueden usarse con esta invención incluyen las siguientes: mezclas de monómero de carbonato de vinilo y carbamato de vinilo, como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.070.215 y 5.610.252 (Bambury et al); mezclas de monómero de fluorosilicio, como se describe en

las Patentes de Estados Unidos N° 5.321.108; 5.387.662 y 5.539.016 (Kunzler et al); mezclas de monómero de fumarato, como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 5.374.662; 5.420.324 y 5.496.871 (Lai et al) y mezclas de monómero de uretano como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 5.451.651; 5.648.515; 5.639.908 y 5.594.085 (Lai et al), todas las cuales están cedidas comúnmente al cesionario del presente documento Bausch & Lomb Incorporated.

Los ejemplos de materiales hidrófobos, sin silicio, incluyen acrilatos y metacrilatos de alquilo.

El prepolímero de siloxano catiónico puede copolimerizarse con una amplia variedad de monómeros hidrófilos, para producir lentes de hidrogel de silicona. Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen: ácidos carboxílicos insaturados, tales como ácidos metacrílicos y acrílicos; alcoholes sustituidos acrílicos, tales como 2-hidroxietilmetacrilato y 2-hidroxietilacrilato; vinil lactama, tal como N-vinil pirrolidona (NVP) y 1-vinilazonam-2-ona; y acrilamidas, tales como metacrilamida y N,N-dimetilacrilamida (DMA).

Otros ejemplos adicionales son los monómeros de carbonato de vinilo o carbamato de vinilo hidrófilos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.070.215 y los monómeros de oxazolona hidrófilos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos adecuados resultarán evidentes para un experto en la materia.

Los reticulantes hidrófobos incluirán metacrilatos tales como dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) y metacrilato de alilo (AMA). En contraste con las mezclas de monómero de hidrogel de silicio tradicionales, las mezclas de monómero que contienen el prepolímero de siloxano cuaternizado de la invención de este documento son relativamente solubles en agua. Esta característica proporciona ventajas sobre las mezclas de monómero de hidrogel de silicio tradicionales en que hay menos riesgo de incompatibilidad de separación de fases, que da como resultado lentes turbias y los materiales polimerizados pueden extraerse con agua. Sin embargo, cuando se desee, pueden usarse también métodos de extracción orgánica tradicionales. Además, las lentes extraídas demuestran una buena combinación de permeabilidad a oxígeno (Dk) y bajo módulo, propiedades que se sabe que son importantes para obtener lentes de contacto deseables. Además las lentes preparadas con los prepolímeros de siloxano cuaternizados de la invención de este documento son humedecibles incluso sin tratamiento superficial, proporcionan una liberación del molde en seco, no requieren disolventes en la mezcla de monómero (aunque pueden usarse disolventes tales como glicerol) el material polimerizado extraído no es citotóxico y la superficie es lubricosa al tacto. En los casos donde la mezcla de monómero polimerizado que contiene los prepolímeros de siloxano cuaternizados de la invención de este documento no demuestran una resistencia a desgarrar deseable, pueden añadirse agentes de refuerzo tales como TBE (metacrilato de 4-1-butil-2-hidroxiclohexilo) a la mezcla de monómero. Otros agentes de refuerzo los conocen bien los expertos habituales de la materia y pueden usarse también cuando sea necesario.

Aunque una ventaja de los prepolímeros de siloxano catiónicos descritos en este documento es que son relativamente solubles en agua y también solubles en sus comonómeros, puede incluirse un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial. Como se usa en este documento, la expresión "diluyente orgánico" abarca compuestos orgánicos que minimizan la incompatibilidad de los componentes en la mezcla monomérica inicial y son sustancialmente no reactivos con los componentes en la mezcla inicial. Adicionalmente, el diluyente orgánico sirve para minimizar la separación de fases de los productos polimerizados producidos por polimerización de la mezcla monomérica. Además, el diluyente orgánico generalmente tampoco será inflamable.

El diluyente orgánico contemplado incluye terc-butanol (TBA); dioles, tales como etilenglicol y propilenglicol; y polioles, tales como glicerol. Preferiblemente, el diluyente orgánico es suficientemente soluble en el disolvente de extracción para facilitar su retirada de un artículo curado durante la etapa de extracción.

Otros diluyentes orgánicos adecuados resultarán evidentes para una persona experta habitual en la materia.

El diluyente orgánico se incluye en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto deseado. Generalmente, el diluyente se incluye al 5 a 60% en peso de la mezcla monomérica, prefiriéndose especialmente del 10 al 50% en peso.

De acuerdo con el presente proceso, la mezcla monomérica, que comprende al menos un monómero hidrófilo, al menos un prepolímero de siloxano catiónico y opcionalmente el diluyente orgánico, se conforma y cura por métodos convencionales tales como moldeo estático o moldeo por centrifugación.

La formación de lentes, por lo tanto, puede ser por polimerización por radicales libres, tales como catalizadores de azobisisobutironitrilo (AIBN) y peróxido, usando iniciadores en condiciones tales como aquellas expuestas en la Patente de Estados Unidos N° 3.808.179. La fotoiniciación de polimerización de la mezcla de monómero se conoce bien en la técnica y puede usarse en el proceso de formación de un artículo como se describe en este documento. Pueden añadirse colorantes y similares antes de la polimerización del monómero.

Posteriormente, una cantidad suficiente de monómero no reaccionado y, cuando está presente, el diluyente orgánico, se retira del artículo curado para mejorar la biocompatibilidad del artículo. La liberación de los monómeros no polimerizados en el ojo tras la instalación de una lente puede provocar irritación y otros problemas. A diferencia de otras mezclas de monómero que deben extraerse con disolvente inflamables, tales como alcohol isopropílico, debido a las propiedades de los nuevos prepolímeros de siloxano cuaternizados descritos en este documento, pueden usarse disolventes no inflamables, incluyendo agua para el proceso de extracción.

Una vez que se forman los biomateriales formados a partir de la mezcla de monómero polimerizado que contiene los monómeros de prepolímeros de siloxano catiónicos descritos en este documento, después se extraen para prepararlos para envasado y uso final. La extracción se consigue exponiendo los materiales polimerizados a diversos disolventes tales como agua, terc-butanol etc. durante periodos de tiempo variables. Por ejemplo, un proceso de

extracción es sumergir los materiales polimerizados en agua durante aproximadamente tres minutos, retirar el agua y después sumergir los materiales polimerizados en otra alícuota de agua durante aproximadamente tres minutos, retirar la alícuota del agua y después esterilizar en autoclave el material polimerizado en agua o solución tampón.

5 Después de la extracción de los monómeros no reaccionados y cualquier diluyente orgánico, el artículo conformado, por ejemplo una lente RGP se mecaniza opcionalmente por diversos procesos conocidos en la técnica. La etapa de mecanizado incluye corte con torno de una superficie de una lente, corte con torno del borde de una lente, afinado del borde de una lente o pulido del borde o superficie de una lente. El presente proceso es particularmente ventajoso para procesos en los que la superficie de una lente se corta con torno, puesto que el mecanizado de la superficie de una lente es especialmente difícil cuando la superficie es pegajosa o gomosa.

10 Generalmente, dichos procesos de mecanizado se realizan antes de que el artículo se libere de una parte del molde. Después de la operación de mecanizado, las lentes pueden liberarse de la parte del molde e hidratarse. Como alternativa, el artículo puede mecanizarse después de la retirada de la parte del molde y después hidratarse.

#### EJEMPLOS

15 Todos los disolventes y reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI, y se usan tal cual se recibieron con excepción del poli(dimetilsiloxano) terminado en aminopropilo, 900-1000 y 3000 g/mol obtenido en Gelest, Inc., Morrisville, PA, y metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano, obtenido de Silar Laboratories, Scotia, NY, que se usaron ambos sin purificación adicional. Los monómeros metacrilato de 2-(hidroxietilo) y 1-vinil-2-pirrolidona se purificaron usando técnicas convencionales.

#### Mediciones analíticas

20 *RMN:* La caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN) se realiza usando un espectrómetro Varian de 400 MHz usando técnicas convencionales en la técnica. Las muestras se disuelven en cloroformo-d (99,8% atómico D) a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se determinan asignando el pico de cloroformo residual a 7,25 ppm. Las áreas de pico y proporciones de protones se determinan por integración de los picos separados de la medida inicial. Los patrones de división (s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a= ancho) y constantes de acoplamiento (J/Hz) se presentan cuando están presentes y son claramente distinguibles.

25 *SEC:* Los análisis por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC) se realizaron por inyección de 100  $\mu\text{l}$  de muestra disuelta en tetrahidrofurano (THF) (5-20 mg/ml) en una columna de Lecho Mixto E de Gel PL (x2), de Polymer Labs, a 35°C usando una bomba Waters 515 HPLC y un caudal de fase móvil de THF con calidad para HPLC de 1,0 ml/min, y detectado mediante un Refractómetro Diferencial Waters 410 a 35°C. Los valores de  $M_n$ ,  $P_m$  y polidispersidad (PD) se determinaron por comparación con patrones estrechos de Poliestireno, de Polymer Lab.

30 *ESI-TOF EM:* El análisis de EM con tiempo de vuelo (TOF) y electronebulización (ESI) se realizó en un instrumento Applied Biosystems Mariner. El instrumento funcionaba en modo ión positivo. El instrumento está calibrada respecto a masas con una solución patrón que contiene lisina, angiotensinógeno, bradiquinina (fragmento 1-5) y des-Pro bradiquinina. Esta mezcla proporciona un calibrado de siete puntos de 147 a 921 m/z. Los parámetros de tensión aplicada se optimizan a partir de la señal obtenida de la misma solución patrón.

35 Las soluciones madre de las muestras de polímero se preparan como 1 mg/ml entre tetrahidrofurano (THF). A partir de estas soluciones madre, se preparan muestras para el análisis ESI-TOF EM como soluciones 30  $\mu\text{M}$  en isopropanol (IPA), con adición del 2% en volumen de NaCl en IPA. Las muestras se infunden directamente en el instrumento ESI-TOF EM a un caudal de 35  $\mu\text{l}/\text{min}$ .

40 *Propiedades Mecánicas y Permeabilidad a Oxígeno:* Los ensayos de módulo y alargamiento se realizan de acuerdo con ASTM D-1708a, empleando un instrumento Instron (Modo) 4502 donde la muestra de película de hidrogel se sumerge en solución salina tamponada con borato; un tamaño apropiado de la muestra de película tiene una longitud calibrada de 22 mm y una anchura de 4,75 mm, donde la muestra tiene adicionalmente extremos que forman una forma de hueso de perro para acomodar la sujeción de la muestra en las abrazaderas del instrumento Instron, y un espesor de 45 200+50 micrómetros.

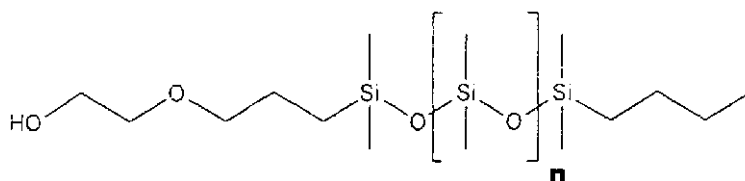
La permeabilidad a oxígeno (denominada también  $D_k$ ) se determina mediante el siguiente procedimiento. Pueden usarse otros métodos y/o instrumentos siempre y cuando los valores de permeabilidad a oxígeno obtenidos a partir del mismo sean equivalentes al método descrito. La permeabilidad a oxígeno de hidrogeles de silicona se mide mediante el método polarográfico (ANSI Z80.20-1998) usando un instrumento 02 Permeometer Modelo 201T (Createch, Albany, California EE.UU.), que tiene una sonda que contiene un cátodo de oro circular central en su extremo y un ánodo de plata aislado del cátodo. Las mediciones se toman únicamente en muestras de película de hidrogel de silicona planas, sin picaduras, inspeccionadas previamente, de tres espesores de centro diferentes que varían de 150 a 600 micrómetros. Las mediciones de espesor de centro de las muestras de película pueden medirse usando un calibre de espesor electrónico Rehder ET-1. Generalmente, las muestras de película tienen la forma de un disco circular. Las mediciones se toman con la muestra de película y la sonda sumergidas en un baño que contiene solución salina tamponada con fosfato en circulación (PBS) equilibrada a 35°C  $\pm 0,21^\circ$ . Antes de sumergir la sonda y la muestra de película en el baño de PBS, la muestra de película se pone y se centra sobre el cátodo prehumedecido con la PBS equilibrada, asegurando que no existen burbujas de aire o exceso de PBS entre el cátodo y la muestra de la película, y la muestra de película se asegura después a la sonda con una tapa de montaje, con la parte del cátodo de la sonda en contacto únicamente con la muestra de la película. Para películas de hidrogel de silicona, frecuentemente es útil emplear una membrana de polímero de teflón, que por ejemplo tiene una forma de disco circular entre el cátodo de 50 55 60

sonda y la muestra de la película. En dichos casos, la membrana de teflón se pone en primer lugar sobre el cátodo prehumedecido y después la muestra de película se pone sobre la membrana de teflón, asegurando que no existen burbujas de aire o exceso de PBS por debajo de la membrana de teflón o la muestra de película. Una vez recogidas las mediciones, sólo los datos con un valor del coeficiente de correlación (R2) de 0,97 o mayor deberían introducirse en el cálculo del valor de Dk. Se obtienen al menos dos mediciones de Dk por espesor y que satisfacen el valor de R2. Usando análisis de regresión conocidos, la permeabilidad a oxígeno (Dk) se calcula a partir de las muestras de película que tienen al menos tres espesores diferentes. Cualquier muestra de película hidratada con soluciones distintas de PBS se empapan en primer lugar en agua purificada y se permite que se equilibren durante al menos 24 horas y después se empapan en PHB y se permite que se equilibren durante al menos 12 horas. Los instrumentos se limpian regularmente y se calibran regularmente usando patrones RGP. Los límites superior e inferior se establecen calculando a +/- 8,8% de los valores de Depósitos establecidos por William J. Benjamin, et al. The Oxygen Permeability of Reference Materials, *Optom Vis Sci* 7 (12s): 95 (1997):

Nombre del Material	Valores de Depósito	Límite Inferior	Límite Superior
Fluoroperm30	26,2	24	29
Menicon EX	62,4	56	66
Quantum II	92,9	85	101

Abreviaturas

MI-MCR-C12



n es aproximadamente 11

- NVP 1-Vinil-2-pirrolidona
- TRIS Metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano
- HEM A Metacrilato de 2-hidroxietilo
- v-64 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
- PG 1,3-Propanodiol
- EGDMA Dimetacrilato de etilenglicol
- SA Metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etilo
- IMVT 1,4-bis[4-(2-metacriloxietil)fenilamino]antraquinona

Soluciones de monómero líquido que contienen prepolímeros de poli(dimetilsiloxano) con protección terminal catiónica a partir de los ejemplos siguientes, junto con otros aditivos comunes para materiales oftálmicos (diluyente, iniciador), se sujetan entre placas de vidrio silanizadas a diversos espesores y se polimerizan usando descomposición térmica del aditivo de generación de radicales libres calentando durante 2 horas a 100°C en una atmósfera de nitrógeno. Cada una de las formulaciones da una película insoluble, no pegajosa y transparente.

Las películas se retiran de las placas de vidrio y se hidratan/extraen en H<sub>2</sub>O desionizado durante un mínimo de 4 horas, se transfieren a H<sub>2</sub>O desionizada fresca y se esterilizan en autoclave 30 minutos a 121°C. Las películas enfriadas se analizan después para las propiedades seleccionadas de interés en materiales oftálmicos. Los ensayos mecánicos se realizan en solución salina tamponada con borato de acuerdo con ASTM D-1708a analizado anteriormente. Las permeabilidades a oxígeno, presentadas en unidades de Dk (o barrera), se miden en solución salina tamponada con fosfato a 35°C, usando películas aceptables con tres espesores diferentes, como se ha analizado anteriormente.

A menos que se indique específicamente de otra manera o quede claro mediante su uso, todos los números



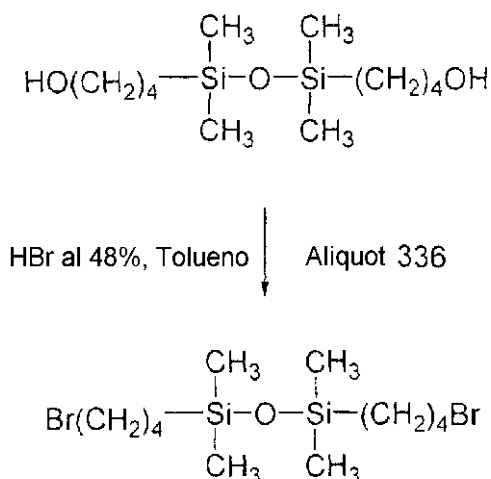
usados en los ejemplos deberían considerarse modificados por el término “aproximadamente” y son porcentajes en peso.

Ejemplo 1. Síntesis de 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano RD-1862 “I M2D39 Plus”

5 Este ejemplo detalla el procedimiento sintético para la producción del intermedio 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano.

I. Preparación de 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano

Esquema de Reacción



Materiales

- 10 1,3-bis(4-hidroxbutil)tetrametildisiloxano, separado al vacío a 60°C y 0,6 mbar durante 2 horas  
 Aliquot® 336 (marca registrada de Henkel Corporation), según se recibió Tolueno (99,5%) según se recibió  
 Ácido bromhídrico (48%) (HBr acuso), según se recibió NaCl Saturado  
 Solución de Bicarbonato Sódico 0,5 M  
 Sulfato de Magnesio (anhidro) según se recibió
- 15 Gel de sílice 60 (E. Merck 7734-4), según se recibió  
 Heptano (99%), según se recibió  
 Cloruro de metileno (99,5%), según se recibió

Equipo

- 20 Un matraz Morton de fondo redondo, de 3 bocas, de 5 l  
 Agitador mecánico de paletas de teflón  
 Condensador  
 Termómetro  
 Embudo de separación de 6 l  
 Aparato de filtración al vacío
- 25 Trampa de vacío doméstico (bajo)  
 Bomba de vacío, de desbaste  
 Columna cromatográfica (8,9 cm (3,5 pulgadas) x 76,2 cm (30 pulgadas))  
 Evaporador Rotatorio

Tolerancias

- 30 Temperaturas: ± 2°C  
 Tiempos: ± 1 hora  
 Volúmenes: ± 10 ml  
 Pesos: ± 0,2 g

Preparación

- 35 1. Un matraz Morton de fondo redondo, de 3 bocas, de 5 l, está equipado con un sistema de agitación mecánica de paletas de teflón y un condensador.  
 2. Se añade 1,3-bis(4-hidroxbutil)tetrametildisiloxano (837,2 g, 3,0 mol) al matraz junto con 48,6 g (0,12 mol) de

Aliquat® 336 en tolueno (1000 ml) y 2,0 l de HBr al 48% (ac.).

3. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 16 horas con agitación vigorosa.

4. Después de la refrigeración, la capa orgánica se separa en un embudo de separación de 6 l.

5. Se lava con 1 x 2 l de NaCl saturado, Solución de Bicarbonato Sódico 0,5 M (3 x 500 ml).

5 6. Se seca sobre sulfato de magnesio y el producto se filtra al vacío.

7. Se calienta el producto a 60°C y los disolventes se retiran con un bomba de desbaste (1,3 mbar). El rendimiento bruto se espera que sea de aproximadamente 1250 g.

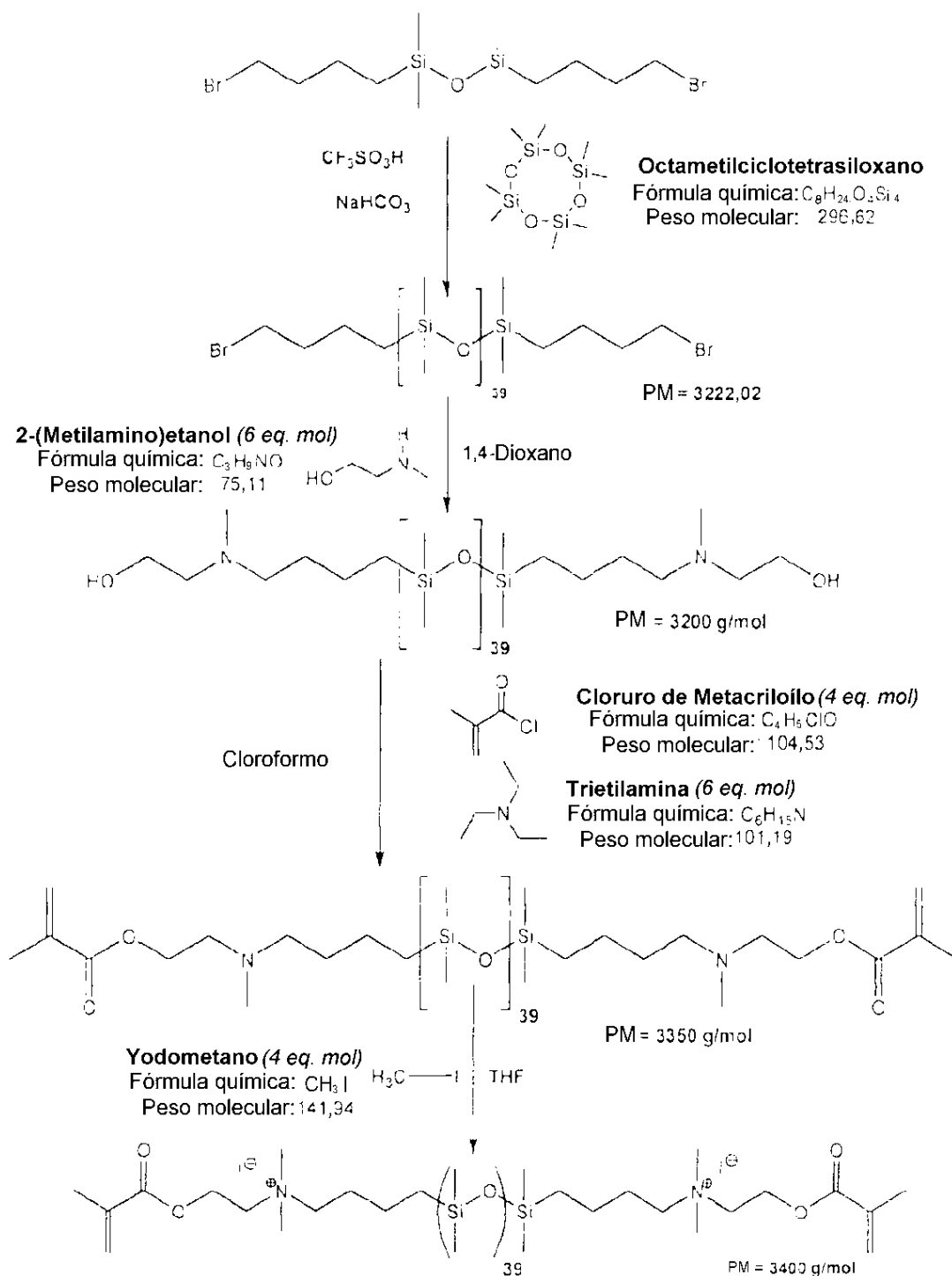
8. Una columna de gel de sílice (2 kg de gel de sílice, columna de 8,9 cm (3,5 pulgadas) de diámetro y 76,2 cm (30 pulgadas) de longitud) se prepara envasando la suspensión con heptano.

10 9. El líquido de sílice amarillo se pone en la columna de cromatografía de gel de sílice con heptano (200 g).

10. Se eluye con 1,5 l de 100% de heptano, 1 l de 100% de heptano, 1 l de 80% de heptano y 20% de cloruro de metileno, después de 1 l de 60% de heptano y 40% de cloruro de metileno hasta finalizar.

15 11. Se empieza a recoger después del primer 1 l recogido como Fracción "0". Las fracciones orgánicas 1 (65,6 g), 2, 3 (343 g), 4, 5, 6 (33 g), 7 (31 g), 8 (19.4 g), se recombinaron y los disolventes se retiraron por vaporización ultrarrápida mediante un evaporador rotatorio a presión reducida dando 1093,4 g de 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano como un líquido incoloro.

Ejemplo 2. Síntesis de Poli(dimetilsiloxano) Terminado con Funcionalidad Polimerizable Catiónica (RD-1862 "Iodo M2D39Plus")



Este ejemplo detalla el procedimiento sintético para la producción del producto final, poli(dimetilsiloxano) terminado en metacrilato catiónico, "Iodo M2D39 Plus".

## 5 Materiales

- Drierite (malla 8), según se recibió
- 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano (96,5%), según se recibió
- Octametilciclotetrasiloxano (D<sub>4</sub>) (98%), según se recibió
- Ácido trifluorometanosulfónico (98%), según se recibió

- Bicarbonato sódico (99,7%), según se recibió  
 Celite 503, según se recibió  
 Acetona (99%), según se recibió  
 Hielo seco, según se recibió
- 5 1,4-Dioxano (anhidro, 99,8%), según se recibió  
 2-(Metilamino)etanol (98%), según se recibió  
 Cloroformo (anhidro, 99%), según se recibió  
 Solución de salmuera  
 Agua desionizada
- 10 Sulfato de magnesio (anhidro), según se recibió  
 Trietilamina (99,5%), según se recibió  
 2,6-Di-terc-butil-metilfenol (BHT) (99%), según se recibió  
 Cloruro de metacrilato ( $\geq 97\%$ ), según se recibió  
 Carbonato sódico (99%), según se recibió
- 15 Amberlyst A26, forma de hidróxido de la resina, según se recibió  
 Tetrahidrofurano (anhidro, 99,9%), según se recibió  
 Yodometano (99%), según se recibió
- Equipo
- 20 Matrazes: matraz de fondo redondo de 1000 ml (x3), de fondo redondo de 1000 ml de 3 bocas, matraz de presión de 500 ml (fondo redondo)  
 Agitador mecánico de paletas de teflón  
 Tubo de secado  
 Filtro de presión (acero inoxidable)  
 Gas nitrógeno
- 25 Filtro PTFE(5  $\mu\text{m}$ )  
 Placa de agitación magnética  
 Barra de agitación magnética  
 Termómetros  
 Bomba de vacío, de desbaste
- 30 Trampas de vacío  
 Camisa calefactora de 1 l  
 Controlador de temperatura con termopar  
 Condensador (enfriado con agua)  
 Tabiques de goma
- 35 Evaporador Rotatorio  
 Embudo de separación (1000 ml)  
 Aparato de filtración al vacío  
 Papel de filtro de microfibras de vidrio (retiene muestras de hasta 0,7  $\mu\text{m}$ )  
 Trampa de vacío doméstico (bajo)

- Pistola de calor
- Embudo de adición (100 ml)
- Baño de aceite
- Lámina de papel de aluminio
- 5 Refrigerador/congelador
- Caja seca (< 5% humedad relativa)
- Aire doméstico (seco, sin aceite)
- Embudos
- Espátulas
- 10 Tolerancias
- Temperaturas:  $\pm 2^{\circ}\text{C}$
- Tiempos:  $\pm 1$  hora, a menos que se indique otra cosa
- Volúmenes:  $\pm 1$  ml
- Pesos:  $\pm 1$  g
- 15 Preparación
- Etapa 1: Polimerización con Apertura de Anillo
1. En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, equipado con un agitador mecánico superior y tubo de secado (con Drierite), se añaden 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano (61,3 g) y octametilciclotetrasiloxano (438,7 g).
  2. Se añade ácido trifluorometanosulfónico (1,25 g, 0,25% p/p) y se agita 24 horas a temperatura ambiente.
  3. A la reacción se le añade bicarbonato sódico (7 g) y la mezcla se deja agitar a una velocidad moderada durante 24 horas más a temperatura ambiente.
  4. La mezcla se filtra después con una presión de nitrógeno ligeramente positiva a través de un sistema de filtro de presión equipado con un filtro de PTFE de 5  $\mu\text{m}$  y un lecho de Celite en un matraz de fondo redondo de 1000 ml.
  5. La mezcla se agita magnéticamente y se separa durante al menos 4 horas a  $80^{\circ}\text{C}$  y  $<1,3$  mbar usando una bomba de vacío y una trampa de acetona/hielo seco o hasta que la recogida de octametilciclotetrasiloxano residual se haya completado esencialmente (no hay recogida adicional de líquido) para dar el producto como un líquido viscoso, incoloro, transparente (426 g, rendimiento 85%).
- Producto: 1,3-bis(4-bromobutil) poli(dimetilsiloxano) como un líquido incoloro transparente  $M_n = 1500 - 3000$ , y  $PD = 1,5 - 2,5$  por cromatografía de permeación en gel (GPC)
- 30 Etapa 2: Reacción con 2-(metilamino)etanol
1. El producto líquido incoloro de la etapa 1,5 anterior (200 g) se disolvió después en 1,4-dioxano (500 ml, 2,5 ml/g de dioxano a silicona) en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, de 3 bocas. El matraz se equipó con un sistema de agitación mecánica, una camisa calefactora de 1 l, un condensador enfriado con agua y un termopar para controlar la temperatura de reacción.
  2. Se añadió 2-(metilamino)etanol (30 ml, 6 eq. mol) al recipiente de reacción.
  3. El matraz se raspó con un tabique de goma y se puso bajo una purga de nitrógeno.
  4. La reacción se calentó después durante 72 horas a  $100^{\circ}\text{C}$  y se agitó vigorosamente.
  5. Los contenidos del matraz de 1000 ml de 3 bocas se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 1000 ml de una boca y se retiró el dioxano a través de un evaporador rotatorio.
  6. El producto de silicona se redisolvió en cloroformo y se transfirió a un embudo de separación de 1000 ml.
  7. El producto se lavó con 500 ml de solución de salmuera (2x), 500 ml de solución de bicarbonato sódico al 5% (3x), seguido de otro lavado con 500 ml de solución de salmuera.
  8. El producto de silicona se recogió de la Etapa 2.7 y se secó con sulfato de magnesio (suficiente para absorber toda el agua en el producto).
- 40

9. El producto se filtro al vacío y el disolvente se retiró con un evaporador rotario/bomba de vacío para dar el producto intermedio.

10. El producto se confirmó con espectroscopía de RMN.

#### Etapa 3: Metacrilación con cloruro de metacrilóilo

- 5
1. El producto de silicona de la Etapa 2.9 se redisolvió en cloroformo anhidro (3,0 ml/g de silicona) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1000 ml (secado con pistola de calor) con barra de agitación magnética.
  2. Se añadió trietilamina (6 eq. mol) a la reacción, junto con 250 ppm de inhibidor BHT.
  3. Se añadió un embudo de adición (secado con pistola de calor) al matraz y se añadió cloruro de metacrilóilo (4 eq. mol) al embudo junto con cloroformo, para diluir el cloruro de ácido (aprox. dos veces el volumen del cloruro de ácido). El sistema se cerró después con un tapón de goma y se purgó con N<sub>2</sub>.
- 10
4. La reacción se agitó y el cloruro de ácido se añadió gota a gota. La reacción se permitió que se agitara 15 horas a temperatura ambiente.
  5. La reacción se transfirió a un embudo de separación de 1000 ml y se lavó con 500 ml de solución de salmuera (x2), 500 ml de solución de carbonato sódico al 5% (x2) y de nuevo con 500 ml de solución de salmuera.
- 15
6. Un exceso de la resina Amberlyst A26 se enjuagó con cloroformo y después se agitó en el producto de la Etapa 3.5 durante una hora. Se añadió sulfato de magnesio para secar el sistema.
  7. Los sólidos se filtraron al vacío del producto y el producto se concentró mediante un evaporador rotatorio.
  8. El producto se confirmó por espectroscopía de RMN.

#### Etapa N° 4: Cuaternización

- 20
1. El producto de la Etapa 3.7 se disolvió en THF (2,0 ml/g de silicona) y se transfirió a un matraz de presión, de fondo redondo, de 500 ml con un barra de agitación.
  2. Se añadió yodometano (8 eq. mol) a la reacción.
  3. El recipiente de reacción se selló y se permitió que se agitara en un baño de aceite a 45°C durante 15 horas protegido de la luz (envuelto en papel de Al).
- 25
4. El sistema se puso en un evaporador rotatorio para retirar todo el disolvente y el exceso de yodometano para dar un producto sólido ceroso amarillo.
  5. El producto se selló y se permitió que se endureciera a aproximadamente -20°C.
  6. El producto se troceó con la espátula y el yodometano/disolvente residual se retiró con una bomba de vacío (el producto se mantuvo a temperatura ambiente).
- 30
7. El producto se movió a una caja seca con un entorno de aire seco para transferir, muestrear, etc. y se almacenó a -20°C con un agente de secado para evitar la contaminación con humedad.
  8. El producto se confirmó por espectroscopía de RMN, Espectrometría de Masa, Cromatografía de Permeación en Gel y Cromatografía de Gases.

35 El poli(dimetilsiloxano) terminado en metacrilato catiónico (RD-1862, "Yodo M2D39 Plus") se obtuvo como un producto sólido ceroso de color amarillo claro.

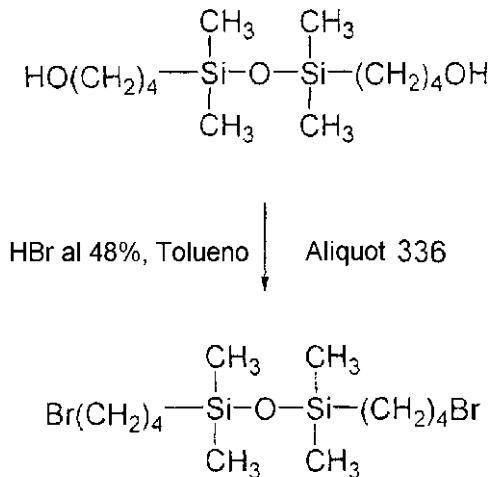
#### Ejemplo 3. Síntesis de RD-1862 "Yodo M<sub>2</sub>D<sub>29</sub> Plus"

Fin

Este documento detalla el procedimiento sintético para la producción del intermedio, 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano y el producto final, poli(dimetilsiloxano) terminado con metacrilato catiónico, "Yodo M<sub>2</sub>D<sub>39</sub> Plus".

- 40 I. Preparación de 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano

## Esquema de Reacción



## Materiales

- 5 1,3-bis(4-hidroxibutil)tetrametildisiloxano, separado al vacío a 60°C y 0,6 mbar durante 2 horas  
 Aliquot® 336 (marca registrada de Henkel Corporation), según se recibió de Aldrich  
 Tolueno (99,5%), según se recibió de Aldrich  
 Ácido bromhídrico (48%) (HBr acuoso), según se recibió de Aldrich  
 Solución saturada de cloruro sódico  
 Solución de bicarbonato sódico 0,5 M
- 10 Sulfato de magnesio (anhidro) según se recibió de Fisher Scientific  
 Gel de sílice 60 (E. Merck 7734-4), según se recibió  
 Heptano (99%), según se recibió de Aldrich  
 Cloruro de metileno (99,5%), según se recibió de Aldrich

## Equipo

- 15 Matraz Morton de fondo redondo, de 3 bocas, de 5 l  
 Agitador mecánico de paletas de teflón  
 Soporte del agitador de teflón  
 Manguitos de teflón  
 Condensador
- 20 Termómetro o termopar  
 Embudo de separación de 6 l  
 Aparato de filtración al vacío  
 Bomba de vacío doméstico (bajo)  
 Bomba de vacío, de desbaste
- 25 Columna cromatográfica (8,9 cm (3,5 pulgadas) x 76,2 cm (30 pulgadas))  
 Evaporador Rotatorio

## Tolerancias

- Temperaturas: ± 2°C  
 Tiempos: ± 1 hora  
 30 Volúmenes: ± 1,0 ml  
 Pesos: ± 0,2 g

## Preparación

1. Un matraz Morton de fondo redondo, de 3 bocas, de 5 l, está equipado con un sistema de agitación mecánica de paletas de teflón y un condensador.
- 35 2. Se añade 1,3-bis(4-hidroxibutil)tetrametildisiloxano (837,2 g, 3,0 mol) al matraz solo junto con 48,6 g (0,12

mol) de Aliquat® 336 en tolueno (1000 ml) y 2,0 l de HBr al 48% (ac).

3. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 16 horas con agitación vigorosa.

4. Después del enfriamiento, la capa orgánica se separa en un embudo de separación de 6 l.

5. Se lava con NaCl saturado 1 x 2 l, Solución de Bicarbonato Sódico 0,5 M (3 x 500 ml).

6. Se seca sobre sulfato de magnesio y el producto se filtra al vacío.

7. El producto se calienta a 60°C y los disolventes se retiran con la bomba de desbaste (1,3 mbar).

Se espera que el rendimiento bruto sea de aproximadamente 1250 g.

8. Una columna de gel de sílice (2 kg de gel de sílice, columna de 8,9 cm (3,5 pulgadas) de diámetro y 76,2 cm (30 pulgadas) de longitud) se prepara envasando una suspensión con heptano.

9. El líquido de silicona amarillo se pone sobre la columna de cromatografía de gel de sílice con heptano (200 g).

10. Se eluye con 1,5 l de 100% de heptano, 1 l de 100% de heptano, 1 l de 80% de heptano y 20% de cloruro de metileno y después 1 l de 60% de heptano y 40% de cloruro de metileno hasta finalizar.

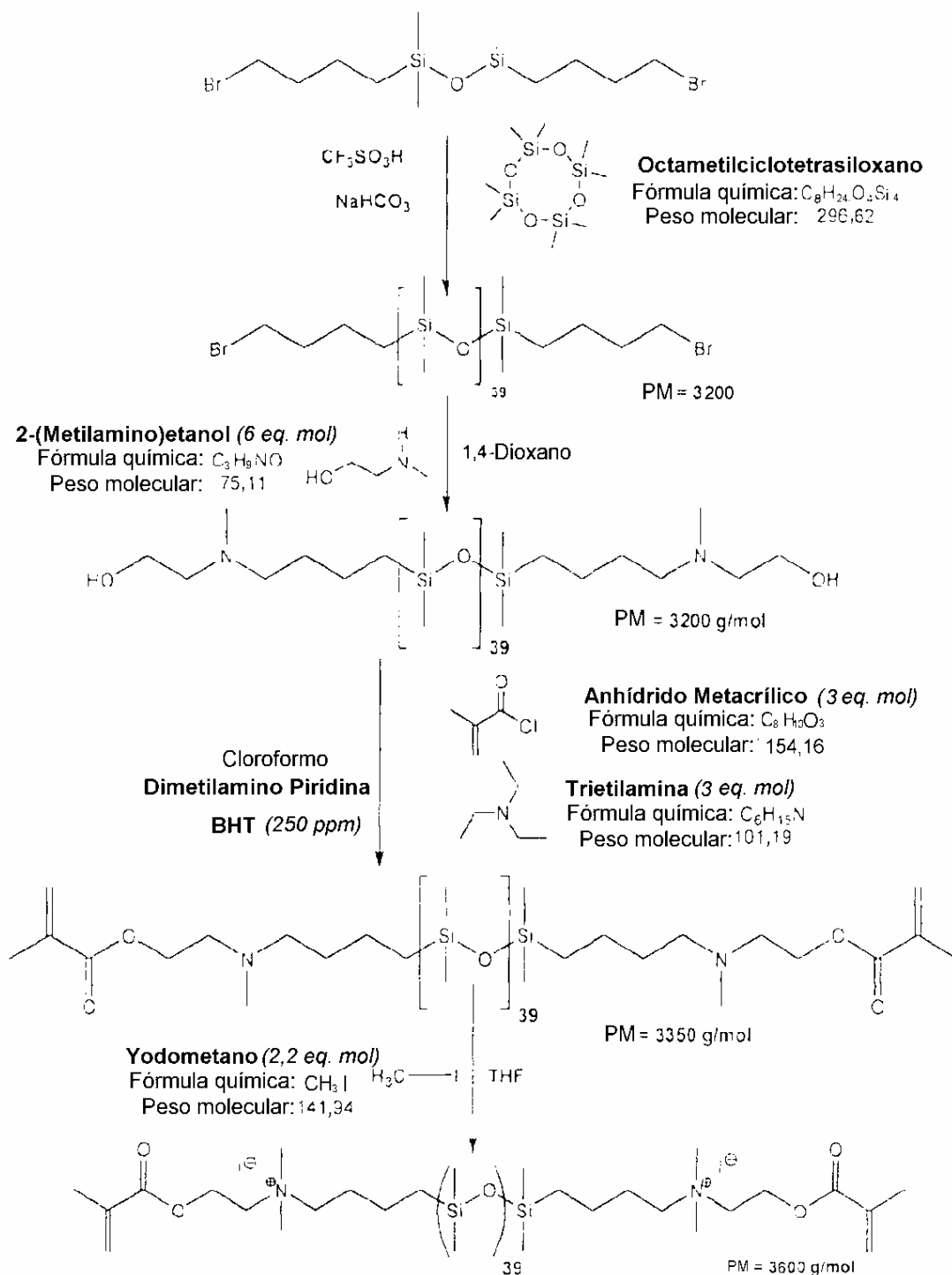
11. Se empieza a recoger después de recoger el primer 1 l, Fracción "0". Las fracciones orgánicas 1 (65,6 g), 2, 3 (343 g), 4, 5, 6 (33 g), 7 (31 g), 8 (19,4 g), se combinaron y los disolventes se retiraron por vaporización instantánea en un evaporador rotatorio a presión reducida dando 1093,4 g de 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano como un líquido incoloro.

12. Síntesis de polidimetilsiloxano terminado con Funcionalidad Polimerizable Catiónica.

Visión de conjunto:

Esquema Sintético de RD1862 (YODO M<sub>2</sub>D<sub>39</sub> Plus)





**Materiales**

- Drierite (malla 8), según se recibió de Fisher Scientific
- 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano (96,5%), preparado de acuerdo con el procedimiento anterior
- 5 Octametilciclotetrasiloxano (D<sub>4</sub>) (98%), según se recibió
- Ácido trifluorometanosulfónico (98%), según se recibió de Aldrich
- Bicarbonato sódico (99,7%), según se recibió de Fisher Scientific
- Celite 503, según se recibió de Fisher Scientific
- Acetona (99%), según se recibió de Aldrich

- Hielo seco
- 1,4-Dioxano (anhidro, 99,8%), según se recibió de Aldrich
- 2-(Metilamino)etanol (98%), según se recibió de Aldrich
- Cloroformo (anhidro, 99%), según se recibió de Aldrich
- 5 Solución de cloruro sódico saturada (salmuera)
- Agua desionizada
- Sulfato de magnesio (anhidro), según se recibió de Fisher Scientific
- Trietilamina (99,5%), según se recibió de Aldrich
- 2,6-Di-terc-butil-metilfenol (BHT) (99%), según se recibió de Aldrich
- 10 Anhídrido metacrílico ( $\geq 94\%$ ), según se recibió de Aldrich
- Dimetilamino piridina (97%), según se recibió de Aldrich
- Carbonato sódico (99%), según se recibió de Fisher Scientific
- Amberlyst A26, forma hidróxido de la resina, según se recibió de Aldrich
- Tetrahidrofurano (anhidro, 99,9%), según se recibió de Aldrich
- 15 Yodometano (99%), según se recibió de Aldrich
- Equipo
- Matraces: de fondo redondo de 1000 ml (1 boca), de fondo redondo de 1000 ml (2 bocas), de fondo redondo de 2000 ml (1 boca), de fondo redondo de 2000 ml (3 bocas).
- Agitador mecánico con paletas de teflón
- 20 Soporte del agitador de teflón
- Manguitos de teflón
- Tapones de teflón
- Tubo de secado
- Filtro de presión (acero inoxidable)
- 25 Gas nitrógeno
- Filtro de PTFE (5  $\mu\text{m}$ )
- Placa de agitación magnética
- Barras de agitación magnética
- Termómetros
- 30 Bomba de vacío, de desbaste
- Trampas de vacío
- Camisa calefactora de 2 l
- Controlador de temperatura con termopar
- Condensador (agua enfriada)
- 35 Tabiques de goma
- Evaporador Rotatorio
- Embudo de separación (4000 ml)
- Aparato de filtración al vacío
- Papel de filtro de microfibras de vidrio (retiene muestras de hasta 0,7  $\mu\text{m}$ )

Trampa de vacío doméstico (bajo)

Pistola de calor

Embudo de adición (250 ml)

Baño de agua

5 Refrigerador/congelador

Caja seca ( $\leq 5\%$  humedad relativa)

Aire doméstico (seco, sin aceite)

Embudos

Espátulas

10 Tolerancias

Temperaturas:  $\pm 2^\circ\text{C}$

Tiempos:  $\pm 1$  hora, a menos que se indique otra cosa

Volúmenes:  $\pm 1$  ml

Pesos:  $\pm 1$  g

15 Preparación

Etapa 1: Polimerización con Apertura de Anillo

1. En un matraz de fondo redondo de 1000 ml de 2 bocas, equipado con agitador mecánico superior y un tubo de secado (con Drierite), se añadieron 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano (61,3 g) y octametilciclotetrasiloxano (438,7 g).

20 2. Se añade ácido trifluorometanosulfónico (1,25 g, 0,25% p/p) y se agita 24 horas a temperatura ambiente.

3. A la reacción se le añade bicarbonato sódico (7 g) y la mezcla se deja agitar a una velocidad moderada durante 24 horas más a temperatura ambiente.

25 4. La mezcla se filtra después con una presión de nitrógeno ligeramente positiva a través de un sistema de filtro de presión equipado con un filtro de PTFE de 5  $\mu\text{m}$  y un lecho corto de Celite en un matraz de fondo redondo de 1000 ml.

5. La mezcla se agita con una barra de agitación magnética y se separa durante al menos 4 horas a  $80^\circ\text{C}$  y  $<1,3$  mbar usando una bomba de vacío y una trampa de acetona/hielo seco, o hasta que la recogida de octametilciclotetrasiloxano residual se ha completado básicamente (no hay recogida adicional de líquido) para dar el producto como un líquido viscoso incoloro transparente (426 g, rendimiento del 85%).

30 Etapa 2: Reacción con 2-(metilamino)etanol

1. El producto líquido incoloro de la etapa 1.5 anterior (504 g) se disolvió después en 1,4-dioxano (504 ml, 1 ml de dioxano por gramo de silicona) en un matraz de fondo redondo de 2000 ml de 3 bocas. El matraz estaba equipado con un sistema de agitación mecánica, una camisa calefactora de 1 l, un condensador enfriado con agua y un termopar, para controlar la temperatura de reacción. Se usaron adaptadores de teflón en todas las juntas del matraz para evitar un lubricante de silicona.

35 2. Se añadió 2-(metilamino)etanol (76 ml, 6 eq. mol) al recipiente de reacción.

3. La reacción se puso bajo una camisa de nitrógeno.

4. La reacción se calentó después durante 8 horas a  $100^\circ\text{C}$  y se agitó suficientemente.

40 5. Los contenidos del matraz se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 2000 ml, de una boca, y el dioxano se retiró a través de un evaporador rotatorio.

6. El producto de silicona se redisolvió en cloroformo (500 ml) y se transfirió a un embudo de separación de 4000 ml (la amina no reaccionada puede drenarse del embudo de separación antes del lavado).

7. El producto se lavó con 2000 ml de salmuera/solución de bicarbonato sódico al 10% 50/50 (2x), seguido de lavado con 2000 ml de salmuera/agua 50/50.

45 8. El producto de silicona recogido de la Etapa 2.7 se secó con una cantidad suficiente de sulfato de magnesio.

9. El producto se filtró al vacío y el disolvente se retiró con un evaporador rotario/bomba de vacío.

10. El producto concentrado se filtró después con una presión de nitrógeno ligeramente positiva a través de un sistema de filtro de presión equipado con un filtro de PTFE de 5  $\mu\text{m}$  en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, para dar un producto intermedio incoloro (477,6 g, rendimiento del 95%).

5 11. El producto se confirmó con espectroscopía de RMN.

#### Etapa 3: Metacrilación con anhídrido metacrílico

1. El producto de silicona de la Etapa 2.9 (450,8 g) se redisolvió en cloroformo anhidro (450 ml, 1 ml/g de silicona) y se transfirió a un mínimo de un matraz de fondo redondo de 2000 ml de 2 bocas (secado con pistola de calor) equipado con un agitador mecánico superior.

10 2. Se añadió trietilamina (58,9 g, 3 eq. mol) a la reacción, junto con dimetilamino piridina (0,017 g, 0,001 eq. mol) y 500 ppm de inhibidor BHT respecto al producto de la Etapa 2.9 (112,7 mg).

3. Se añadió un embudo de adición (secado con pistola de calor) al matraz y se añadió anhídrido metacrílico (67 ml, 3 eq. mol) al embudo junto con el cloroformo para diluir el anhídrido (aprox. 100 ml). El sistema se selló y se puso bajo una camisa de nitrógeno.

15 4. La reacción se agitó y el anhídrido metacrílico se añadió gota a gota. Después de añadir el anhídrido, se permitió que la reacción se agitara 15 horas a temperatura ambiente.

5. Se añadió agua (aprox. 700 ml) a la reacción y se permitió que se agitara hasta que todo el anhídrido se hubo convertido en ácido metacrílico (aprox. 15 horas).

20 6. La reacción se transfirió a un embudo de separación de 4000 ml, se añadieron 700 ml de salmuera para ayudar en la separación y la capa orgánica se aisló.

7. La capa de producto aislado se lavó con 2000 ml de salmuera/ $\text{NaHCO}_3$  al 10% 50/50 (x2), seguido de 2000 ml de salmuera/agua 50/50.

25 8. El producto se transfirió a un RBF de 2000 ml, de 1 boca, y se agitó mecánicamente con 200 g de resina Amberlyst A26 en forma de hidróxido (después la resina se lavó con cloroformo) durante 48 horas hasta que la sal metacrílica estuvo ausente del producto (controlado por RMN).

*Nota: La resina Amberlyst A26 en forma de hidróxido puede sustituirse por la resina Amberlite IRA-410 CL.*

9. La resina se separó del producto por filtración al vacío.

10. El producto se secó con suficiente cantidad de sulfato de magnesio.

11. El producto se filtró al vacío y se concentró con evaporador rotatorio.

30 12. El producto concentrado se filtró después con una presión de nitrógeno ligeramente positiva a través de un sistema de filtro de presión equipado con un filtro de PTFE de 5  $\mu\text{m}$  en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, para dar el producto intermedio con un tinte ligeramente amarillento (401 g, 89% de rendimiento).

35 13. El producto se confirmó por espectroscopía de RMN y la concentración de BHT se controló por cromatografía de gases. El nivel diana para el inhibidor BHT es 500 ppm. La cantidad apropiada de BHT se volvió a añadir al producto intermedio metacrilado para dar una concentración de BHT total de  $500 \pm 100$  ppm.

#### Etapa N° 4: Cuaternización

1. El producto de la Etapa 3.10 (250,8 g) se disolvió en THF (250 ml, 1,0 ml/g de silicona) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1000 ml, de 1 boca, con una barra de agitación magnética.

2. Se añadió yodometano (2,2 eq. mol) a la reacción.

40 3. El recipiente de reacción se selló con un tapón de teflón y se agitó en un baño de agua a 45°C durante 7 horas.

4. El sistema se puso en un evaporador rotatorio para retirar el disolvente y el exceso de yodometano, para dar un producto sólido ceroso de color amarillo.

5. El producto se selló y se permitió que se endureciera a aprox. -20°C durante al menos 2 horas.

45 6. El producto se movió a una caja seca con un entorno de aire seco ( $\leq 5\%$  de humedad relativa) para trocearlo/rasparlo con una espátula hasta una consistencia muy fina.

7. El yodometano/disolvente residual se retiró con una bomba de vacío ( $1,0 \times 10^{-2}$  mbar, el producto se mantuvo a temperatura ambiente).

8. El producto se movió de nuevo a la caja seca para transferencia, muestreo, etc. y se almacenó a -20°C con un agente de secado para evitar la contaminación por humedad (rendimiento de 255,01 g).

9. El producto se confirmó por espectroscopía de RMN, Espectroscopia de Masas y Cromatografía de Permeación en Gel. La concentración de BHT se controló por Cromatografía de Gases y la concentración de yodometano residual se controló por Cromatografía de Líquidos.

5

Ejemplo 4. Preparación de la película usando el monómero del Ejemplo 2

	Partes en peso
RD-1862 (forma de sal de yodo)	9,30
NVP	41,85
TRIS	23,25
HEMA	18,6
Propilenglicol	5,00
SA	1,50
v-64	0,50
IMVT	95 ppm

Se sellaron alícuotas de 40 µl de una mezcla de monómero líquido, soluble, que contenía 9,3 partes en peso del producto del ejemplo 2, 23,3 partes de TRIS, 41,9 partes de NVP, 18,6 partes de HEMA, 5 partes de PG, 0,5 partes de v-64, 1,5 partes de SA y 95 ppm de IMVT entre moldes anterior y posterior de poli(propileno) para lentes de contacto, en una atmósfera de nitrógeno inerte, se transfirieron a un horno y se calentaron en una atmósfera de nitrógeno inerte 2 horas a 100°C. Los pares del molde enfriados se separaron y las lentes secas se liberaron del molde, se hidrataron/extrajeron dos veces en H<sub>2</sub>O desionizada durante un mínimo de 3 minutos, se transfirieron a y se sellaron en un vial de autoclave que contenía una solución salina tamponada con fosfato y se llevaron esterilizaron en autoclave 30 minutos a 121°C, dando lentes oftálmicas teñidas de azul, óptimamente transparentes.

10

15

Ejemplo 5. Preparación de película usando el monómero del Ejemplo 3.

	Nº RD	Partes
M <sub>2</sub> D <sub>39</sub> plus	1862	5,30
M1-MCR-C12	1876	3,00
NVP	58	43,35
TRIS	142	20,25
HEMA	134	18,6
Bloqueador UV	969	1,50
vaso-64	N/A	0,50
Azul reactivo	322	95 ppm

Ejemplo 6. Preparación de película usando el monómero de Formula (III)

	Partes
M <sub>2</sub> D <sub>39</sub> plus (forma de sal de bromo)	9,30
NVP	41,85
TRIS	23,25
HEMA	18,6
Propilenglicol	5,00
SA	1,50
v-64	0,50
IMVT	95 ppm

5 Se sellaron alícuotas de 40 µl de una mezcla de monómero líquido, soluble, que contenía 9,3 partes en peso de monómero de fórmula III, 23,3 partes de TRIS, 41,9 partes de NVP, 18,6 partes de HEMA, 5 partes de PG, 0,5 partes de v-64, 1,5 partes de SA y 95 ppm de IMVT entre moldes anterior y posterior de poli(propileno) para lentes de contacto, en una atmósfera de nitrógeno inerte, se transfirieron a un horno y se calentaron en una atmósfera de nitrógeno inerte 2 horas a 100°C. Los pares de moldeo enfriados se separaron y las lentes secas se liberaron del molde, se hidrataron/extrajeron dos veces en H<sub>2</sub>O desionizada durante un mínimo de 3 minutos, se transfirieron a y se sellaron en un vial de autoclave que contenía solución salina tamponada y se esterilizaron en autoclave 30 minutos a 121°C, dando lentes oftálmicas teñidas de azul, óptimamente transparentes.

10

Ejemplo 7. Propiedades de las películas de los Ejemplos 4 y 6

Muestra	Módulo (GM/SQMM)	Tracción (GM/SQMM)	Alargamiento (%)	Desgarro (GM/MM)
<i>Ejemplo 3</i>	111 (4)	35(7)	38(9)	3(0)
<i>Ejemplo 4</i>	1 16(8)	62(12)	76(15)	4(0)

La desviación típica se da entre paréntesis.

Ejemplo 8. Preparación de una película usando el monómero del Ejemplo 2

	Partes
RD-1862 (forma de sal de yodo)	6,30
M1D11	3,00
NVP	41,85
TRIS	23,25
HEMA	18,6
Propilenglicol	5,00
SA	1,50
v-64	0,50
IMVT	95 ppm

15 Se sellaron alícuotas de 40 µl de una mezcla de monómero líquido, soluble, que contenía 6,3 partes en peso del producto del ejemplo 2, 3,0 partes de un prepolímero de poli dimetilsiloxano metacrilado, 23,3 partes de TRIS, 41,9 partes de NVP, 18,6 partes de HEMA, 5 partes de PG, 0,5 partes de v-64, 1,5 partes de SA y 95 ppm de IMVT entre los moldes anterior y posterior de poli(propileno) para lentes de contacto, en una atmósfera de nitrógeno inerte, se transfirieron a un horno y se calentaron en una atmósfera de nitrógeno inerte 2 horas a 100°C. Los pares de moldeo enfriados se separaron y la lente seca se liberó del molde, se hidrató/extrajo dos veces en H<sub>2</sub>O desionizada durante un mínimo de 3 min, se transfirió a y se selló en un vial de autoclave que contenía solución salina tamponada con fosfato y

20

se esterilizó en autoclave 30 min a 121°C, dando lentes oftálmicas teñidas de azul, óptimamente transparentes.

Ejemplo 9. Propiedades de las películas del Ejemplo 7

Muestra	Módulo (GM/SQMM)	Desgarro (GM/MM)
<i>Ejemplo 8</i>	77 (6)	3 (0)

La desviación típica se da entre paréntesis.

## REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de un prepolímero de siloxano catiónico, comprendiendo el método:  
proporcionar un polisiloxano de bis-haluro y una hidroxi amina secundaria funcionalizada con alquilo,  
hacer reaccionar el polisiloxano de bis-haluro con la hidroxi amina secundaria funcionalizada con alquilo en un primer disolvente polar, para proporcionar un primer producto de reacción;
- 5 proporcionar un agente de metacrilación y un aceptor de ácido;  
hacer reaccionar el primer producto de reacción con el agente de metacrilación en presencia del aceptor de ácido, en un segundo disolvente polar, para proporcionar un segundo producto de reacción;  
proporcionar un agente de cuaternización;
- 10 hacer reaccionar el segundo producto de reacción con el agente de cuaternización en un tercer disolvente polar para proporcionar el prepolímero de siloxano catiónico.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el polisiloxano de bis-haluro se selecciona entre el grupo que consiste en polidimetilsiloxano de bis-bromobutilo, polidimetilsiloxano de bis-bromopropilo, polidimetilsiloxano de bis-cloropropilo y polidimetilsiloxano de bis-3-clorobutilo.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la hidroxi amina secundaria funcionalizada con alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en 2-(metilamino)etanol, 2-(etilamino)etanol, 2-(propilamino)etanol y 2-(butilamino)etanol.
- 15 4. El método de la reivindicación 1, en el que el agente de metacrilación se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de metacrililoilo, anhídrido metacrílico, metacrilato de 2-isocianatoetilo, ácido itacónico y anhídrido itacónico.
5. El método de la reivindicación 1, en el que el agente de cuaternización se selecciona entre el grupo que consiste en yodometano, yodoetano, 1-bromobutano y cloruro de metilo.
- 20 6. El método de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente la etapa de aislar el prepolímero de siloxano catiónico.
7. Un monómero que tiene la siguiente fórmula:
- 
8. Una mezcla de monómero útil para preparar biomateriales polymerizados, que comprende al menos un monómero de la reivindicación 7 y al menos un segundo monómero.
- 25 9. La mezcla de monómero de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente además del segundo monómero un monómero hidrófobo y un monómero hidrófilo.
10. La mezcla de monómero de la reivindicación 8 en la que el segundo monómero se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos carboxílicos insaturados, alcoholes acrílicos sustituidos, vinil lactamas, acrilamidas, metacrilatos, vinil carbonatos hidrófilos, monómeros de vinil carbamato hidrófilos, monómeros de oxazolona hidrófilos y mezclas de los mismos.
- 30 11. Un dispositivo que comprende un producto de polimerización de la mezcla de monómero de la reivindicación 8.
12. El dispositivo de la reivindicación 11 en el que el dispositivo es una lente de contacto.
13. El dispositivo de la reivindicación 12 en el que la lente de contacto es una lente de contacto permeable a gas rígida.
- 35 14. El dispositivo de la reivindicación 12 en el que la lente de contacto es una lente de contacto blanda.
15. El dispositivo de la reivindicación 12 en el que la lente de contacto es una lente de contacto de hidrogel.
16. El dispositivo de la reivindicación 11 en el que el dispositivo es una lente intraocular.
17. El dispositivo de la reivindicación 16 en el que la lente intraocular es una lente intraocular fáquica.
- 40 18. El dispositivo de la reivindicación 16 en el que la lente intraocular es una lente intraocular afáquica.



19. El dispositivo de la reivindicación 11 en el que el dispositivo es un implante corneano
20. El dispositivo de la reivindicación 11, en el que el dispositivo se selecciona entre el grupo que consiste en válvulas cardíacas, lentes intraoculares, películas, dispositivos quirúrgicos, sustituyentes de vasos, dispositivos intrauterinos, membranas, diagramas, implantes quirúrgicos, vasos sanguíneos, uréteres artificiales, tejido mamario artificial, membranas para máquinas de diálisis para riñón, membranas para máquinas corazón/pulmón, catéteres, protectores bucales, revestimientos de dentadura, dispositivos oftálmicos y lentes de contacto.
- 5 21. Un método de fabricación de un dispositivo que comprende:  
proporcionar una mezcla de monómero que comprende el monómero de la reivindicación 7 y al menos un segundo monómero;  
10 someter la mezcla de monómero a condiciones de polimerización para proporcionar un dispositivo polimerizado;  
extraer el dispositivo polimerizado, y  
ensasar y esterilizar el dispositivo polimerizado.
22. El método de la reivindicación 21, en el que la etapa de extracción se realiza con disolventes no inflamables.
- 15 23. El método de la reivindicación 21 en el que la etapa de extracción se realiza con agua.
24. La mezcla de monómero de la reivindicación 8 en la que el segundo monómero se selecciona entre el grupo que consiste en ácido metacrílico, ácido acrílico, 2-hidroetilmacrilato, 2-hidroxiethylacrilato, N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactona, metacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, dimetacrilato de etilenglicol, metacrilato de metilo, metacrilato de alilo, metacriloxipropilo, tris(trimetilsiloxi)silano y mezclas de los mismos.