



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 134**

51 Int. Cl.:
G02B 1/04 (2006.01)
A61L 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07715879 .8**
96 Fecha de presentación : **14.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1984761**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54 Título: **Lentes intraoculares esencialmente sin brillos.**

30 Prioridad: **14.02.2006 EP 06101664**
14.02.2006 US 772895 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2011

73 Titular/es: **Procornea Holding B.V.**
Kollergang 9
6961 LZ Eerbeek, NL

72 Inventor/es:
Wanders, Bernardus Franciscus Maria y
Haitjema, Henk

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 362 134 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

Lentes intraoculares esencialmente sin brillos.

Sujeto de la invención

5 [0001] La presente invención se refiere a lentes intraoculares fabricadas de copolímeros que comprenden un único monómero con un alto índice de refracción, donde las lentes intraoculares esencialmente carecen de brillos.

Antecedentes de la invención

[0002] Con los últimos avances en cirugía de catarata de incisión pequeña, se ha enfatizado en el desarrollo de materiales blandos, plegables adecuados para su uso en lentes intraoculares artificiales ("IOL"). Los materiales utilizados habitualmente para este tipo de lentes incluyen hidrogeles, siliconas y polímeros acrílicos.

10 [0003] Los hidrogeles tienen un índice de refracción relativamente bajo, lo que hace que los materiales sean menos deseables debido al grosor de la lente óptica necesaria para alcanzar una potencia determinada de refracción. Las siliconas tienen un índice de refracción más alto que los hidrogeles, pero tienden a desplegarse de forma explosiva después de ser colocados en el ojo en una posición plegada. Un despliegue explosivo puede potencialmente dañar el endotelio corneal y/o romper la cápsula de lente natural. Los polímeros acrílicos son habitualmente el material escogido ya que tienen típicamente un alto índice de refracción y se despliegan más lentamente o de forma controlada que materiales de silicona. La US 5.290.892 y la US 5.331.073, por ejemplo, revelan copolímeros acrílicos con índice de refracción alto adecuados para ser utilizados como material de IOL.

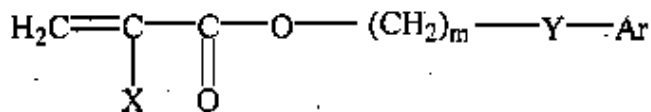
20 [0004] Una característica importante en el diseño de IOL (lentes intraoculares artificiales) modernas hechas de material con alto índice de refracción es que las lentes pueden realizarse más finas lo que permite conseguir un diseño específico de la lente laminada en dimensiones más pequeñas. Esto necesita consecuentemente un tamaño de incisión más pequeño en la cirugía de catarata de lente con la ventaja de que se reducen riesgos en complicaciones como astigmatismo o complicaciones relacionadas con la curación de la incisión.

25 [0005] Otro requisito del material de la IOL es que laminar la lente no induce a que se den lágrimas o arrugas de modo que después de la liberación de la lente de la boquilla de cartucho la lente se despliega de manera controlada a sus dimensiones preseleccionadas sin que se comprometa su calidad óptica. El material debe también ser lo suficientemente rígido para que las lentes finas con índice alto de refracción no se deformen cuando estén en el ojo. Después de todo, las lentes deben permanecer planas para retener sus propiedades ópticas.

30 [0006] Un método conocido para fabricar la IOL comprende una polimerización de la composición de monómero acrílico en moldes abiertos donde después la IOL cruda es también procesada mecánicamente torneándola, perforándola, triturándola y similares. No obstante, es altamente ventajoso polimerizar la composición de monómero acrílico en un molde hueco cerrado donde se forma directamente unas IOL (lentes intraoculares artificiales) listas para ser utilizadas. Tales métodos donde se emplea particularmente moldes vacíos cerrados, por otro lado, pueden dar lugar a la formación de vacuolas rellenas de aire o gas en el material polimerizado. Tales vacuolas se forman particularmente cuando se usan iniciadores de radicales libre térmicos tales como azo iniciadores que crean gases como bioproductos. En la implantación de las IOL (lentes intraoculares artificiales), estas vacuolas son hidratadas dando así lugar a la formación de puntos blancos debido al reflejo de la luz, un fenómeno conocido en la técnica como "brillos". De hecho, estas vacuolas que contienen humedad tienen un índice de refracción diferente al del material de las IOL (lentes intraoculares artificiales).

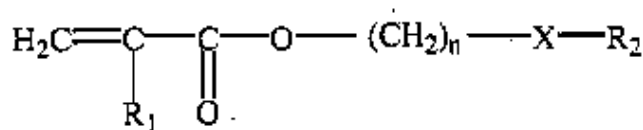
40 [0007] Una solución para este problema provista en la técnica anterior es utilizar una composición de monómero acrilada que comprende al menos un índice de refracción hidrofóbico alto de monómero que forma las IOL (lentes intraoculares artificiales), conjuntamente con una pequeña cantidad de un monómero hidrofílico. Incorporando el último, la hidrofiliidad de las IOL (lentes intraoculares artificiales) se mejora de modo que cualquier humedad es dispersada de mejor manera en las IOL (lentes intraoculares artificiales).

45 [0008] Por ejemplo, la US 5.693.095 divulga composiciones de monómero acrílico que comprenden un monómero hidrofílico, por ejemplo 2-hidroxietilo acrilado, y un alto índice de refracción, monómero acrílico de arilo hidrofóbico que forma IOL con la fórmula general:



50 donde X es hidrógeno o metilo, m es un número entero de 0 - 6, Y es un enlace directo, O, S o NR (R puede ser alquilo) y Ar es un grupo aromático opcionalmente sustituido. Las composiciones de monómero acrílicas comprenden además un reticulador tal como 1,4-butanodiol diacrilato. La polimerización de la composición de monómero acrílica es preferiblemente iniciada térmicamente utilizando iniciadores de radical libre de peróxido. Se dice que los materiales polimerizados carecen sustancialmente de brillos.

[0009] De forma similar, la US 6.140.438 y la US 6.326.448 revelan una composición de monómero acrílico que comprende un anillo aromático que contiene monómero (met)acrilato (A) de la fórmula:

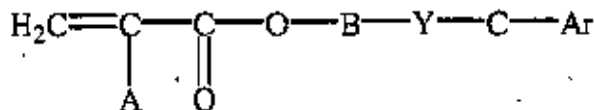


5 donde R₁ es hidrógeno o metilo, n es un número entero de 0-5, X es un enlace directo u oxígeno, y R₂ es un grupo aromático opcionalmente sustituido, un monómero hidrofílico (B), un monómero alquilo (met)acrilato (C) donde el grupo alquilo tiene de 1-20 átomos de carbono, y un reticulador (D). La polimerización se puede llevar a cabo por cualquier método convencional, es decir utilizando térmicamente azo o iniciadores de peróxido o por irradiación con ondas electromagnéticas tales como UV. El material polimerizado tiene una absorción del agua de 1.5 a 4.5 % de peso y tiene una transparencia mejorada. Los materiales polimerizados son también mecánicamente procesados al IOL.

10 [0010] La US 6.329.485 y la US 6.657.032 revelan una composición de monómero acrílico que comprende un alto índice de refracción de monómero aromático acrilado, un monómero hidrofílico en una cantidad superior a la del alto índice de refracción de monómero aromático acrilado, y un reticulador. La polimerización es preferiblemente llevada a cabo por iniciación térmica en presencia de azo iniciador o iniciadores de peróxido, preferiblemente del azo iniciador 2,2'-azobis (isobutironitrilo). Después de la polimerización, los materiales polimerizados son también mecánicamente procesados como se ha descrito anteriormente para formar IOLs.

15 [0011] Las técnicas anteriores mencionadas anteriormente emplean composiciones de monómero acrílico que comprenden al menos dos monómeros que forman IOL, es decir un monómero hidrofóbico y un monómero hidrofílico, y un reticulador no sólo para mejorar la hidrofiliidad del material polimerizado, sino también para ajustar la temperatura de transición vítrea a alrededor de temperatura ambiente o debajo (como de otra manera las lentes no pueden ser plegadas sin dañar la lente). No obstante, tiene la desventaja de que el índice de refracción también se reduce, lo cual obviamente, no es deseable que ocurra.

20 [0012] La US 6.653.422 divulga monómeros acrílicos con un índice de refracción altísimo que tienen la siguiente fórmula:



25 donde se prefiere que A sea hidrógeno o metilo, B sea $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m sea un número entero de 2 - 5, Y sea un enlace directo u oxígeno, C sea $-(\text{CH}_2)_w-$ donde W sea un número entero de 0 o 1 y Ar sea fenilo. El material IOL está hecho sólo de estos monómeros y de un monómero de reticulación. El índice de refracción es de al menos 1.50, la temperatura de transición vítrea está preferiblemente por debajo de 25 °C y el alargamiento es de al menos un 150 %. Según los ejemplos, el copolímero hecho de 3-benzoiloxipropilo metacrilato (B=3, Y=O, W=1, de Ar=fenilo) y glicol de polietileno 1000 dimetiacrilato tiene el índice de refracción máximo (estado seco) que es 1.543 (ejemplo 11).

30 [0013] El documento US 2005/0049376 divulga composiciones de (met)acrilato polimerizable adecuado para artículos ópticos y en particular para películas de gestión de luz. Además de un alto índice de refracción, estas composiciones cuando son polimerizadas tienen preferentemente una temperatura alta de transición vítrea para retener la forma durante el almacenamiento y uso de las películas de gestión de luz. Las tablas 7 y 8 revelan temperaturas de transición del estado vítreo de 41 °C - 62° C. El índice de refracción de una composición hecha de 1,3-bis(tiofenilo) acrilato propano-2-il y el diacrilato de diepóxido de tetrabromo bisfenol-A tiene un índice de refracción que alcanza 1.6016 (ejemplo 14). Aunque generalmente con un índice alto de refracción, las composiciones son obviamente inadecuadas para aplicaciones de IOL debido a sus altas temperaturas de transición vítrea.

35 [0014] La US 6.015.842 divulga un método para preparar un material oftálmico de índice de refracción plegable acrílico alto de una composición que comprende un reticulador hidrofílico, por ejemplo polietileneóxido di(met)acrilato, uno o más monómeros hidrofílicos, un cromóforo que absorbe UV y un fotoiniciador de óxido de benzoilo fosfina que se puede activar por luz azul con una longitud de onda en el intervalo de 400 - 500 nm.

40 [0015] 2005/0055090 divulga una lente intraocular hecha de un índice alto de monómero de refracción, un fotoiniciador que se puede activar por luz azul con una longitud de onda de sobre de 500 nm. El índice alto de monómero de refracción es por ejemplo 2-etilfenoxi (met)acrilato y 2-etiltiofenil (met)acrilato.

45 [0016] Es por lo tanto un objeto de la invención proporcionar un método para fabricar IOLs con un alto índice de refracción al igual que una baja temperatura de transición vítrea, en particular una temperatura de transición vítrea inferior a 25 °C.

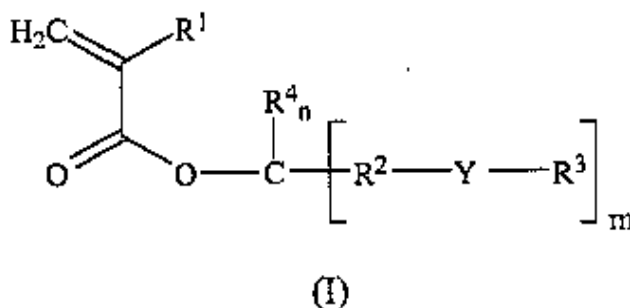
[0017] Es otro objeto de la invención proporcionar un método para fabricar IOLs esencialmente sin brillos.

[0018] Es otro objeto de la invención proporcionar un método para fabricar IOL que se pueda llevar a cabo en moldes huecos cerrados.

5 [0019] Además, es un objeto de la invención proporcionar un método para fabricar IOL (lentes intraoculares artificiales) donde se utiliza una composición de monómero acrílica que contiene un único monómero que forma las IOL (lentes intraoculares artificiales).

Resumen de la invención

[0020] La presente invención se refiere a un método para fabricación de una lente intraocular, que contiene una composición de monómero acrílica con un único monómero de índice alto de refracción según la fórmula (I):



10

donde R¹ es H o CH₃;

R² es un alquileo C₁ - C₃ o alquileo -C₁ -C₃)-Y-(alquileo C₁ -C₃)-;

Y es O o S;

R³ es arilo o heteroarilo C₆ - C₁₈;

15

R⁴ es H o alquilo C₁ - C₆ ramificado o lineal;

m + n = 3;

n = 0, 1 o 2 y

m = 1, 2 o 3;

se polimeriza utilizando un iniciador que se activa por luz con una longitud de onda de 390 nm o más.

20

[0021] La presente invención también se refiere a una lente intraocular que se obtiene según el método de la invención.

Descripción detallada de la invención

25

[0022] El método según la invención puede convenientemente realizarse en un molde hueco cerrado y proporciona IOL (lentes intraoculares artificiales) listas para ser utilizadas, es decir que se necesita un tratamiento mecánico mínimo (p. ej. sólo cortar) o ningún tratamiento mecánico. Además, las IOL formadas con el método según la presente invención esencialmente no tienen brillos. Una prueba para evaluar la presencia de brillos se describe en la US 5.693.095, incorporada por referencia para la práctica de la patente estadounidense.

[0023] Según la presente invención, se aplican las siguientes definiciones.

30

[0024] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprende" y sus conjugaciones se usa en su sentido no limitativo para decir que las unidades tras la palabra se incluyen, pero que las unidades que no se mencionan específicamente no están excluidas. Además, las referencias a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluyen la posibilidad de que haya más de un elemento, a menos que el contexto requiera claramente que tenga que tener uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "uno" o "una" así normalmente significa "al menos uno".

35

[0025] Un grupo alquilo debe ser entendido como un grupo de alquilo lineal o ramificado por ejemplo que contenga de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos de alquilo incluyen metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo y similares.

[0026] Un grupo alquileo debe ser entendido como un grupo lineal o ramificado de alquileo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo 1,3-propanedilo (-CH₂ -CH₂ -CH₂ -) y etanedilo (-CH₂ -CH₂ -).

40

[0027] Un grupo arilo debe ser entendido como un grupo arilo que contenga de 6 a 18 átomos de carbono. El grupo arilo puede ser o no sustituido. Si el grupo arilo es sustituido, se prefiere que el grupo arilo se sustituya por de 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁ -C₄, C₁ -

C₄ alquilo-O-, C₁-C₄ alquilo-S-, haloalquilo C₁-C₄, C₁-C₄ haloalquilo-O- y C₁-C₄ haloalquilo-S-. El grupo arilo puede también ser un grupo arilo anillado tal como naftilo y antraceno.

5 [0028] Un grupo de heteroarilo debe ser entendido como un grupo de arilo con de 6 a 18 átomos de carbono y que comprende de uno a tres, preferible de uno a dos heteroátomos seleccionados del grupo que consisten en nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos adecuados de grupos de heteroarilo incluyen imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo y similares. Para la nomenclatura de grupos de heteroarilo, se hace referencia al Handbook of Chemistry & Physics, 59th Ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1978 - 1979. El grupo de heteroarilo puede también ser un grupo anillado de heteroarilo tal como indolilo y benzotiazolilo.

10 [0029] Los monómeros con alto índice de refracción según la fórmula (I) son de naturaleza hidrofóbica. Según una primera forma de realización preferida de la presente invención, n es 0 y m = 3. Según una segunda forma de realización preferida de la presente invención, n es 1 y m es 2.

[0030] Es además preferido que Y sea S.

[0031] Adicionalmente, si R⁴ es sustituido, es preferible que sea sustituido por alquilo C₁-C₄, alquilo-O- C₁-C₄ o alquilo-S-C₁-C₄. No obstante, R₄ es preferiblemente no sustituido y es preferiblemente fenilo.

15 [0032] El documento US 2005/0049376 divulga que los monómeros de índice de refracción alto tales como aquellos según la fórmula (I) pueden ser coloreados debido a la formación de subproductos durante la síntesis de los monómeros de índice alto de refracción. No obstante, para las IOLs es preferible tener materiales poliméricos coloreados de forma involuntaria. Según la presente invención, los monómeros de alto índice de refracción según la fórmula (I) son por lo tanto preferiblemente purificados para hacerlos esencialmente incoloros antes de la reacción de polimerización. El experto en la técnica conoce una técnica adecuada para purificar los monómeros de alto índice de refracción según la fórmula (I) e incluye por ejemplo cromatografía y tratamiento con carbono activo.

20

[0033] Según la presente invención, se prefiere que el iniciador sea seleccionado a partir del grupo de iniciadores de radicales libres térmicos como peróxidos o azo iniciadores como 2,2'-Azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo). No obstante, es más preferido que el iniciador sea seleccionado del grupo que consiste en fotoiniciadores de óxido de fosfina, fotoiniciadores basados en cetona y fotoiniciadores de benzoina ya que estos iniciadores no dan lugar a la formación de subproductos gaseosos. De la forma más preferible, el iniciador es un fotoiniciador óxido de fosfina. Ejemplos adecuados de tales fotoiniciadores óxido de fosfina incluyen IRGACURE® y DAROCURE™, series de iniciadores de óxido de fosfina disponibles de Ciba Specialty Chemicals, la serie LUCIRIN® disponible de BASF y la serie ESACURE® serie. Los fotoiniciadores empleados en el método según la presente invención se pueden activar por irradiación con luz con una longitud de onda de 340 nm o más, preferiblemente 390 nm o más. Incluso es más preferido que la luz tenga una longitud de onda de 390 nm a 500 nm (radiación UV/VIS; esta región particular es también conocida en la técnica como "radiación de luz azul"). Fotoiniciadores basados en cetona y fotoiniciadores de benzoina son preferiblemente utilizados en combinación con la luz con una longitud de onda de 340 nm o más, preferiblemente una longitud de onda de 340 - 500 nm.

25

30 [0034] Adicionalmente, se prefiere que la composición de monómero acrílico comprenda un reticulador, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en compuestos terminalmente etilénicamente insaturados con más de un grupo insaturado, preferiblemente un grupo (met)acrilato. Monómeros de reticulación adecuados según esta cuarta forma de realización preferida de la presente invención incluyen:

etileno glicol dimetacrilato;

40 dietilenoglicol dimetacrilato;

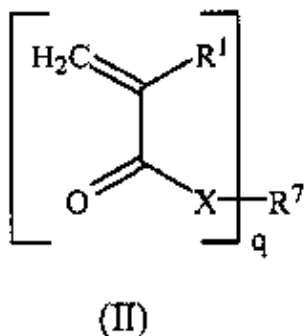
alil metacrilato;

2,3-propanediol dimetacrilato; y

1,4-butanediol dimetacrilato.

45 [0035] El uso de un reticulador es en particular preferido porque el agua y la humedad son retenidos de mejor manera reduciendo así los brillos. Para ese fin, un monómero hidrofílico tal como hidroxietil acrilado puede ser utilizado también en combinación con el monómero solo con índice de refracción alto.

[0036] Según una primera forma de realización preferida de la presente invención, el reticulador es un monómero multifuncional de (met)acrilato que comprende al menos dos fracciones de (met)acrilato. Según esta forma de realización, el reticulador se representa con la fórmula general (II):



donde:

R¹ es H o CH₃;

R⁷ es alquilo, arilo, alcarilo, arilalquilo o heteroarilo C₁-C₃₀₀ sustituido o no sustituido;

5 X = O; y q=2, 3 o 4.

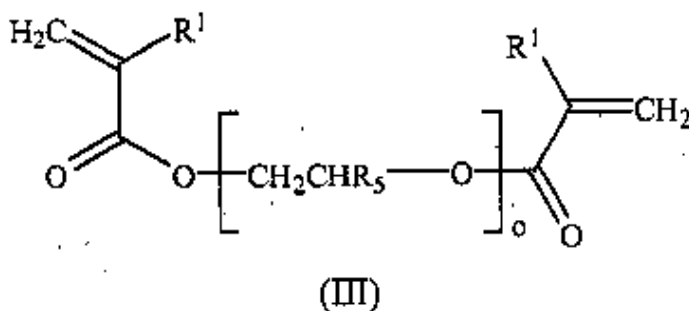
[0037] Si sustituidos, los sustituyentes de R⁷ son preferiblemente seleccionados a partir del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, C₁-C₄ alquilo-O-, C₁-C₄ alquilo-S-, C₁-C₄ haloalquilo-O-, C₁-C₄ haloalquilo-S- y OH-.

[0038] Ejemplos adecuados de agentes reticulantes según esta forma de realización preferida están por ejemplo descritos en la patente US 6.653.422 incorporada por referencia para la práctica de patente estadounidense.

10 [0039] Según una segunda forma de realización preferida de la presente invención, el monómero de reticulación es un (co)polímero dendrítico, de estrella o hiperramificado con grupos finales de terminales OH parcialmente o completamente esterificados con ácido (met)acrílico. Por ejemplo, polietoxilatos de tres brazos a seis brazos se conocen en la técnica donde trimetilolpropano, pentaeritritol o trimetilol propano etoxilato se usan como núcleo. Otro ejemplo son la serie de polímero Boltorn, en particular H20; H30 y H40 que son fabricados por Perstorp AB.

15 [0040] Según una tercera forma de realización preferida de la invención, el reticulador es un reticulador hidrofílico. Esta tercera forma de realización preferida se prefiere sobre las primeras y segundas formas de realización preferidas.

[0041] El reticulador hidrofílico según la tercera forma de realización preferida tiene la fórmula (III):



20 donde R¹ y R⁵ son independientemente H o CH₃; y o es tal que el número promedio de peso molecular es aproximadamente de 200 a aproximadamente 2000.

[0042] No obstante, según la invención es de la forma más preferida que o sea 1 - 5.

[0043] Preferiblemente, R¹ es CH₃. También se prefiere que R⁵ sea H.

[0044] Generalmente, las composiciones de monómero acrilato solo tendrán un reticulador. No obstante, las combinaciones de reticuladores pueden ser adecuadas.

25 [0045] La composición de monómero acrílico puede comprender el monómero de alto índice de refracción según la fórmula (I) y el reticulador en varias cantidades que dependen entre otras cosas de las propiedades del producto deseadas, por ejemplo la temperatura de transición vítrea, propiedades mecánicas tales como alargamiento. No obstante, para proporcionar material de índice de refracción alto, es necesario que la composición de monómero acrilada comprenda al menos un 50 % de peso de monómero de alto índice de refracción según la fórmula (I),
 30 preferiblemente al menos un 60 % de peso, más preferiblemente al menos 70, % de peso incluso más preferiblemente al menos 80 % de peso y en particular al menos 90 % de peso, basado en el peso total de la composición de monómero acrilato. El límite superior para el monómero alto índice de refracción según la fórmula (I) es 99.8 % de peso.

[0046] - La composición de monómero acrílico también comprenderá el reticulador en una cantidad de 0.1 a 20.0, % de peso preferiblemente 0.5 a 15.0 % de peso, basado en el peso total de la composición de monómero acrilato.

[0047] Según la invención, se prefiere emplear de 0.1 a 3.0 % de peso, más preferiblemente 0.5 a 2.5 % de peso del iniciador, basado en el peso total de la composición de monómero acrilato.

5 [0048] Según la presente invención, la composición de monómero acrilato se puede polimerizar directamente en un molde, preferiblemente un molde hueco cerrado. No obstante, en circunstancias determinadas puede ser ventajoso prepolimerizar la composición de monómero acrilato y para finalizar el endurecimiento del monómero acrilato prepolimerizado en el molde, preferiblemente un molde hueco cerrado.

10 [0049] Además de los monómeros y agentes reticulantes descritos anteriormente, la composición de polímero según la presente invención puede contener un total de hasta sobre 10% de peso de componentes adicionales, basados en el peso total de la mezcla de monómero, que sirven para otros objetivos, tales como absorbentes UV. Absorbentes UV adecuados incluyen compuestos de benzotriazol tales como la serie Tinuvin. Un ejemplo es 2-(2'-hydroxi-3'-metallilo-5'-metilfenilo) benzotriazole (Tinuvin P). En el caso de que esté presente, el absorbedor UV está presente en una cantidad de 0.1 a 5.0, % de peso preferiblemente 0.2 a 4.0 % de peso, basado en el peso total de la composición de monómero acrilato.

15 [0050] La presente invención también se refiere a una lente intraocular, preferiblemente una lente flexible intraocular, obtenible por el método según la invención. La lente intraocular tiene una temperatura de transición vítrea T_g inferior a 25°C, preferible inferior a 15°C, más preferible inferior a 10°C, que puede conseguirse utilizando el monómero de alto índice de refracción hidrofóbico según la fórmula (I). Adicionalmente, las IOL (lentes intraoculares artificiales) tienen un índice de refracción de al menos 1.50, preferiblemente al menos 1.55 y más preferible al menos 1.60. Además, la lente intraocular tiene propiedades mecánicas excelentes, por ejemplo un alargamiento de al menos 150%, preferiblemente al menos 200% y más preferiblemente al menos 300%. Un método adecuado para medir el alargamiento es por ejemplo el descrito en el documento US 6.653.422, incorporado por referencia aquí para la práctica de patentes estadounidense.

Ejemplo

25 [0051] Los monómeros HRI fueron sintetizados como se describe abajo. Su pureza fue típicamente 95+%. Otros ingredientes fueron comprados listos para usar de vendedores exteriores. Típicamente el 99+% de materiales de calidad fueron utilizados. Una síntesis fue realizada en vidrio de laboratorio adecuado. Irradiaciones de luz azul para polimerización fueron realizadas usando una fuente de luz de azul adecuada bajo una atmósfera adecuada a la TA (temperatura ambiente).

30 Síntesis del monómero HRI 1,3-bis(feniltio)propano-2-il metacrilato

Síntesis del precursor 1,3-bis(feniltio)propano-2-ol.

[0052] Se añadió tiofenol (54.1 mL, 529.1 mmol, 2.0 eq) a un matraz de tres bocas y enfrió en un baño de hielo / agua, bajo una atmósfera de nitrógeno. Hidróxido de potasio (29.68 g, 529.1 mmol, 2.0 eq) fue disuelto en isopropanol (600 mL) y añadido al tiofenol. Epiclorohidrina I (20.7 mL, 264.5 mmol, 1.0 eq) fue añadida gota a gota durante 20 min. Se observó una reacción exotérmica, y la temperatura se mantuvo por debajo de 28°C. Un precipitado blanco se formó mientras se añadía. La mezcla fue calentada a 65°C durante 1 h. La mezcla fue vertida sol. acuosa del 20% de ácido cítrico. (500 mL). T-butilmetilo éter (500 mL) fue añadido y los estratos fueron separados. El estrato de agua fue extraído con t-butilmetilo éter (250 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas posteriormente con solución salina (250 mL), sol. acuosa saturada de NaHCO₃ (500 mL) y solución salina (500 mL), se secaron sobre Na₂ SO₄ y concentraron al vacío produciendo un aceite amarillo.

Monómero 1,3-bis(feniltio)propano-2-yl metacrilato.

[0053] Alcohol 1,3-bis(feniltio)propano-2-ol (20.0 g, 72.46 mmol, 1.0 eq) fue disuelto en THF (400 mL), bajo atmósfera de nitrógeno. Et₃N (17.3 mL, 123.2 mmol, 1.7 eq) y unos pocos cristales de 4-metoxifenol fueron añadidos. Metacrilolilcloruro (10.6 mL, 108.7 mmol, 1.5 eq) (recientemente destilado) fue añadido. La solución fue calentada a 50°C y agitada durante 48 h. La mezcla fue concentrada al vacío y se añadió diclorometano (300 mL). La mezcla fue vertida en sol. acuosa saturada fría de NH₄Cl. (500 mL). La capa orgánica fue separada de la capa de agua. La capa de agua fue extraída con diclorometano (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 500 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas en rendimiento al vacío 25.9 g (>100%) de un aceite marrón, que fue purificado por filtración sobre sílice (100% heptano a 5% etilo acetato en heptano). El rendimiento fue 24.4 g (97%) de un aceite de viscosidad baja esencialmente incoloro. El monómero fue estabilizado con 100 ppm mono-metilo éter hidroquinona. La identidad del monómero fue confirmado por RMN, GC-MS y HPLC-MS.

Formulación usando un monómero HRI.

[0054] El monómero HRI 1,3-bis(feniltio)propano-2-il metacrilato (M2) fue formulado en la siguiente composición bajo condiciones sometidas a la luz para evitar una descomposición prematura del fotoiniciador:

| Material | Peso% |
|---|-------|
| M2 | 92,85 |
| EGDMA* | 6,0 |
| Bloqueador UV** | 1,0 |
| Irg 819*** | 0,15 |
| <p>* Etileno Glicol Di Metacrilato</p> <p>** Un material de metracrilato basado en benzotriazol modificado de de Sigma-Aldrich</p> <p>*** Un fotoiniciador basado en fosfineóxido de Ciba Specialty Chemicals</p> | |

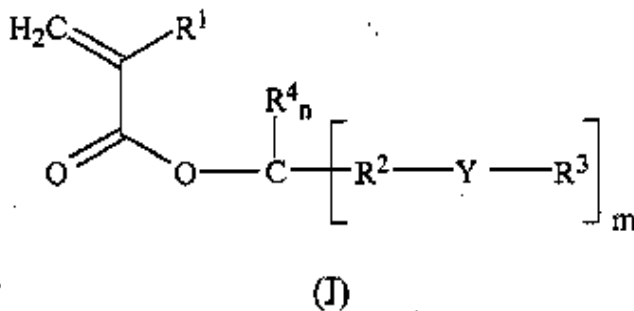
[0055] Después de la disolución completa de todos materiales la formulación fue preparada para su uso.

Molde por fusión

- 5 [0056] El monómero fotoendurecible HRI que contiene la composición preparada como previamente se añadió a un molde por fusión polimérico que consiste en una mitad inferior y superior que incluyen un espacio en forma de molde de IOL (lentes intraoculares artificiales). El molde fue irradiado con luz azul bajo condiciones adecuadas durante una cantidad apropiada de tiempo. Después de la apertura del molde el moldeo de IOL fue retirado e inspeccionado para comprobar su calidad. Se descubrió que el moldeo consistía en un material ópticamente transparente con las propiedades deseadas para un material de IOL adecuado. El molde no se desgarró con el pliegue, y volvió a las dimensiones originales cuando se retiró la fuerza del pliegue. No se observaron marcas de pliegue tras el plegado,
- 10 mientras que el alargamiento fue de aproximadamente 100%.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la fabricación de una lente intraocular en un molde cerrado, donde se emplea una composición de monómero acrílica con un único monómero de alto índice de refracción según la fórmula (I)



5

donde: R^1 is H or CH_3 ;

R^2 es un C_1 - C_3 alquileo or $-\text{C}_1$ - C_3 alquileo)-Y-(C_1 - C_3 alquileo)-;

Y es O or S;

R^3 es C_6 - C_{18} arilo or heteroarilo;

10

R^4 es H o alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado;

$m + n = 3$;

$n = 0$ or 1; and

$m = 2$ or 3;

se polimeriza utilizando un iniciador que se activa por luz con una longitud de onda de 390 nm o más

15

2. Método según la reivindicación 1, donde n es 0 y m = 3.

3. Método según la reivindicación 1, donde n es 1 y m es 2.

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde Y es S.

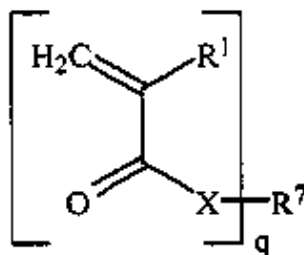
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 es fenilo.

20

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el iniciador es seleccionado a partir del grupo que consiste en fotoiniciadores de óxido de fosfina, fotoiniciadores basados en cetona y fotoiniciadores de benzoina.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición de monómero acrílico comprende un reticulador hidrofílico.

8. Método según la reivindicación 7, donde el reticulador hidrofílico tiene la fórmula (II):



(II)

25

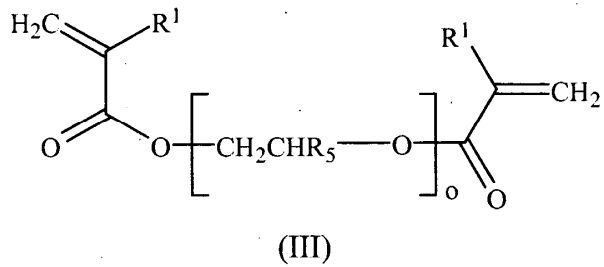
donde R^1 es H or CH_3 ; R^7 es alquilo C_1 - C_{300} sustituido o no, arilo, alcarilo, arilalquilo o heteroarilo;

X = O; y

Q = 2, 3 o 4.

5 9. Método según la reivindicación 7, donde el reticulador es un (co)polímero dendrítico, de estrella o hiperramificado con grupos finales de terminales OH parcialmente o completamente esterificados con ácido (met)acrílico.

10. Método según la reivindicación 7, donde el reticulador tiene la fórmula (III):



10 donde R¹ y R⁵ son independientemente H o CH₃; y o es tal que el número promedio de peso molecular es aproximadamente 200 a aproximadamente 2000.

11. Método según la reivindicación 10, donde o es 1 - 5.

12. Método según la reivindicación 10 o reivindicación 11, donde R¹ es CH₃.

13. Método según cualquiera de las reivindicaciones de método 10 - 12, donde R⁵ es H.

15 14. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición de monómero acrílico comprende un monómero hidrofílico.

15. Lente intraocular por el que se obtiene con el método de polimerización o copolimerización por lo menos un monómero de alto índice de refracción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14.

16. Lente intraocular según la reivindicación 15, donde la lente intraocular es una lente flexible.

20