



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 968**

51 Int. Cl.:

C07F 7/08 (2006.01)

C08G 77/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07701197 .1**

96 Fecha de presentación : **04.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1968986**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Proceso para fabricar monómeros de siloxanilo hidrófilos catiónicos.**

30 Prioridad: **06.01.2006 US 756665 P**
15.12.2006 US 611512

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2011

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

72 Inventor/es: **Schorzman, Derek A.;**
Salamone, Joseph C. y
Ammon, Daniel M.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 366 968 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

Proceso para fabricar monómeros de siloxanilo hidrófilos catiónicos

5 Campo

La presente invención se refiere a un método de preparación de ciertos monómeros catiónicos, capaces de polimerización para formar composiciones poliméricas que tienen características físicas deseables, útiles en la fabricación de dispositivos oftálmicos. Dichas propiedades incluyen la capacidad de extraer los dispositivos médicos polimerizados con agua. Este evita el uso de disolventes orgánicos, como es típico en la técnica. Las composiciones poliméricas comprenden monómeros de siloxanilo hidrófilos catiónicos polimerizados, preparados mediante el proceso desvelado en este documento.

15 Antecedentes y sumario

Diversos artículos, incluyendo dispositivos biomédicos, se forman de materiales que contienen organosilicio. Una clase de materiales de organosilicio útiles para dispositivos biomédicos, tales como lentes de contacto blandas, son los materiales de hidrogel que contienen silicio. Un hidrogel es un sistema polimérico reticulado, hidratado, que contiene agua en un estado de equilibrio. Las lentes de contacto de hidrogel ofrecen una permeabilidad a oxígeno relativamente alta, así como biocompatibilidad deseable y comodidad. La inclusión de un material que contiene silicio en la formulación de hidrogel generalmente proporciona una mejor permeabilidad a oxígeno, puesto que los materiales basados en silicio tienen mayor permeabilidad a oxígeno que el agua.

Otra clase de materiales de organosilicio son materiales permeables a gas, rígidos, usados para lentes de contacto duras. Dichos materiales generalmente se forman de copolímeros de silicio o fluorosilicio. Estos materiales son permeables a oxígeno, y más rígidos que los materiales usados para las lentes de contacto blandas. Los materiales que contienen organosilicio útiles para dispositivos biomédicos, incluyendo lentes de contacto, se desvelan en las siguientes patentes de Estados Unidos: Patente de Estados Unidos N° 4.696.267 (Ellis et al.); Patente de Estados Unidos N° 5.034.461 (Lai et al.); y Patente de Estados Unidos N° 5.070.215 (Bambury et al.).

Además, los monómeros de tipo siloxano tradicionales son hidrófobos y las lentes fabricadas con ellos frecuentemente requieren tratamiento adicional para proporcionar una superficie hidrófila. Aunque sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, los inventores creen que proporcionar un monómero de tipo siloxano cargado, tal como los monómeros de tipo siloxano cuaternario desvelados en este documento, da como resultado un monómero de tipo siloxano hidrófilo. Se cree que los grupos cuaternarios hidrófilos interactúan con la porción electronegativa de la molécula de agua polar.

Los materiales para lente de contacto blanda se fabrican polimerizando y reticulando monómeros hidrófilos, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona y combinaciones de los mismos. Los polímeros producidos polimerizando estos monómeros hidrófilos presentan un carácter hidrófilo significativo por sí mismos, y son capaces de absorber una cantidad significativa de agua en sus matrices poliméricas. Debido a su capacidad de absorber agua, estos polímeros a menudo se denominan "hidrogeles". Estos hidrogeles son ópticamente transparentes y, debido a sus altos niveles de agua de hidratación, son materiales particularmente útiles para fabricar lentes de contacto blandas. Se sabe bien que los monómeros de tipo siloxano son poco solubles en agua así como en disolventes hidrófilos y monómeros y, por lo tanto, son difíciles copolimerizar por procesos que usan técnicas de hidrogel convencionales.

La presente invención proporciona nuevos monómeros que contienen organosilicio catiónicos, que son útiles en artículos tales como dispositivos biomédicos, incluyendo lentes de contacto.

50 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un espectro de RMN de un monómero preparado de acuerdo con el Ejemplo 1.

55 Descripción detallada

En un primer aspecto, la invención se refiere a un método de preparación de un dispositivo médico extraíble en agua, que forma un monómero como se define en la reivindicación 1.

60 Los artículos pueden formarse de mezclas de monómero que formación de dispositivos, que comprenden los monómeros fabricados por el proceso descrito anteriormente. El artículo puede ser el producto de polimerización de una mezcla que comprende los monómeros mencionados anteriormente y al menos un segundo monómero. Los artículos preferidos son ópticamente transparentes y útiles como lentes de contacto.

65 Los artículos útiles fabricados con estos materiales pueden requerir monómeros que contienen silicio, posiblemente hidrófobos. Las composiciones preferidas tienen monómeros tanto hidrófilos como hidrófobos. La invención es

aplicable a una amplia variedad de materiales poliméricos, rígidos o blandos. Los materiales poliméricos especialmente preferidos son lentes, incluyendo lentes de contacto, lentes intraoculares fáquicas y afáquicas e implantes corneanos.

5 Se prefieren especialmente hidrogeles que contienen silicio.

Los monómeros obtenidos mediante el proceso de la invención pueden usarse también para proporcionar dispositivos médicos, tales como válvulas cardíacas, películas, dispositivos quirúrgicos, sustitutos de vasos, dispositivos intrauterinos, membranas, diafragmas, implantes quirúrgicos, vasos sanguíneos, uréteres artificiales, tejido mamario artificial y membranas destinado a entrar en contacto con el fluido corporal fuera del cuerpo, por ejemplo membranas para diálisis de riñón y máquinas corazón/pulmón y similares, catéteres, protectores bucales y fundas de dentadura, dispositivos oftálmicos.

15 Los hidrogeles que contienen silicio se preparan polimerizando una mezcla que contiene al menos un monómero que contiene silicio 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.

20 Un ejemplo previo de un material para lente de contacto que contiene silicio se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.153.641 (Delchert et al. cedida a Bausch & Lomb Incorporated). Las lentes se fabrican a partir de monómeros de polipéptido(organosiloxano), que están enlazados α,ω terminalmente mediante un grupo hidrocarburo divalente a un grupo insaturado, activado y polimerizado. Se copolimerizaron diversos prepolímeros que contienen silicio, hidrófobos, tales como 1,3-bis(metacriloxialquil)-polisiloxanos con monómeros hidrófilos conocidos, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).

25 La Patente de Estados Unidos Nº 5.365.995 (Lai et al.) describe un hidrogel que contiene silicio que está comprendido por un prepolímero de polisiloxano terminado en éster acrílico, polimerizado con un monómero de (met)acrilato de polisiloxanilaquilo voluminoso y, al menos, un monómero hidrófilo. Lai et al. está cedida a Bausch & Lomb Incorporated, y toda su descripción se incorpora en este documento por referencia. El prepolímero de polisiloxano terminado en éster acrílico, conocido habitualmente como $M_2 D_x$ consiste en dos grupos terminales de éster acrílico y un número "x" de unidades de repetición de dimetilsiloxano. Los monómeros de (met)acrilato de polisiloxanilaquilo voluminoso son de tipo TRIS (metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano), conteniendo los monómeros hidrófilos acrílico o vinílico.

35 Otros ejemplos de las 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 desvela en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.070.215 y 5.610.252 (Bambury et al.); mezclas de monómero de fluorosilicio, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.321.108; 5.387.662 y 5.539.016 (Kunzler et al.); mezclas de monómeros de fumarato, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.374.662; 5.420.324 y 5.496.871 (Lai et al.) y mezclas de monómero de uretano, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.451.651; 5.648.515; 5.639.908 y 5.594.085 (Lai et al.), todas las cuales están cedidas de forma común al cesionario de este documento, Bausch & Lomb Incorporated, y sus descripciones completas se incorporan en este documento por referencia.

45 Los ejemplos de materiales hidrófobos distintos de silicio incluyen acrilatos y metacrilatos de alquilo.

Los monómeros que contienen silicio catiónicos pueden copolimerizarse con una amplia variedad de monómeros hidrófilos para producir lentes de hidrogel de silicio. Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen: ácidos carboxílicos insaturados, tales como ácido metacrílico y acrílico; alcoholes sustituidos con acrílico, tales como 2-hidroxietilmetacrilato y 2-hidroxietilacrilato; vinil lactamas, tales como N-vinil pirrolidona (NVP) y 1-vinilazonan-2-ona; y archilamidas, tales como metacrilamida y N,N-dimetilacrilamida (DMA).

Otros ejemplos adicionales son los monómeros hidrófilos de carbonato de vinilo o carbamato de vinilo, desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 5.070.215, y los monómeros de oxazolona hidrófilos, desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos adecuados resultarán evidentes para un experto en la materia.

60 Los reticulantes hidrófobos incluyen 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 monómero de silicio cuaternizado obtenidas mediante el proceso 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 dando como resultado lentes opacificadas. También, 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. Los contenidos de agua adecuados

para materiales fabricados con los monómeros de la invención de este documento variarán del 0% en peso a aproximadamente el 80% en peso. La permeabilidad a oxígeno adecuada (D_k) variará de aproximadamente 10 a aproximadamente 200. El módulo adecuado variará de aproximadamente 20 g/mm^2 a aproximadamente 2000 g/mm^2 . Además, las lentes preparadas con los monómeros de silicio cuaternizados obtenidos por el proceso de la invención de este documento pueden humedecerse, incluso sin tratamiento superficial, proporcionar 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 está lubricada al tacto. En los casos en los que la mezcla de monómero polimerizado, que contiene los monómeros de silicio cuaternizado obtenidos mediante el proceso de la invención de este documento, no demuestre una resistencia a desgarro deseable, pueden añadirse agentes de refuerzo, tales como TBE (metacrilato de 4-*t*-butil-2-hidroxiclohexilo) a la mezcla de monómero. Otros agentes de refuerzo los conocen bien los expertos en la materia y pueden usarse cuando sea necesario.

Aunque una ventaja de los monómeros que contiene silicio catiónicos a la que se hace referencia en este documento es que son relativamente solubles en agua y también solubles en sus comonómeros; un diluyente orgánico puede incluirse 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. También, el diluyente orgánico generalmente será relativamente no inflamable.

Los diluyentes orgánicos contemplados incluyen *tert*-butanol (TBA); dioles, tales como etilenglicol y polioles, tales como glicerol. Preferentemente, 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 un experto en la materia.

El diluyente orgánico se incluye en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto deseado. Generalmente, el diluyente se incluye como el 5 al 60% en peso de la mezcla monomérica, siendo especialmente preferido 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 monómero que contiene silicio catiónico y, opcionalmente, el diluyente orgánico, se conforma y se cura por métodos convencionales, tales como moldeo estático o moldeo por centrifugación.

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

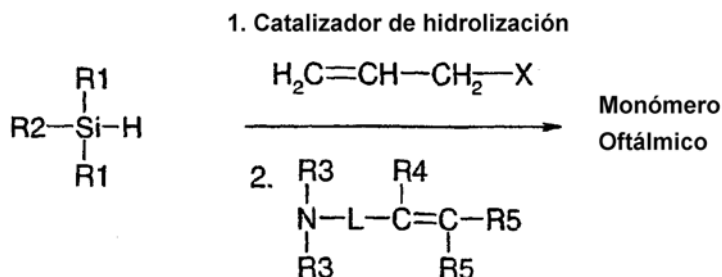
Posteriormente, una cantidad suficiente de monómero no reaccionado y, cuando está presente, de diluyente orgánico, se retira del artículo curado para mejorar la biocompatibilidad del artículo. La liberación de los monómeros no polimerizados en el ojo tras la instalación de una lente puede provocar irritación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

Una vez que se forman los biomateriales formados a partir de la mezcla de monómero polimerizado, que contiene monómeros que contienen silicio catiónicos, desvelada 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, *tert*-butanol, etc. durante diversos periodos de tiempo. 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 esa alícuota de agua y después llevar al autoclave el material polimerizado en agua o solución tampón.

Después de la extracción de 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 la superficie de una lente, corte con torno del borde de una lente, raspado 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 una superficie de lente se corta en torno, puesto que el mecanizado de una superficie de lente es especialmente difícil cuando la superficie es pegajosa o gomosa.

Generalmente, dichos proceso de mecanizado se realizan antes de que el artículo se libere de una parte del molde. Después de la operación de mecanizado, la lente puede 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. Los

monómeros oftálmicos del tipo descrito se preparan usando el procedimiento sintético de dos etapas detallado a continuación, de manera que R1 es CH3 o O(Si[CH3]3), R2 es igual que R1 o H(Si[CH3]2O)n, X es Cl, Br o I, R3 es CH3, una cadena de alquilo lineal o ramificado, un grupo de enlace L es una cadena de alquilo lineal o ramificado, éster, amida, éter, ureido, uretano, carbamato o una combinación de los mismos, R4 es CH3, H o F y R5 es H o F.



5

Ejemplos

Ejemplo 1.

Preparación de un monómero oftálmico general. Un compuesto de siloxano que contiene hidruro se disuelve en un disolvente, o combinación de disolventes, y se trata con haluro alílico y un catalizador de hidrolización convencional conocido en la técnica, y se calienta en atmósfera de nitrógeno durante un tiempo suficiente para dar como resultado la pérdida cuantitativa de reactantes, como se determina por GC, RMN u otra técnica analítica apropiada. La solución enfriada se concentra después a presión reducida y, opcionalmente, se purifica mediante una, o una combinación de técnicas, para retirar el catalizador residual y/u otros contaminantes, incluyendo cromatografía en columna, extracción líquido-líquido y destilación. El material resultante se disuelve en un disolvente apropiado para la sustitución nucleófila, se trata con el compuesto de amino-vinilo terciario deseado, y se calienta a una temperatura suficiente para promover la reacción sin provocar gelificación. Los disolventes se retiran a presión reducida y el material resultante puede purificarse por una de las combinaciones de diversas técnicas bien conocidas en la técnica, incluyendo separación al vacío, extracción líquido-líquido y cromatografía en columna.

20

Ejemplo 2

Mediciones analíticas

25

RMN: La caracterización por ¹H-RMN se realizó usando un espectrómetro Varian de 400 MHz usando técnicas convencionales en la técnica. Las muestras se disolvieron en cloroformo-d (99,8 de átomos D) a una concentración de 20 mg/ml, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se determinaron asignando el pico de cloroformo residual a 7,25 ppm. Las áreas de pico se determinaron por integración de los picos separados de la medida inicial y se presentan como una proporción del área normalizada total de todos los picos producidos, redondeado al 0,01 más cercano. Los patrones de división (s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho) y las constantes de acoplamiento (J/Hz) se muestran cuando están presentes, y son claramente distinguibles, pero como un experto en la materia puede apreciar, la falta de información sobre una división no necesariamente indica una ausencia de división en los monómeros oftálmicos desvelados.

30

35

Propiedades mecánicas y permeabilidad a oxígeno: Se realizaron ensayos de módulo y alargamiento de acuerdo con ASTM D-1708a, empleando un instrumento Instron (modelo 4502) donde la muestra de película de hidrogel está sumergida en solución salina tamponada con borato; un tamaño apropiado de la muestra de película de un calibre con una longitud de 22 mm y una anchura de 4,75 mm, donde la muestra adicionalmente tiene extremos que forman una forma de hueso de perro para acomodar el agarre de la muestra con las mordazas del instrumento Instron, y un espesor de 200+50 micrómetros.

40

La permeabilidad a oxígeno (denominada también Dk) se determinó mediante el siguiente procedimiento. Pueden usarse otros métodos y/o instrumentos, siempre y cuando los valores de permeabilidad a oxígeno obtenidos a partir de los mismos sean equivalentes a los del método descrito. La permeabilidad a oxígeno de los hidrogel de silicona se mide mediante el método polarográfico (ANSI Z80.20-1998) usando un instrumento Permeámetro Q2, 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 solo en muestras de película de hidrogel de silicona de silicio planas, preinspeccionadas para comprobar que no tienen picaduras, de tres espesores centrales diferentes, que varían de 150 a 600 micrómetros. Las mediciones de espesor central de las muestras de película pueden medirse usando un calibre de espesor de película electrónica 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 sonda sumergida en un baño que contiene solución salina tamponada con fosfato en circulación (PBS) equilibrada a 35°C±0,2°. Antes de sumergir la sonda y la muestra de película en el baño de PBS, la muestra de película se coloca 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 película, y la muestra de película se asegura entonces a la

55

sonda con una tapa de montaje, con la porción de cátodo de la sonda en contacto únicamente con la muestra de película. Para películas de hidrogel de silicio, frecuentemente es útil emplear una membrana de polímero de teflón, que por ejemplo tiene una forma de disco circular, entre el cátodo de la sonda y la muestra de película. En dichos casos, la membrana de teflón se coloca en primer lugar sobre el cátodo prehumedecido y, después, la muestra de película se coloca 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 que las mediciones se recogen, solo los datos con valor de coeficiente de correlación (R^2) de 0,97 o mayor deberían introducirse en el cálculo del valor de Dk. Se obtienen al menos dos mediciones de Dk por espesor, que satisfacen el valor de R^2 . Usando análisis de regresión conocidos, la permeabilidad a oxígeno (Dk) se calcula a partir de muestras de película que tienen al menos tres espesores diferentes. Cualquiera de las muestras de película hidratadas con soluciones distintas de PBS se empapan primero 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 de RGP. Los límites superior e inferior se establecen calculando un +/- 8,8% de los valores de Reposición establecidos por William J. Benjamin, et al., The Oxygen Permeability of Reference Materials, *Optom Vis Sci* 7 (12s): 95 (1997), cuya descripción se incorpora en este documento en su totalidad:

Nombre del Material	Valores de Depósito	Límite Inferior	Límite Superior
Fluoroperm 30	26,2	24	29
Menicon EX	62,4	56	66
Quantum II	92,9	85	101

A menos que se indique específica de otra manera o quede claro mediante su uso, todos los números usados en esta solicitud deben considerarse modificados por el término "aproximadamente".

Las películas se retiraron de placas de vidrio y se hidrataron/extrajeron en H₂O desionizada durante un mínimo de 4 horas, se transfirieron a H₂O desionizada y se llevaron a autoclave 30 minutos a 121°C. Las películas enfriadas se analizaron después para las propiedades seleccionadas de interés en materiales oftálmicos, como se describe en la tabla 2. Se realizaron ensayos mecánicos en solución salina tamponada con borato de acuerdo con ASTM D-1708a, analizado anteriormente. Las permeabilidades a oxígeno presentadas en unidades Dk (o barrer) se midieron en una solución salina tamponada con fosfato a 35°C, usando películas aceptables con tres espesores diferentes, como se ha analizado anteriormente.

30 Abreviaturas

NVP	1-Vinil-2-pirrolidona
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacrilamida
TRIS	Metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano
35 HEMA	Metacrilato de 2-hidroxietilo
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Darocur	2-Hidroxi-2-metilpropiofenona
TBA	<i>Terc</i> -butanol
TBE	metacrilato de 4- <i>terc</i> butil-2-hidroxi-ciclohexilo
40 MMA	Metacrilato de metilo

Ejemplo 3

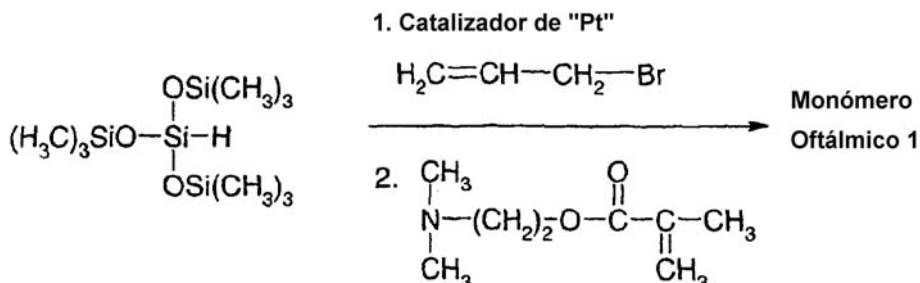
45 Reactivos

Los reactivos bromuro de alilo, metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo, complejo de platino-1,3-divinil-1,1,3,3-tetrametildisiloxano en xilenos, *N,N*-dimetilacrilamida, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), cloroformo-*d*, *terc*-butanol, metacrilato de metilo y todos los disolventes se adquirieron de Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI, y se usaron sin purificación adicional. 1-Vinil-2-pirrolidona y metacrilato de 2-hidroxietilo se adquirieron de Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI, y se destilaron antes de su uso. El metacrilato de 4-*terc*butil-2-hidroxiciclohexilo se obtuvo de Aron Chemicals. Los reactivos tris(trimetilsiloxi)silano, metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano y poli(dimetilsiloxano) terminado en hidruro (peso molecular medio 1000-1100 g/mol) se adquirieron de Gelest, Inc., Morrisville, PA.

Preparación del monomer oftálmico 1. Se trataron bromuro de alilo (40 ml, 0,46 mol) y tris(trimetilsiloxi)silano (168 ml, 0,48 mol) en solución de tetrahidrofurano/dioxano 2:1 v/v (920 ml) con el complejo platino al 10%-1,3-divinil-1,1,3,3-tetrametildisiloxano en xilenos (1,2 ml) y se calentó a 60 °C durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución enfriada se concentró a presión reducida, se dividió en dos partes, se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice (5 120 cm, pentano), se recombinó y los disolventes se retiraron de nuevo a presión reducida. El líquido incoloro resultante se disolvió en acetato de etilo (375 ml), se trató con metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (71 ml, 0,42 mol) y se calentó a 60°C en la oscuridad. La conversión se controló usando GC. Después de aproximadamente 50 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente, momento en el cual un sólido cristalino

precipitó de la solución. El precipitado se filtró y recristalizó en acetato de etilo dos veces, dando el monómero oftálmico 1 en forma de un sólido cristalino, incoloro (109,2 g): ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,13 (s, 0,02 H), 5,66 (s, 0,02 H), 4,65-4,63 (m, 0,04 H), 4,18-4,16 (m, 0,04 H), 3,69-3,62 (m, 0,08 H), 3,49 (s, 0,12 H), 1,93-1,82 (m, 0,12 H), 1,62-1,56 (m, 0,04 H), 0,09 (s, 0,51 H); pf 114-116°C, El espectro de RMN de protones del monómero oftálmico 1 se incluye como figura 1.

5



Ejemplo 4

Fotopolimerización de artículos que contienen el monómero oftálmico 1

10

Se sujetaron soluciones de monomero líquido, que contenían el monomero oftálmico 1, entre placas de vidrio silanizado a diversos espesores, y se polimerizaron usando descomposición fotoquímica del aditivo de generación de radicales libres. Cada uno de los ejemplos mostrado en la tabla 1 representa una formulación que da como resultado una película insoluble, no adherente, transparente.

15

Tabla 1. Fotopolimerización de artículos transparentes que contienen el monómero oftálmico 1

ID	Monómeros 1	NVP	DMA	TRIS	EGDMA	Glicerol	Darocur
A	24,8		74,5		0,4		0,3
B	42,2		42,2		0,4	15,1	0,2
C	57,9	31,2			0,5	10,1	0,3
D	53,6	35,7			0,4	10,0	0,3
E	33,0	33,2		33,2	0,4		0,4

Ejemplos 5

20

Polimerización térmica de artículos que contienen el monómero oftálmico 1

Se sujetaron soluciones de monómero líquido que contienen el monómero oftálmico 1 entre placas de vidrio silanizado a diversos espesores y se polimerizaron usando descomposición térmica del aditivo de generación de radicales libres calentando 2 horas a 100°C en atmósfera de nitrógeno. Cada uno de los ejemplos de formulación representativos mostrados en la tabla 2 dio una película insoluble, no adherente y transparente.

25

Tabla 2. Polimerización térmica de artículos transparentes que contienen el monómero oftálmico 1.

ID	1	TRIS	NVP	HEMA	TBE	ECDMA	MMA	Glicerol	TBA	v-64
F	47,6		31,9			0,3		19,8		0,4
G	55,5		23,9			0,3		19,9		0,4
H	47,1		31,5			0,3		20,6		0,4
I	47,8		31,8		5,0			15,0		0,4
J	57,1		24,6			1,1		16,7		0,5
K	33,0	33,0	33,4			0,3				0,3
L	28,1	28,1	28,2			0,3			14,9	0,4
M	28,1	14,3	28,0			0,4	13,6	15,1		0,5
N	21,9		22,4	43,9		0,3		10,9		0,5
O	16,7	17,1	17,1	33,0		0,7			14,8	
P	17,8	17,9	17,9	35,7		0,3			9,9	0,5

30

Ejemplo 6

5 **Propiedades de artículos procesados que contienen el monómero oftálmico 1.** Las películas representativas que contenían el monómero oftálmico 1 de los ejemplos anteriores se sometieron a hidratación y extracción en agua desionizada durante un mínimo de 4 h, seguido después de esterilización en autoclave, también en agua desionizada. Después, se determinaron las propiedades de interés para aplicaciones oftálmicas (Tabla 3).

Tabla 3. *Propiedades seleccionadas de artículos procesados que contienen el monómero oftálmico 1.*

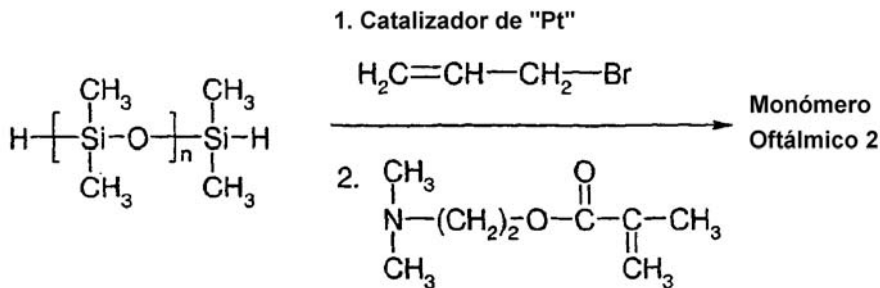
ID	Contenido de agua (%)	Dk (barrers)	Módulo (g/mm ⁻¹)	Desgarro (g/mm)
O	62		151	
P	71		56	1,4
L	66	90	100	11

10

Ejemplo 7

15 **Preparación del monómero oftálmico 2.** A una solución de poli(dimetilsiloxano) terminado en hidruro (99,3 g, M_n 1000-1100) y bromuro de alilo (25 ml, 287 mmol) en tetrahidrofurano/1,4-dioxano (570 ml v/v 2:1) en atmósfera de nitrógeno se le añadió el complejo de platino al 10%-1,3-divinil-1,1,3,3-tetrametildisiloxano en xilenos (0,7 ml) y la solución se calentó 15 horas a 60°C. La solución enfriada se concentró a presión reducida, se redisolvió en pentano (250 ml), se agitó 15 horas sobre gel de sílice (40 g), se filtró y los disolventes se retiraron de nuevo a presión reducida. El líquido incoloro se disolvió después en acetato de etilo (140 ml), se trató con metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (94 ml, 557 mmol) y se calentó 100 horas a 60°C en una atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad. La solución enfriada se separó al vacío para retirar el disolvente y el metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo residual, dando el monómero oftálmico 2 en forma de un sólido ceroso (99,4 g): ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,19 (s, 0,01 H), 5,66 (s, 0,01), 4,64 (a, 0,02 H), 1,76 (a, 0,02 H), 3,70-3,64 (m, 0,04 H), 3,50 (0,06 H), 1,94-1,83 (m, 0,05 H), 1,63-1,55 (m, 0,02 H), 0,05 (s, 0,78 H). El espectro de RMN de protones del monómero oftálmico 2 es sustancialmente similar en aspecto al del monómero oftálmico 1, como se demuestra en la figura 1, excepto con respecto a las proporciones de integración de área de pico.

25



Ejemplo 8

Polimerización térmica de artículos que contienen el monómero oftálmico 2

30 Se sujetaron soluciones del monómero líquido que contienen el monómero oftálmico 2 entre placas de vidrio silanizado a diversos espesores, y se polimerizaron usando la descomposición térmica del aditivo de generación de radicales libres calentando 2 horas a 100°C en atmósfera de nitrógeno. Cada uno de los ejemplos de formulación representativos mostrados en la tabla 4 dio una película insoluble, no adherente, transparente.

35

Tabla 4. *Polimerización térmica de artículos transparentes que contienen el monómero oftálmico 2.*

ID	Monómero 2	NVP	DMA	HEMA	TRIS	TBE	v-64	Glicerol
Q	49,8			49,7			0,5	
R	24,9		49,8		24,9		0,5	
S	24,9		49,7	10	24,9		0,5	
T	24,9		49,7		24,9		0,5	
U	39,8		39,8		19,9		0,5	
V	35,3		35,3		17,6		0,5	11,3
w	29,7	39,5		10,1	20,2		0,5	
X	24,9	39,8		10,0	24,9		0,5	

ID	Monómero 2	NVP	DMA	HEMA	TRIS	TBE	v-64	Glicerol
Y	23,6	37,8		9,5	23,6	5,0	0,5	
z	22,4	35,8		9,0	22,4	10,0	0,5	
AA	14,9	49,8		10,1	24,8		0,4	
AB	14,9	39,8		20,0	24,9		0,5	

Ejemplo 9**Propiedades de los artículos procesados que contienen el monómero oftálmico 2**

5

Películas representativas que contienen el monómero oftálmico 2 de los ejemplos anteriores se sometieron a hidratación y extracción en agua desionizada, durante un mínimo de 4 h, seguido después de esterilización en autoclave, también en agua desionizada. Después, se determinaron las propiedades de interés para aplicaciones oftálmicas (Tabla 5).

10

Tabla 5. Propiedades seleccionadas de artículos procesados que contienen el monómero oftálmico 2.

ID	Agua (%)	Dk (barrers)	Módulo (g/mm ²)	Desgarro (g/mm)
Q	30	37	231	
R	50	51	60	2
S	51	70	79	2
V	56	64	75	2
Y	59	ND	100	3
Z	54		248	9
AA		68	34	1
AB	64	54	45	2

15

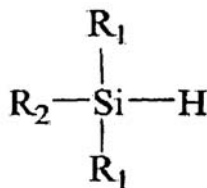
REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un monómero de formación de dispositivos médicos, extraíble en agua, comprendiendo el método:

- 5 proporcionar un compuesto de siloxano que contiene hidruro,
 disolver el compuesto de siloxano que contiene hidruro en un disolvente o combinación de disolventes;
 tratar el compuesto de siloxano que contiene hidruro disuelto con un haluro alílico y un catalizador de
 hidrolización convencional para formar una primera mezcla de reacción;
 10 calentar la primera mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno durante un tiempo suficiente para dar
 como resultado una pérdida cuantitativa de reactivos, según se determina por una técnica analítica apropiada
 proporcionando de esta manera una mezcla de monómeros;
 enfriar la mezcla de monómeros;
 concentrar la mezcla enfriada;
 15 disolver la mezcla enfriada en un disolvente apropiado para sustitución nucleófila;
 tratar la mezcla enfriada que contiene el disolvente apropiado para sustitución nucleófila con un compuesto de
 amino-vinilo terciario, para formar una segunda mezcla de reacción;
 calentar la segunda mezcla de reacción a una temperatura suficiente para promover la reacción, sin provocar
 geleficación;
 20 retirar cualquier disolvente restante para proporcionar un material que contiene producto; y
 purificar el material que contiene el producto para producir un monómero de formación de dispositivos médicos
 extraíble en agua.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de siloxano que contiene hidruro es de fórmula

25



en la que R_1 es CH_3 o $O(Si[CH_3]_3)$ y R_2 es igual que R_1 o $H(Si[CH_3]_2O)_n$,

30 3. El método de la reivindicación 2, en el que el haluro alílico es bromuro de alilo.

