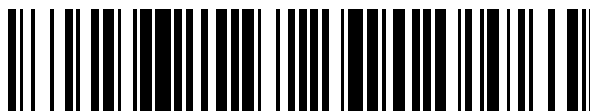


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 301**

51 Int. Cl.:
C08F 290/06 (2006.01)
C08F 2/06 (2006.01)
C08F 220/00 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08844086 .2**
96 Fecha de presentación: **22.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2207825**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA FORMAR PREPOLÍMEROS ALEATORIOS QUE CONTIENEN (MET)ACRILATO.**

30 Prioridad:
31.10.2007 US 984061 P
06.10.2008 US 245935

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

73 Titular/es:
Johnson & Johnson Vision Care, Inc.
7500 Centurion Parkway, Suite 100
Jacksonville, FL 32256, US

72 Inventor/es:
KINDT-LARSEN, Ture;
SPANGGAARD, Holger;
MAGNUSSON, Bent;
ROSSIGNOL, Helene;
SOERENSEN, Jens-Erik y
WOOD, Joseph M.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

ES 2 368 301 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para formar prepolímeros aleatorios que contienen (met)acrilato

Antecedentes de la invención

5 Las lentes de contacto se han usado comercialmente para mejorar la visión desde los años 50. Las lentes de contacto más corrientes están fabricadas de hidrogeles formados polimerizando monómeros hidrófilos, tales como HEMA y vinilpirrolidona, en presencia de una cantidad mínima de un agente de reticulación.

Se han desvelado prepolímeros que tienen estructuras básicas de PVA y grupos reactivos de grupos acrílicos. Se han desvelado también prepolímeros que contienen unidades de repetición de metacrilato de 2-hidroxetilo, tanto en solitario como en forma de copolímeros con otros monómeros o co-reactantes.

Descripción de las figuras

Las Figuras 1-4 y 6-10 son gráficos que muestran el porcentaje de conversión como una función del tiempo para las mezclas de reacción de los Ejemplos 1 a 10, respectivamente.

La Figura 5 es un gráfico que muestra el porcentaje de conversión como una función del tiempo para el lote de mezcla de reacción del Ejemplo Comparativo 1.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para formar un prepolímero a partir de al menos un primer componente que tiene una constante de la velocidad de reacción k_1 , y al menos un segundo componente que tiene una constante de la velocidad de reacción k_2 , que es menor de $0,5k_1$, caracterizado porque dicho procedimiento comprende cualquiera de: (a) añadir, en condiciones de formación de prepolímeros, a una segunda mezcla que comprende un disolvente, una primera mezcla que comprende dicho al menos un primer componente, dicho al menos un segundo componente, al menos un iniciador de polimerización y, opcionalmente, al menos un disolvente; o (b) añadir, en condiciones de formación de prepolímeros, una primera mezcla que comprende dicho al menos un primer componente, a una segunda mezcla que comprende al menos un disolvente y dicho al menos un segundo componente, estando controlada dicha etapa de adición para conseguir tasas de conversión sustancialmente coincidentes de dicho primer y segundo componentes a dicho prepolímero mediante dicha etapa de adición.

El procedimiento de la presente invención puede comprender adicionalmente: formar una primera mezcla que comprende al menos un disolvente, al menos una porción de iniciador de polimerización, y una porción de dicho primer y segundo componentes reactivos que comprende entre el 1 y aproximadamente el 40% en peso de dicho al menos un primer componente basado en todo el primer componente que hay que añadir durante dicho procedimiento, estando presentes el segundo y el primer componentes en la primera mezcla de reacción en una proporción de al menos k_1/k_2 ; y añadir, en condiciones de formación de prepolímeros, una segunda mezcla que comprende cualquier porción restante de los componentes reactivos y el iniciador.

Descripción de la invención

Como se usa en el presente documento, el término (met)acrilato se refiere a grupos que tienen la fórmula $\text{CH}_2=\text{CRCOX}-$, en la que R es hidrógeno o metilo y X es O o N.

Por "dispositivo biomédico" se entiende cualquier dispositivo diseñado para usarlo mientras está en o sobre cualquiera o ambos de tejido o fluido humano. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, sin limitación, endoprótesis vasculares, implantes, catéteres, vendajes para heridas y lentes oftálmicas. En una realización, el dispositivo biomédico es un dispositivo oftálmico. Los dispositivos oftálmicos son cualquier dispositivo que reside en o que está en contacto con cualquier parte del entorno ocular, tal como la córnea, conjuntiva, párpados, orificio lacrimal o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de dispositivos oftálmicos incluyen, sin limitación, lentes de contacto, tales como lentes de contacto duras y blandas, tampones puntuales, inserciones oculares, lentes intraoculares y similares. En una realización, el dispositivo es una lente de contacto.

Los solicitantes han descubierto que ciertos materiales prepoliméricos que contienen silicona pueden tener un impacto sobre la calidad óptica de los dispositivos oftálmicos resultantes. Sorprendentemente, se ha descubierto que controlando la velocidad de adición de los componentes del prepolímero, los dispositivos oftálmicos fabricados de dichos prepolímeros presentan distorsiones ópticas sustancialmente reducidas.

La presente invención se refiere a procedimientos para formar prepolímeros aleatorios, en una realización aquellos en los que las propiedades ópticas son deseables, a partir de componentes reactivos que tienen constantes de la velocidad de reacción, k , sustancialmente diferentes. En una realización, la presente invención se refiere a prepolímeros aleatorios que son útiles para formar dispositivos ópticos, tales como lentes oftálmicas. En otra

realización más, la presente invención se refiere a prepolímeros que son útiles para formar lentes de contacto y particularmente lentes de contacto de hidrogel.

Como se usa en el presente documento, los "prepolímeros" son cualquier material formado por vinilo o polimerización por adición. Los prepolímeros pueden tener pesos moleculares de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 200.000, y en algunas realizaciones de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 150.000. En una realización, los prepolímeros están funcionalizados y comprenden grupos reactivos de tipo radicales libres.

La presente invención se refiere a controlar la adición de componentes de formación de prepolímeros que tienen constantes de la velocidad de reacción, k , que son sustancialmente diferentes para formar prepolímeros aleatorios. Como se usa en el presente documento "sustancialmente diferente" significa que al menos un primer componente tiene una constante de la velocidad de reacción, k_1 , que es al menos un 50% mayor que la constante de la velocidad de reacción, k_2 al menos un segundo componente. Por lo tanto, en una realización, $k_2 < 0,5k_1$. En otra realización $k_2 < 0,2k_1$. Las constantes de la velocidad de reacción pueden medirse de la siguiente manera. Los componentes de reacción del prepolímero se hacen reaccionar en condiciones discontinuas usando las condiciones de reacción (temperatura, sistema de disolvente, concentración de componente, incluyendo el iniciador de polimerización) que se tienen que usar para fabricar el prepolímero. Se toman muestras de la mezcla de reacción a intervalos de diez minutos y se analizaron para la concentración del componente o componentes que se están analizando. Deben tomarse muestras al menos hasta una conversión del 50% del segundo componente. Para reacciones que se completan en menos de aproximadamente 1 hora, la evaluación debería repetirse con muestras tomadas a intervalos más cortos, para proporcionar al menos aproximadamente 10 puntos de datos.

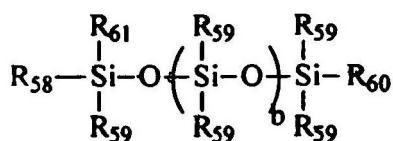
La constante de la velocidad de reacción, k , es el valor negativo de la pendiente de la línea del logaritmo neperiano ($\ln$) de la concentración de componente representada frente al tiempo de reacción. La concentración de componente puede medirse en cualquier unidad, tal como % en peso, % en moles o el área del pico proporcionado a partir de un procedimiento de CG, en el que el área del pico es proporcional a la concentración.

En una realización, los prepolímeros aleatorios se forman a partir de componentes reactivos de tipo radicales libres. Los ejemplos adecuados de los primeros componentes incluyen componentes reactivos que contienen (met)acrilato, componentes reactivos que contienen estireno, mezclas de los mismos y similares. Los ejemplos de primeros componentes adecuados incluyen monómeros de (met)acrilato que contienen silicio y componentes de (met)acrilato hidrófilos.

Los segundos componentes son cualquier componente reactivo de tipo radicales libres que tenga una constante de la velocidad de reacción, k_2 , como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de segundos componentes adecuados incluyen monómeros de (met)acrilamida, tales como monómeros de (met)acrilamida que contienen silicio y componentes de (met)acrilamida hidrófilos, y componentes que contienen vinilo, tales como *N*-vinil lactamas y *N*-vinil amidas, combinaciones de los mismos y similares. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, aunque sin limitación, *N,N*-dimetacrilamida, *N*-vinil pirrolidona, *N*-vinil-*N*-metil acetamida, VINAL, TRIS-VC, combinaciones de los mismos y similares.

Los monómeros de (met)acrilato que contienen silicio contienen al menos un grupo (-Si-O-) y uno (met)acrilato. En una realización, el Si total y O fijado están presentes en el monómero de (met)acrilato que contiene silicio en una cantidad mayor de aproximadamente el 20 por ciento en peso, y en algunas realizaciones mayor del 30 por ciento en peso del peso molecular total de los monómeros de (met)acrilato que contienen silicio. Los monómeros de (met)acrilato que contienen silicio pueden comprender también grupos hidrófilos, tales como hidroxilo, amina, y grupos alquilo C1-5 o grupos arilo C6-10, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo, amina, éteres que contiene 1-4 carbonos o ésteres que contienen 1-4 carbonos. En algunas realizaciones, al menos un monómero de (met)acrilato que contiene silicio comprende al menos un hidroxilo o alquilo C1-5 sustituido con hidroxilo.

Los ejemplos de monómeros de (met)acrilato que contienen silicio adecuados incluyen monómeros de tipo polidialquil siloxano ("PDMS"), que comprenden al menos dos unidades de repetición [-Si-O-], monómeros de tipo (met)acrilato de silicio alquil glicerol ("SiGMA") que comprenden un grupo polimerizable que tiene un peso molecular medio de aproximadamente menos de 2000 Dalton, un grupo hidroxilo y al menos un grupo "-Si-O-Si-" y monómeros de tipo trimetil siloxi ("TRIS") que comprenden al menos un grupo Si(OSi-)₃. Los ejemplos de monómeros TRIS adecuados incluyen metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano, metacriloxipropilbis(trimetilsiloxi)metilsilano, metacriloxipropilpentametildisiloxano, mezclas de los mismos y similares. En una realización, los monómeros de tipo PDMS son monómeros lineales, terminados en mono-alquilo ("monómeros mPDMS") que comprenden Si y O fijado en una cantidad mayor del 20 por ciento en peso, y más preferentemente mayor del 30 por ciento en peso del peso molecular total del monómero que contiene silicio. Los ejemplos de monómeros mPDMS adecuado incluyen:



en la que $b = 0$ a 100 , entendiéndose que b es una distribución que tiene un modo aproximadamente igual a un valor expuesto, en una realización de 3 a 30 , en otra de 4 a 16 , y en otra de 6 a 14 ;

R_{58} comprende un resto metacrilato;

cada R_{59} es independientemente un grupo alquilo monovalente C_{1-5} , o arilo C_{6-10} , que puede estar sustituido adicionalmente con grupos alcohol, amina, cetona, ácido carboxílico o éter;

R_{60} es un grupo alquilo monovalente C_{1-5} , o arilo C_{6-10} , que puede estar sustituido adicionalmente con grupos alcohol, amina, cetona, ácido carboxílico o éter; y

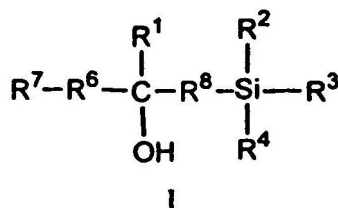
R_{61} es, independientemente, alquilo C_{1-5} o aromático C_{6-10} , y en algunas realizaciones se selecciona entre etilo, metilo, bencilo, fenilo, o una cadena de siloxano monovalente que comprende de 1 a 100 unidades de repetición $\text{Si}-\text{O}$.

En algunas realizaciones, cada R_{59} se selecciona independientemente entre grupos alquilo monovalente C_{1-5} no sustituido o arilo C_{6-10} no sustituido, y en otra realización, cada R_{59} es metilo.

En algunas realizaciones, R_{60} es un grupo alquilo C_{1-10} alifático o C_{6-10} aromático, cualquiera de los cuales puede estar no sustituido o incluir heteroátomos, en otra realización un grupo alquilo C_{3-8} . En otra realización R_{60} es butilo.

Los ejemplos de monómeros de tipo PDMS incluyen polidimetilsiloxanos terminados en mono-butilo, terminados en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxipropilo)propilo; polidimetilsiloxanos terminados en monometacriloxipropilo, terminados en mono-n-butilo, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos adicionales de monómeros de tipo PDMS se desvelan en el documento US 5.998.498, que se incorpora en el presente documento como referencia.

En otra realización, el al menos un metacrilato de silicio comprende al menos un monómero de tipo SiGMA. En el monómero de tipo SiGMA, el silicio y el oxígeno que tiene fijado comprenden aproximadamente el 10 por ciento en peso de dicho monómero, y en algunas realizaciones más de aproximadamente el 20 por ciento en peso. Los ejemplos de monómeros de tipo SiGMA incluyen monómeros de Fórmula II:



en la que R_7 es un grupo (met)acrilato;

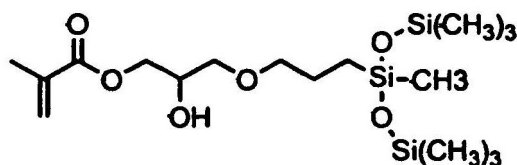
R_6 es un alquileo que tiene de uno a ocho átomos de carbono que puede comprender opcionalmente grupos éter o hidroxilo;

R_8 es un alquileo que tiene de uno a diez átomos de carbono que puede comprender opcionalmente grupos éter o hidroxilo; y

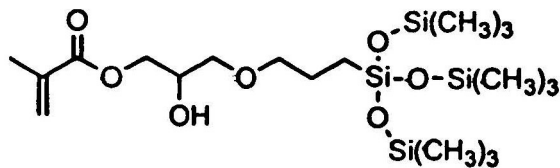
R_1 es un H, o alquilo monovalente que tiene hasta seis átomos de carbono;

R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, bencilo, fenilo o un trialquil siloxano monovalente, proporcionan, sin embargo, que al menos uno de R_2 , R_3 y R_4 es un trialquil siloxano monovalente.

Los ejemplos específicos de monómeros de tipo SiGMA adecuados incluyen 2-metil-2-hidroxi-3-[3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[trimetilsilil]oxi]disiloxanil]propoxi]propil éster del ácido 2-propenoico



y (3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi)propiltris(trimetilsiloxi)silano

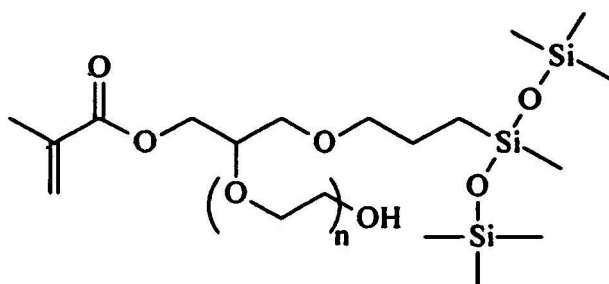


5

Los monómeros que contienen silicio funcionalizados con hidroxilo adecuados adicionales se desvelan en las Patentes de Estados Unidos 4.235.985, 4.139.513 y 4.139.692, que se incorporan en el presente documento por referencia.

Otros ejemplos adicionales más de monómeros de tipo SiGMA incluyen, sin limitación 3-metacriloxi-2-((2-hidroxietoxi) propiloxi)propilbis(trimetilsiloxi)metilsilano

10



15

en la que n es 1-15.

3-metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano; 3-metacriloxipropil(pentametildisiloxano); 3-metacriloxipropilbis(trimetilsiloxi)metilsilano, mezclas de los mismos y similares.

En algunas realizaciones, el componente que contiene silicio es el componente de (met)acrilamida. Los ejemplos de componentes de (met)acrilamida que contienen silicio incluyen tris(trimetilsiloxi)sililpropil vinil carbamato, vinil carbonatos que contiene silicio, tal como aquellos desvelados en el documento US 5.260.000 y combinaciones de los mismos.

20

En una realización el al menos un monómero de (met)acrilato que contiene silicio está sustituido con al menos un hidroxilo o al menos un alquilo C₁₋₅ sustituido con al menos un hidroxilo. En otra realización, el al menos un monómero de (met)acrilato que contiene silicio comprende un monómero seleccionado entre 3-metacriloxi-2-(hidroxipropiloxi)propilbis(trimetilsiloxi)metilsilano, 3-metacriloxi-2-(hidroxipropiloxi)propiltris(trimetilsiloxi)silano, polidimetilsiloxanos terminados en mono-butilo, terminados en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi)propilo; polidimetilsiloxanos terminados en monometacriloxipropilo, terminados en mono-n-butilo; y mezclas de los mismos.

25

Los componentes que contienen silicio están presentes en la mezcla de reacción en cantidades entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 80% en peso, en algunas realizaciones entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 80% en peso, y en otras entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 70% en peso, basado en la cantidad total de todos los componentes reactivos.

30

El prepolímero aleatorio de la presente invención comprende también unidades de repetición derivadas de al menos un monómero hidrófilo. Los monómeros hidrófilos son aquellos que, cuando se homopolimerizan con un catalizador apropiado, forman un polímero con un contenido de agua de al menos aproximadamente el 20%. El monómero hidrófilo puede comprender componentes reactivos con (met)acrilato, componentes de (met)acrilamida y mezclas de los mismos. Los ejemplos de monómeros de (met)acrilamida hidrófilos incluyen, aunque sin limitación, N,N-dimetilacrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinilmetacetamida, 2-hidroxietil metacrilamida, 2-vinil-4,4-dimetil-2-oxazolin-5-ona, N-viniloxycarbonil alanina y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de monómeros de (met)acrilato hidrófilos incluyen, aunque sin limitación, metacrilato de 2-hidroxietilo, monometacrilato de glicerol, monometacrilato de polietilenglicol, ácido metacrílico, ácido acrílico, y combinaciones de los mismos. En una realización, el monómero hidrófilo comprende al menos un monómero de (met)acrilato hidrófilo seleccionado entre metacrilato de 2-hidroxietilo, monometacrilato de glicerol, monometacrilato de polietilenglicol y combinaciones de los mismos. En otra realización, el monómero de (met)acrilato hidrófilo comprende metacrilato de 2-hidroxietilo.

35

40

45

Los monómeros hidrófilos están presentes en la mezcla de reacción en cantidades entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 80% en peso, en algunas realizaciones entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 70% en peso y en otras entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 60% en peso, en base a todos los

componentes reactivos al final de la adición.

En una realización, la presente invención se refiere a procedimientos para formar prepolímeros aleatorios a partir de componentes reactivos que contienen (met)acrilato, que comprenden

el 40-70% en peso de uno o más monómeros de (met)acrilato que contienen silicio,

5 el 30-60% en peso de uno o más monómeros hidrófilos que comprenden, y

el 0-5% en peso de uno o más monómeros basados en (met)acrilato distintos, donde los monómeros suponen un total del 100%.

En otra realización los componentes reactivos comprenden

10 el 40-70% en peso de uno o más monómeros de (met)acrilato que contienen silicio que comprende 3-metacriloxi-2-(hidroxipropiloxi)propilbis(trimetilsiloxi)metilsilano), terminados en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi)propilo, o mezclas de los mismos,

el 30-60% en peso de uno o más monómeros hidrófilos que comprenden metacrilato de 2-hidroxietilo y *N,N*-dimetil acrilamida, y

15 el 0-5% en peso de uno o más monómeros basados en (met)acrilato distintos, donde los monómeros suponen un total del 100%.

Pueden incluirse otros monómeros de (met)acrilato. Además del grupo reactivo con (met)acrilato, los monómeros pueden proporcionar también funcionalidad adicional, tal como tinción, absorción UV, fotocromicidad, humectación, combinaciones de las mismas y similares.

20 Pueden usarse también iniciadores. Puede usarse cualquier iniciador deseable incluyendo, sin limitación, iniciadores activados térmicamente, fotoiniciadores de luz UV y/o visible y similares, y combinaciones de los mismos. Los iniciadores activados térmicamente adecuados incluyen peróxido de laurilo, peróxido de benzoilo, percarbonato de isopropilo, azobisisobutironitrilo, 2,2-azobisisobutironitrilo, 2,2-azobis-2-metilbutironitrilo y similares. En una realización, los iniciadores comprenden 2,2-azobis-2-metil-butironitrilo (AMBM) y/o 2,2-azobisisobutironitrilo (AIBN).

25 El iniciador se usa en la mezcla de reacción en cantidades eficaces, por ejemplo, de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 2 por ciento en peso, y preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 partes en peso por 100 partes de monómero reactivo.

30 La polimerización se realiza en cualquier disolvente, que sea capaz de disolver los monómeros y el prepolímero aleatorio resultante durante la polimerización. Los ejemplos de disolventes y sistemas de disolvente son etanol, isopropanol, 1-metoxi-2-propanol, alcohol terc-amílico, mezclas etanol/heptano, por ejemplo (etanol/heptano 3:1). Son muy preferidos los disolventes y mezclas de disolvente que tienen un punto de ebullición entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 110 °C, y en algunas realizaciones entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C.

35 El sistema de disolvente puede calentarse para aumentar la velocidad de reacción, por ejemplo hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 110 °C y en algunas realizaciones hasta una temperatura entre aproximadamente 60 y aproximadamente 80 °C.

40 Los procedimientos para formar prepolímeros a partir de mezclas de reacción que comprenden tanto monómeros de (met)acrilato que contienen silicio como monómeros hidrófilos se han desvelado en el documento US-2003-0236376, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia. Sin embargo, las lentes de contacto de hidrogel de silicona fabricadas a partir de estos prepolímeros pueden mostrar propiedades ópticas indeseables, que pueden producir imágenes distorsionadas. Los solicitantes han descubierto que controlando las condiciones de polimerización para asegurar que las tasas de conversión del primer y segundo componentes pueden formarse cadenas de prepolímero sustancialmente coincidentes, que tienen una composición sustancialmente igual, tanto del primer como del segundo componentes. Cuando la adición del primer y segundo componentes no está controlada de acuerdo con la presente invención, las cadenas de polímero formadas al comienzo de la reacción tienen una mayor concentración del primer componente y las cadenas de polímero formadas al final tienen una mayor concentración del segundo componente. Sorprendentemente, se ha descubierto también que controlar la adición del primer y segundo componentes de acuerdo con la presente invención elimina distorsiones ópticas indeseables en artículos formados a partir de los prepolímeros de la presente invención.

50 La adición de al menos el primer y segundo componentes puede conseguirse de numerosas maneras. La adición puede controlarse introduciendo una mezcla en la otra en una base continua o periódica, y puede controlarse usando un equipo convencional tal como, aunque sin limitación, bombas dosificadoras. La adición puede

controlarse adicionalmente equilibrando la concentración del primer y segundo componentes en la primera y segunda mezclas, como se describe en el presente documento.

Por lo tanto, en una realización, los componentes reactivos y el iniciador de polimerización se añaden gradualmente al sistema de disolvente durante un periodo de tiempo, de manera que la adición de una cantidad acumulada de aproximadamente el 50% en peso de los componentes reactivos se alcanza en aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas desde el inicio de la adición de componentes reactivos.

Por consiguiente, como se usa en el presente documento, "adición gradual" significa que los componentes reactivos se añaden con el tiempo, por ejemplo en pequeñas porciones, y que pueden añadirse de forma continua o intermitente. Se entiende también que los diferentes componentes reactivos pueden añadirse en combinación o la adición de los componentes puede alternarse.

En otra realización, los componentes reactivos y el iniciador de polimerización se añaden al sistema de disolvente durante un periodo de tiempo tal que la adición de todos los componentes reactivos (una cantidad acumulada del 100% en peso) se alcanza en aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas desde el inicio de la adición de componentes reactivos.

En otra realización, el segundo componente se mezcla con el disolvente al comienzo de la reacción y el resto de componentes reactivos se añaden gradualmente a lo largo del tiempo de reacción deseado, como se ha descrito anteriormente.

Por ejemplo, en la formulación del Ejemplo 1, que tiene monómeros de (met)acrilato OH-mPDMS, metacrilato de 2-hidroxietilo, monómero de (met)acrilamida *N,N*-dimetil acrilamida (DMA) y monómeros basados en (met)acrilato distintos, Norbloc y Azul HEMA. DMA tiene la conversión más lenta en las condiciones usadas en el Ejemplo 1. La constante de la velocidad de reacción para DMA se descubrió que era de $0,1795 \text{ h}^{-1}$, en comparación con $1,1433 \text{ h}^{-1}$, para HEMA. Por lo tanto, en esta realización, la cantidad total de DMA está presente en el sistema de disolvente antes de que comience la dosificación los otros monómeros de (met)acrilato.

La porción restante del disolvente, monómeros e iniciador se añade gradualmente, como se describe en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

En una realización, la primera mezcla de reacción comprende también al menos una porción del iniciador.

En otra realización la presente invención se refiere a procedimientos en los que la primera mezcla que comprende al menos un disolvente, al menos una porción de iniciador de polimerización, y una porción de componentes reactivos que comprende (a) entre el 1 y aproximadamente el 40% en peso de al menos un primer componente basado en todo el primer componente que hay que añadir durante dicho procedimiento y (b) una porción de dicho segundo componente en el que la proporción de las concentraciones del segundo y primer componentes en la primera mezcla de reacción es igual a o mayor que la proporción de k_1/k_2 . Una segunda mezcla que comprende cualquier porción restante de los componentes reactivos y el iniciador se añade a dicha primera mezcla a una velocidad suficiente para adaptar sustancialmente, mediante la etapa de adición, la conversión del primer y segundo componentes a un prepolímero.

En una realización, la presente invención se refiere a procedimientos para formar prepolímeros aleatorios a partir de componentes reactivos que contienen (met)acrilato que comprende el 40-70% en peso de uno o más monómeros de (met)acrilato que contienen silicio, el 30-60% en peso de uno o más monómeros hidrófilos, y el 0-5% en peso de uno o más monómeros basados en (met)acrilato distintos, en base al peso total de los monómeros en la mezcla de reacción.

Por ejemplo, en una realización en la que los monómeros de (met)acrilato comprenden el 60% en peso de OH-mPDMS, el 11,5% en peso de metacrilato de 2-hidroxietilo, el 27% en peso de *N,N*-dimetil acrilamida (DMA), DMA tiene la velocidad de reacción más lenta. La proporción relativa entre la constante de la velocidad de reacción de DMA y cualquiera de los otros constituyentes del monómero está por encima de 1:3 y, como se ha mostrado anteriormente, la proporción de $k_{\text{HEMA}}:k_{\text{DMA}}$ es de aproximadamente 6. En esta realización, (tal como se desvela en los Ejemplos 7 y 10) al menos una porción de la DMA está presente en la primera mezcla de reacción y los componentes de (met)acrilato y (met)acrilamida restantes se introducen en la mezcla de reacción gradualmente. Por lo tanto, en la presente realización, HEMA puede estar presente en la primera mezcla de reacción en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 40% en peso en base a todo el HEMA que hay que añadir durante la mezcla de reacción. Pueden incluirse también componentes de (met)acrilato adicionales en la primera mezcla de reacción. El segundo componente, DMA en este caso, puede estar presente en cantidades tales que la proporción de $[\text{DMA}]:[\text{HEMA}]$ sea al menos aproximadamente $k_{\text{HEMA}}:k_{\text{DMA}}$ o mayor. Por lo tanto, en estos ejemplos, DMA puede estar presente en la primera mezcla en una cantidad entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 100% en peso en base al peso de toda la DMA añadida durante la reacción.

Los monómeros restantes se mezclan con un disolvente apropiado y se añaden gradualmente durante el transcurso de la reacción como se describe en el presente documento.

Pueden usarse sistemas de dosificación automatizados. Por ejemplo, pueden usarse bombas para controlar la adición de los componentes de monómero de (met)acrilato. Las configuraciones incluyen una bomba para cada componente de monómero de (met)acrilato, una bomba para cada tipo de monómero de (met)acrilato, o una bomba para la mezcla de reacción. El iniciador puede estar mezclado con los componentes del monómero de antemano, o puede añadirse por separado, lo que se prefiere en algunas realizaciones. Tanto el monómero como el iniciador pueden diluirse con el sistema de disolvente antes de la adición.

Cuando la adición de la segunda mezcla de reacción se ha completado, los componentes reactivos y el polímero típicamente constituyen entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 50% en peso de la solución de polímero y, en algunas realizaciones, entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 40% en peso.

La polimerización se realiza en condiciones de polimerización de prepolímero, tal como en presencia de un iniciador por radicales libres y una fuente de radiación adecuada, a temperaturas entre aproximadamente 50° y aproximadamente 110 °C. El límite superior estará determinado por la limitación de presión del equipo disponible y la capacidad de manejar la exotermia de polimerización. El límite inferior estará determinado por el tiempo de reacción máximo aceptable y/o las propiedades del iniciador. Para la polimerización a una presión aproximadamente ambiente, un intervalo de temperatura preferido es entre aproximadamente 60° a aproximadamente 80 °C y durante el tiempo necesario para proporcionar el grado de conversión deseado. Los tiempos de reacción pueden variar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas y, en algunas realizaciones, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

En algunas realizaciones los agentes de transferencia de cadena se excluyen de la reacción. En este caso, se usan alcoholes como disolvente, preferentemente alcoholes que tienen de uno a cuatro átomos de carbono, y preferentemente el disolvente es metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos.

El prepolímero aleatorio formado mediante la presente invención puede purificarse adicionalmente por fraccionamiento, como se desvela en los documentos US 4.963.159, US-2003/0236376.

El fraccionamiento puede ir seguido de medios de separación convencionales adicionales, tales como filtración, centrifugación y similares. Si se desea una separación adicional, el fraccionamiento puede repetirse reduciendo adicionalmente los parámetros del disolvente.

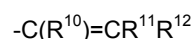
En una realización, los prepolímeros aleatorios de la presente invención pueden funcionalizarse y purificarse para formar prepolímeros reticulables, que pueden usarse para fabricar dispositivos médicos, tales como dispositivos oftálmicos, tales como lentes de contacto. En otra realización, los prepolímeros aleatorios de la presente invención pueden ser macrómeros y prepolímeros, tales como macrómeros basados en metacrilato que contienen silicio y flúor, tales como aquellos desvelados en los documentos US 5.760.100, macrómeros GTP, tales como aquellos desvelados en el documento US 5.314.960, US 5.331.067, 5.244.981, US 5.371.147.

Los prepolímeros reticulables pueden tener una polidispersidad y un peso molecular bien definidos. Solo como un ejemplo, los prepolímeros reticulables pueden tener grupos acrílicos que puede reticularse por fotopolimerización en un tiempo extremadamente corto para formar lentes de contacto con propiedades muy deseables, que hasta ahora no podían obtenerse por procedimientos convencional.

El prepolímero aleatorio está funcionalizado para formar un prepolímero reticulable fijando un grupo funcional reticulable al mismo. Generalmente, el grupo funcional proporciona la capacidad de reticular y formar polímeros reticulados o hidrogeles con el prepolímero. Los reactantes reticulables adecuados que proporcionan los grupos funcionales reticulables tienen la estructura A-S-F, en la que A es un grupo de unión que es capaz de formar un enlace covalente con un grupo hidroxilo en el prepolímero; S es un espaciador y F es un grupo funcional que comprende un resto etilénicamente insaturado. Los grupos de unión, A, adecuados incluyen cloruro, isocianatos, ácidos, anhídridos de ácido, cloruros de ácido, epóxidos, azalactonas, combinaciones de los mismos y similares. Los grupos de unión preferidos incluyen anhídridos de ácido.

El espaciador puede ser un enlace directo, un grupo alquilo o arilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y, preferentemente, de 1 a 4 átomos de carbono o una cadena de poliéter de la fórmula $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, en la que n es entre 1 y 8 y preferentemente entre 1 y 4.

Los grupos funcionales adecuados comprenden restos etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres. Los grupos etilénicamente insaturados adecuados tienen la fórmula



en la que R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , carbonilo, arilo y halógeno. Preferentemente, R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H, metilo, arilo y carbonilo, y más preferentemente en algunas realizaciones se seleccionan entre H y metilo.

5 Los reactantes reticulables preferidos incluyen cloruro de ácido metacrílico, acrilato de 2-isocianatoetilo, metacrilato de isocianatoetilo (IEM), metacrilato de glicidilo, cloruro de ácido cinámico, anhídrido de ácido metacrílico, anhídrido de ácido acrílico y 2-vinil-4-dimetilazalactona. Se prefiere el anhídrido del ácido metacrílico.

10 Las cantidades adecuadas del grupo funcional reticulable fijado al prepolímero incluyen de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 20% y, preferentemente, entre aproximadamente el 1,5 y aproximadamente el 10%, y más preferentemente de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 5% en una base estequiométrica en base a la cantidad de grupos hidroxilo disponibles en el prepolímero. El grado de funcionalización puede medirse por procedimientos conocidos, tal como la determinación de grupos insaturados o por hidrólisis del enlace entre el reactante funcional y el polímero, seguido de la determinación del ácido liberado por HPLC.

15 Dependiendo del grupo de unión seleccionado, la funcionalización puede realizarse con o sin un catalizador convencional. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos, polares, que son capaces de disolver el prepolímero en las condiciones de reacción seleccionadas. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen dimetilformamida (DMF), triamida hexametilfosfórica (HMPT), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, nitrometano, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y *N*-metilpirrolidona (NMP). Los disolventes preferidos incluyen formamida, DMF, DMSO, piridina, NMP y THF. Cuando se usa IEM, el catalizador es un catalizador de estaño y preferentemente dilaurato de dibutil estaño.

20 La funcionalización de la mezcla de reacción puede contener también un aceptor capaz de reaccionar con los restos creados por la funcionalización. Por ejemplo, cuando se usan anhídridos de ácido como el grupo de unión, puede ser beneficioso incluir al menos una amina terciaria, un compuesto heterocíclico con un nitrógeno aprótico u otras bases de Lewis para reaccionar con el grupo carboxilo que se genera. Las aminas terciarias adecuadas incluyen piridina, trietilendiamina y trietilamina, prefiriéndose trietilamina. Si está incluida, la amina terciaria puede estar incluida en un ligero exceso molar (aproximadamente del 10%). En una realización preferida el disolvente es NMP, el reactante es anhídrido del ácido metacrílico, anhídrido del ácido acrílico o una mezcla de los mismos y está presente trietilamina. El reactante más preferido es anhídrido del ácido metacrílico.

30 La reacción se realiza a aproximadamente temperatura ambiente. Cada grupo funcional requerirá un intervalo de temperatura específico, que entienden los especialistas en la técnica. Son adecuados intervalos de aproximadamente 0 °C y 50 °C y preferentemente de aproximadamente 5 °C y aproximadamente 45 °C. Pueden usarse presiones ambiente. Por ejemplo, cuando el grupo funcional reticulable es un anhídrido de ácido la funcionalización se realiza a temperaturas entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 45 °C, y durante tiempos que varían de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 horas. Los especialistas en la técnica apreciarán que los intervalos fuera de los especificados pueden tolerarse equilibrando el tiempo y las temperaturas seleccionados.

35 La reacción se realiza para producir un prepolímero reticulable.

Aparte de fijar grupos secundarios reticulables, otros grupos secundarios pueden proporcionar funcionalidad adicional incluyendo, aunque sin limitación, fotoiniciadores para reticulación, actividad farmacéutica y similares. Otros grupos funcionales más pueden contener restos que pueden unirse a y/o reaccionar con compuestos específicos cuando se usan geles reticulados en aplicaciones de diagnóstico analítico.

40 Una vez que el prepolímero reticulable se ha formado, deben retirarse sustancialmente todos los reactantes y subproductos no reaccionados. Por "sustancialmente todos" se entiende que permanece menos de aproximadamente el 0,1% en peso después del lavado. Esto puede hacerse por medios convencionales, tales como ultrafiltración. Como alternativa, el prepolímero reticulable puede purificarse vertiendo lentamente el producto de reacción de prepolímero reticulable, aún disuelto en el disolvente seleccionado (que en algunas realizaciones puede ser *N*-metilpirrolidona) en agua, en algunas realizaciones agua desionizada, tal como un cordón líquido fino, que tiene una dimensión máxima de aproximadamente 1 mm en al menos una dirección. Esta dimensión permitirá una difusión relativamente rápida de disolvente desde el cordón de polímero en el agua, haciendo al cordón de polímero no adherente. El vertido puede realizarse mediante una bomba de dosificación a través de una boquilla, que asegura las dimensiones correctas del cordón de polímero. La forma de la boquilla no es crítica, siempre y cuando se consiga la dimensión máxima. La cantidad de agua relativa a la solución del prepolímero funcionalizado es típicamente al menos 10:1 y, en algunas realizaciones, entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 500:1.

55 El prepolímero funcionalizado puede purificarse adicionalmente por lavado, típicamente realizado con agua, hasta una proporción de material polimérico sólido de al menos al menos 10:1, tal como de 20:1 a 500:1. Cada lavado puede realizarse durante al menos 10 minutos y, en algunas realizaciones, una hora. Después del lavado el

prepolímero funcionalizado puede secarse, por ejemplo, en una realización durante 20 a 48 horas a temperatura ambiente, y a presión reducida (10-50 mBar).

Una vez que el prepolímero reticulable se ha purificado, se disuelve después en un diluyente reemplazable por agua para formar una solución viscosa. El diluyente debería funcionar como un medio en el que el prepolímero funcionalizado reticulable puede disolverse, y en el que puede tener lugar la reacción de reticulación o curado. El diluyente no debería ser reactivo. Los diluyentes adecuados incluyen aquellos capaces de disolver, a o por debajo de 65 °C, entre aproximadamente el 30% en peso a aproximadamente el 60% en peso de prepolímero reticulable en base al peso total de la solución viscosa. Los ejemplos específicos incluyen alcoholes que tienen de uno a diez átomos de carbono, éteres de alcohol que tienen de cinco a quince átomos de carbono, y mezclas de los mismos. Para los hidrogeles, los diluyentes deberían añadirse al prepolímero reticulable en una cantidad que es aproximada o igual a la cantidad de agua presente en el hidrogel final. Son aceptables cantidades de diluyente entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 70% en peso de la solución viscosa resultante.

Las soluciones viscosas de la presente invención tienen una viscosidad de aproximadamente 5.000 cps a aproximadamente 1.000.000 cps a 25 °C, y en algunas realizaciones entre aproximadamente 5.000 cps a aproximadamente 200.000 cps a 25 °C.

Puede añadirse también un iniciador de polimerización. El iniciador puede ser cualquier iniciador que sea activo en las condiciones de procesamiento. Los iniciadores adecuados incluyen fotoiniciadores activados térmicamente (incluyendo iniciadores de luz UV y visible) y similares. Los iniciadores activados térmicamente adecuados incluyen peróxido de laurilo, peróxido de benzoilo, percarbonato de isopropilo, azobisisobutironitrilo, 2,2-azobis isobutironitrilo, 2,2-azobis 2-metilbutironitrilo y similares. Los fotoiniciadores adecuados incluyen alfa hidroxicetona aromática o una amina terciaria más una dicetona. Los ejemplos ilustrativos de sistemas fotoiniciadores son 1-hidroxiciclohexilfenil cetona, 2-hidroxi-metil-1-fenil-propan-1-ona, benzofenona, tioxanten-9-ona, una combinación de alcanforquinona y 4-(*N,N*-dimetilamino)benzoato de etilo o *N*-metildietanolamina, hidroxiciclohexil fenil cetona, óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenil fosfina y óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetilpentil fosfina, óxido de (2,4,6-trimetilbenzoil)difenil fosfina y combinaciones de los mismos y similares. La fotoiniciación es un procedimiento preferido y óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetilpentil fosfina, óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenil fosfina y 2-hidroxi-metil-1-fenil-propan-1-ona son los fotoiniciadores preferidos. Se conocen otros iniciadores en la técnica, tales como aquellos desvelados en el documento US 5.849.841, en la columna 16, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

Otros aditivos que pueden incorporarse en el prepolímero o la solución viscosa incluyen, aunque sin limitación, compuestos absorbedores de ultravioleta, colorantes reactivos, pigmentos orgánicos e inorgánicos, colorantes, compuestos fotocromáticos, agentes de liberación, compuestos antimicrobianos, compuestos farmacéuticos, lubricantes de moldeo, agentes humectantes, otros aditivos deseables para mantener una especificación de producto de consistente, combinaciones de los mismos y similares. Estas composiciones pueden añadirse en casi cualquier fase y pueden ser copolímeros, fijados o asociados, o dispersados.

La solución viscosa, preferentemente, no debería contener compuestos tales como monómeros libres que, durante el curado, pueden dar un material polimérico que no está unido en la red y/o que dará un material residual extraíble.

En una solución de un polímero, las propiedades reológicas están determinadas, en un alto grado, por las moléculas más largas. El prepolímero de la presente invención tiene un bajo contenido de moléculas de peso molecular muy alto, y esto da a sus soluciones un número de propiedades deseables.

El prepolímero de la presente invención puede usarse como material de partida para fabricar prepolímeros funcionalizados e hidrogeles, aglutinantes para tintes en lentes de contacto, aglutinantes en tintas para tampones y para tintas para impresión a chorro y similares.

La solución viscosa de la presente invención puede usarse para formar una diversidad de artículos. Por ejemplo, artículos moldeados, perfiles, preformas, parisones, películas, fibra, tubos, láminas, revestimientos y similares. Más específicamente, los artículos adecuados incluyen dispositivos biomédicos, revestimientos de calidad médica, polímeros con grupos reactivos o marcadores para ensayos biológicos, que se unen al polímero y similares.

Como se usa en el presente documento, un "dispositivo biomédico" es cualquier artículo que esté diseñado para usarlo mientras esté en o sobre tejidos o fluido de mamífero. Los ejemplos de estos dispositivos incluyen, aunque sin limitación, catéteres, implantes, endoprótesis vasculares, bolsas para recogida de fluidos, sensores, vendas de hidrogel, tubos, revestimientos para cualquiera de los artículos anteriores, vehículos para agentes antibióticos, de diagnóstico y terapéuticos, y dispositivos oftálmicos. Una clase de dispositivos biomédicos preferidos incluyen dispositivos oftálmicos, particularmente lentes de contacto.

Como se usa en el presente documento, los términos "lente" y "dispositivo oftálmico", se refieren a dispositivos que residen en o sobre el ojo. Estos dispositivos pueden proporcionar corrección óptica, cuidado de heridas, suministro

de fármacos, funcionalidad de diagnóstico o pueden ser cosméticos. El término lente incluye, aunque sin limitación, lentes de contacto blandas, lentes de contacto duras, lentes intraoculares, lentes de revestimiento, inserciones oculares, inserciones ópticas y lentes de gafas.

5 Puede usarse un número de procedimientos para formar los artículos de la presente invención, incluyendo moldeo por inyección, moldeo por extrusión, moldeo por centrifugación, revestimiento por extrusión, moldeo con molde cerrado, moldeo por colada, combinaciones de los mismos y similares. El procedimiento de formación irá seguido de una etapa de curado, descrita más adelante.

10 En una realización de la presente invención la solución de prepolímero se usa para formar una lente. El procedimiento preferido para producir una lente a partir de la solución viscosa de la presente invención es por moldeo directo. Una cantidad formadora de lente de la solución de prepolímero se dispensa en un molde que tiene la forma del hidrogel final deseado. El molde puede estar hecho de cualquier material adecuado incluyendo, sin limitación, polipropileno, poliestireno y poliolefinas cíclicas.

15 Por "cantidad formadora de lente" se entiende una cantidad suficiente para producir una lente del tamaño y espesor deseados. Típicamente, se usa de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 μ l de solución viscosa por lente de contacto. A continuación, las partes del molde se ensamblan de manera que el líquido viscoso llene la cavidad del molde. Un beneficio de la presente invención es que el tiempo de retención necesario entre el ensamblaje de las partes del molde y el curado es muy corto.

20 El molde que contiene la solución viscosa se expone a radiación ionizante o actínica, por ejemplo haces de electrones, rayos X, luz UV o visible, es decir, radiación electromagnética o radiación de partículas que tienen una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 280 a aproximadamente 650 nm. También son adecuadas las lámparas de UV, HE/Cd, ión de argón o nitrógeno o vapor metálico o rayos láser NdYAG con frecuencia multiplicada. La selección de la fuente de radiación y el iniciador es conocida para los especialistas en la técnica. Los especialistas en la técnica apreciarán también que la profundidad de penetración de la radiación en la solución viscosa y la velocidad de reticulación son directamente proporcionales al coeficiente de absorción molecular y la concentración del fotoiniciador seleccionado. En una realización preferida, la fuente de radiación se selecciona entre UVA (aproximadamente 315 - aproximadamente 400 nm), UVB (aproximadamente 280 - aproximadamente 315) o luz visible (aproximadamente 400 - aproximadamente 450 nm), a una alta intensidad. Como se usa en el presente documento el término "alta intensidad" significa aquella entre aproximadamente 100 mW/cm² a aproximadamente 10.000 mW/cm². El tiempo de curado es corto, generalmente menor de aproximadamente 30 segundos y preferentemente menor de aproximadamente 10 segundos. La temperatura de curado puede variar de aproximadamente temperatura ambiente a temperaturas elevadas de aproximadamente 90 °C. Por conveniencia y simplicidad, el curado se realiza preferentemente a temperatura aproximadamente ambiente. Las condiciones precisas dependerán de los componentes del material de lente seleccionado y están dentro de las habilidades del especialista en la técnica el determinarlas.

35 Las condiciones de curado deben ser suficientes para formar una red polimérica a partir del prepolímero reticulable. La red polimérica resultante se hincha con el diluyente y tiene la forma de la cavidad del molde.

40 Una vez que el curado se ha completado, los moldes se abren. Las etapas de purificación después del moldeo para retirar componentes no reaccionados o subproductos son simplificadas, en comparación con los procedimientos de moldeo convencionales, o no son necesarias en la presente invención. Si se usa un diluyente biocompatible no se requiere una etapa de lavado o evaporación en esta fase tampoco. Una ventaja de la presente invención es que cuando se usa un diluyente biocompatible, no se requiere ni la etapa de extracción post-moldeo ni la etapa de intercambio de diluyente. Si se usa un diluyente de bajo punto de ebullición, el diluyente debería retirarse por evaporación y la lente debería hidratarse con agua.

45 Las lentes resultantes comprenden una red polimérica, que cuando se hincha con agua se convierte en un hidrogel. Los hidrogeles de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 75% en peso agua, y preferentemente entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 65% en peso agua. Los hidrogeles de la presente invención tienen propiedades mecánicas excelentes, incluyendo módulo y alargamiento a rotura. El módulo es al menos aproximadamente 0,14 MPa, preferentemente entre aproximadamente 0,14 y aproximadamente 1,4 MPa y, más preferentemente, entre aproximadamente 0,14 y aproximadamente 1,03 MPa.

50 El alargamiento a rotura es mayor de aproximadamente el 100% y, preferentemente, mayor de aproximadamente el 120%.

55 Las lentes producidas de esta manera pueden transferirse a envases para lente individuales, que contienen una solución salina tamponada. La solución salina puede añadirse al envase antes o después de transferir la lente. Las lentes que contienen un diluyente biocompatible, después de un periodo de reposo en la solución salina, cambiarán el diluyente por agua, formando el hidrogel deseado. Esto puede conseguirse también en una etapa diferente, si se

desea. Aunque se almacenen en el envase, la red polimérica tomará una cantidad específica de agua, determinada por la hidrofilia del polímero. El contenido de agua de equilibrio (expresado en % en peso de la lente hidratada) puede ser mayor o menor que la cantidad del diluyente presente durante el curado. Los hidrogeles típicos que son útiles para fabricar lentes de contacto comprenden entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 75% en peso agua. El hidrogel, por lo tanto, puede expandirse o contraerse cuando está en equilibrio en agua. Sin embargo, es una característica básica que, aunque el tamaño puede cambiar, la forma del artículo totalmente hidratado es una reproducción verdadera de la forma de la cavidad del molde.

Los diseños y materiales de envasado apropiados se conocen en la técnica. Un envase de plástico está sellado de forma liberable con una película. Las películas de sellado adecuadas se conocen en la técnica e incluyen láminas metálicas, películas poliméricas y mezclas de las mismas.

Los envases sellados que contienen las lentes se esterilizan después para asegurar un producto estéril. Los medios de esterilización y condiciones adecuadas se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, esterilización en autoclave.

Los especialistas en la técnica apreciarán que pueden incluirse otras etapas en el procedimiento de moldeo y envasado descrito anteriormente. Dichas otras etapas pueden incluir revestimiento de la lente formada, tratamiento de la superficie de la lente durante la formación (por ejemplo, por transferencia de molde), inspección de la lente, descarte de lentes defectuosas, limpieza de los semi-moldes, reutilización de los semi-moldes, combinaciones de los mismos y similares. Los procedimientos y composiciones de revestimiento se desvelan en las Patentes de Estados Unidos 3.854.982; 3.916.033; 4.920.184; y 5.002.794; 5.779.943, 6.087.415; WO 91/04283, y EPO 93/810.399, que se incorporan en el presente documento por referencia.

Como se usa en el presente documento, el término "hidrogel" significa un sistema polimérico reticulado hidratado, que contiene agua en un estado de equilibrio. Los hidrogeles típicamente son permeables a oxígeno y biocompatibles, lo que les convierte en materiales preferentes para producir dispositivos biomédicos y, en particular, lentes de contacto o intraoculares.

En la presente solicitud todos los pesos moleculares deben entenderse como pesos moleculares determinados por el análisis de cromatografía de permeación en gel (GPC) (denominada también Cromatografía de Exclusión por Tamaño). El equipo de CET está compuesto por una bomba PE LC serie 200 y un toma-muestras automático serie 200. El detector es un RI Varian Star 9040.

La combinación de columnas consiste en dos columnas de PL-Gel de Polymer Laboratories (MIXED-C + MIXED-D) y una pre-columna.

El eluyente es THF estabilizado con BHT.

El caudal es de 0,1 ml/minuto. El volumen de inyección es 100 μ l y el tiempo de ejecución es de 30 minutos. La curva de calibración se obtiene con la regresión de tercer orden usando PS de Pico de pesos moleculares que varían de 6035000 a 580 como referencias normalizadas. Estos patrones de polímero se adquirieron en Polymer Laboratories Inc, Amherst MA.

Las integraciones de pico se hicieron manualmente. Los puntos de inicio y fin de la integración se determinaron manualmente a partir de la diferencia significativa sobre la medida inicial global. Los informes de resultados dan M_z , M_m , M_n , y M_k en unidades PS.

Las soluciones de inyección se preparan con THF para dar una concentración de polímero de aproximadamente 10 mg/ml. En la presente invención, la polidispersidad, Pd, de una muestra de polímero se define como $Pd = M_m / M_n$. El peso molecular del pico P_m es el peso molecular del pico más alto en la curva de distribución del peso molecular.

Las propiedades de tracción (alargamiento y módulo de tracción) se miden usando la cruceta de una máquina de ensayo de tracción de tipo con movimiento a velocidad constante, equipada con una celda de carga que se baja a la altura de calibre inicial. Una máquina de ensayo adecuada incluye una Instron modelo 1122. Una muestra con forma de hueso, que tiene una longitud de 13,3 mm, una anchura de la "parte ancha" de 7 mm y una anchura de la "parte estrecha" de 5,4 mm, se carga entre las mordazas y se estira a una velocidad constante de tracción de 5 cm/min. hasta que se rompe. Se mide la longitud de ensayo inicial de la muestra (L_o) y la longitud de la muestra a rotura (L_f). Se miden doce muestras de ensayo de cada composición y se presenta la media. El porcentaje de alargamiento es $= [(L_f - L_o) / L_o] \times 100$.

El módulo de tracción se mide en la porción lineal inicial de la curva de tensión/deformación.

La viscosidad se mide usando un Haake RS100 RheoStress equipado con un baño de circulación Haake y un controlador de temperatura. La viscosidad compleja se mide realizando un barrido de frecuencias, que empieza a

40 Hz, que baja hasta 1 mHz y sube de Nuevo hasta 40 Hz, recogiendo 3 frecuencias por decenio, repitiendo cada frecuencia tres veces, y esperando un periodo entre cada medición. Las mediciones se realizan a 25 °C + 1 °C, usando una geometría de placas paralelas que tienen un diámetro de 20 mm y un tamaño de hueco de 0,7 mm (espesor de la muestra), que corresponde a un volumen de muestra de aprox. 0,22 ml. Con referencia a la regla de Cox-Mertz (John Ferry, Visco-elastic properties of polymers, 3ª edición, McGraw-Hill Book Company, 1980), el número de viscosidad presentado (η) es el valor de la frecuencia más baja de la viscosidad compleja (η^*).

Específicamente, el equipo de HPLC consiste en un horno de columna a 25 °C, una bomba Merck L6000, y un detector de UV Perkin Elmer LC290. La combinación de columna está compuesta por una columna Merck RP18 (125 mm/4 mm) y una pre-columna.

La fase móvil es una mezcla acetonitrilo-agua (1/9 p/p) ajustada a un pH 2,5 con ácido trifluoroacético. El caudal se fija a 1 ml/minuto y el volumen de inyección es de 10 μ l.

La detección se realiza a una longitud de onda de 230 nm. El tiempo de adquisición de datos es de 8 minutos. Se generan series de calibradores a partir de soluciones diluidas de ácido metacrílico en la fase móvil, con una concentración que varía de 5 a 25 ppm.

Las soluciones de inyección se preparan a partir de muestras de hidrólisis diluidas con fase móvil y 10 ml de HCl 1 M. Las soluciones se filtran sobre filtros Whatmann de 13 mm GD/X, de 0,45 μ m, antes de realizar la inyección.

Los siguientes ejemplos no limitan la invención. Solo pretenden sugerir un procedimiento de realización práctica de la invención. Los eruditos en el campo de las lentes de contacto, así como otras especialidades, pueden encontrar otros procedimientos para la realización práctica de la invención. Sin embargo, esos procedimientos se considerarán dentro del alcance de la presente invención.

Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos.

AMBM

DMF *N,N*-dimetilformamida

EtOH etanol

HEMA metacrilato de 2-hidroxietilo

HO-PDMS polidimetilsiloxano terminado en mono-butilo, terminado en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi)propilo

Norbloc 2-(2'-hidroxi-5-metacrililoxietilfenil)-2H-benzotriazol

Azul HEMA el producto de reacción del azul reactivo número 4 y HEMA, como se describe en el Ejemplo 4 o en la Patente de Estados Unidos N° 5.944.853

Ejemplos 1-4

Los prepolímeros se formaron a partir de los monómeros mostrados en la Tabla 1. Se usó AMBM como un iniciador. Las reacciones se realizaron en un reactor de vidrio, de fondo redondo, de 1 l, de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, condensador de reflujo y entrada para dosificación de monómeros/iniciador, y una camisa calefactora. Se pre-cargó el disolvente al reactor en las cantidades mostradas en la Tabla 2. El recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo bajo una capa de nitrógeno durante la reacción. El disolvente, los monómeros y el iniciador se añadieron de acuerdo con las cantidades indicadas en la Tabla 2 y se calentaron a la temperatura de reacción (78 °C con reflujo para los Ejemplos 1 y 2, 70 °C con reflujo para los Ejemplos 3 y 4). Después de haber alcanzado la temperatura de reacción, la dosificación de los monómeros se inició a $t = 0$ y se midió continuamente con el tiempo, como se muestra en la Tabla 2. Los componentes introducidos estaban a temperatura ambiente antes de la adición.

Tabla 1

componente	% en peso
HO-mPDMS	59,3
DMA	27
HEMA	11,5

(continuación)

componente	% en peso
Norbloc	2,2
Azul HEMA	0,02
Total	100

Tabla 2

Cantidad total (g)						Disol. inicial (g)	Añadido continuamente (g)				T (h)
Ej N°	Disol.	Disol.	DMA	MAs	Inic.	Disol.	DMA	MAs	Inic.	Disol.	
1	EtOH	160	32,4	87,6	0,05	105	32,4	87,6	0,05	55	8
2	EtOH	160	32,4	87,6	0,05	66	32,4	87,6	0,05	94	4,5
3	H/E 3:1	160	32,4	87,6	0,05	110	32,4	87,6	0,05	50	3,5
4	H/E 3:1	246	32,4	87,6	0,23	164	32,4	87,6	0,23	82	4,5

H/E = Heptano/Etanol
Disol. = Disolvente, Inic. = Iniciador
MAs: Metacrilatos (HO-mPDMS, HEMA, Norbloc y Azul HEMA)
Todas las cantidades mostradas están en gramos, tamaño de lote 120 g polímero

- 5 La conversión de monómero se siguió y es como se muestra en las Figuras 1-4. La Figura 5 muestra el porcentaje de conversión como una función del tiempo para el prepolímero fabricado usando un procedimiento discontinuo (todos los monómeros se añadieron juntos al comienzo de la reacción). Los gráficos muestran que, cuando se compara con una polimerización discontinua convencional (Ejemplo Comparativo 1), la conversión de DMA en el procedimiento de la presente invención se siguió más de cerca que la de HEMA.

10 Ejemplo Comparativo I

Se repitió el Ejemplo 1, excepto que todos los monómeros se añadieron juntos al comienzo de la reacción.

Ejemplos 5-6

- 15 Los prepolímeros se formaron a partir de los componentes mostrados en la Tabla 3. Se usó AMBM como el iniciador. Las reacciones se realizaron en un reactor de vidrio, de fondo redondo, de 1 l, de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, condensador de reflujo y entrada para dosificación de monómeros/iniciador, y una camisa calefactora. Para el Ejemplo 5, 160 g de etanol y todos los componentes mostrados en la Tabla 3, distintos de HEMA se pre-cargaron al reactor como la primera mezcla de reacción. La primera mezcla de reacción se calentó a 78 °C. La segunda mezcla de reacción (5,75 g de HEMA en 25 g de etanol, 36 ml en total) se añadió a la primera mezcla de reacción a una velocidad de 3 ml cada 15 minutos. La temperatura de reacción se mantuvo a 78 °C con reflujo, durante toda la reacción.

- 20 Para el Ejemplo 6, los componentes reactivos se formaron en las Soluciones A y B, mostradas en la Tabla 3. La Solución A y un 40% en peso de Solución B se pre-cargaron al reactor como la primera mezcla de reacción. El recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo bajo una capa de nitrógeno durante la reacción. La primera mezcla de reacción se calentó a 68 °C. La porción restante de Solución B se añadió al reactor de acuerdo con las cantidades indicadas en la Tabla 4. La temperatura de reacción se mantuvo a 68 °C durante toda la reacción, que se realizó sin reflujo. La dosificación de los monómeros se inició a $t = 0$, y se midió como se especifica en la Tabla 4.

Tabla 3

	Ej. 5 (g)	Solución A Ej. 6 (g)	Solución B Ej. 6 (g)
HO-mPDMS	29,65		26,4
DMA	13,5	35,88	
HEMA	5,75		6,19
Norbloc	1,1	2,64	

(continuación)

	Ej. 5 (g)	Solución A Ej. 6 (g)	Solución B Ej. 6 (g)
Azul HEMA	0,01		0,0096
AMBN	0,1925	0,46	
EtOH	185	155,93	163,01

Tabla 4

Ej. N°	Lote (g)	Adición	Mp	Mn	Pm	Pd
5	120	HEMA añadido continuamente durante 3 h	46	30	55	1,9
6	120	Solución B al 40% al comienzo, Solución B al 20% añadida a las 0,1 y 2 horas	30	20	43	2,2

- 5 La conversión de monómero para el Ejemplo 5 se siguió y se muestra en la Figura 6. Los gráficos muestran que, cuando se compara con una polimerización discontinua convencional (Figura 5), la conversión de DMA en el procedimiento de la presente invención se siguió más de cerca que la de HEMA.

Ejemplos 7-10

- 10 Se formaron polímeros a partir de los monómeros de (met)acrilato mostrados en la Tabla 5. Se usó AMBM como un iniciador. Las reacciones se realizaron en un reactor de vidrio, de fondo redondo, de 1 l, de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, condensador de reflujo y entrada para dosificación de monómeros/iniciador, y una camisa calefactora. Los componentes reactivos se formaron en las Soluciones A y B, mostradas en la Tabla 6. La Solución A se pre-cargó al reactor en las cantidades mostradas en la Tabla 6. El recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo bajo una capa de nitrógeno durante la reacción. La Solución B se añadió continuamente
- 15 durante 4 horas, de acuerdo con las cantidades indicadas en la Tabla 6. Los Ejemplos 7, 9 y 10 se calentaron a 70 °C con reflujo y el Ejemplo 8 se calentó a 78 °C con reflujo. El disolvente y los reactantes presentes en el recipiente de reacción en el tiempo 0 se precalentaron a la temperatura de reacción antes del inicio de la reacción.

Tabla 5 Composiciones

monómero	Fórmula A (% en peso)	Fórmula B (% en peso)
HO-mPDMS	59,3	59,3
DMA	27	22,5
HEMA	11,5	16
Norbloc	2,2	2,2
Azul HEMA	0,02	0,02
Total	100	100

- 20 La conversión de monómero se siguió y es como se muestra en las Figuras 7 a 10. Los gráficos muestran que, cuando se compara con una polimerización discontinua convencional (Figura 5), la conversión de DMA en el procedimiento de la presente invención se siguió más de cerca que la de HEMA.

Tabla 6

Ej. N°	Form. Comp.	Cantidad total (g)				Solución A						Cantidad de Solución B (g)			
		Disolv.	DMA	MAs	Inic.	DMA (g)	% DMA	MAs (g)	% MA	%DMA/% MA	Inic. (g)	Disol. v (g)	DMA	MAs	Inic.
7	A	H/E 3:1	240	32,4	87,6	0,462	32	19,3	22	1,4	0,102	184	22,2	68,3	0,36
8	A	EtOH	240	32,4	87,6	0,116	11	4,38	5	2,2	0,012	171	28,9	83,2	0,1
9	A	H/E 3:1	240	32,4	87,6	0,58	19	6,57	7,5	2,5	0,23	154	26,3	81	0,35
10	B	H/E 3:1	240	27	93,1	0,58	32	6,98	7,5	4,2	0,29	151	18,5	86,1	0,29
Disolvente: EtOH = etanol; H/E = Heptano/Etanol															
MAs: Metacrilatos (HO-mPDMS, HEMA, Norbloc y Azul HEMA)															

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para formar un prepolímero a partir de al menos un primer componente, que tiene una constante de la velocidad de reacción k_1 , y al menos un segundo componente que tiene una constante de la velocidad de reacción, k_2 , que es menor de 0,5 k_1 , **caracterizado porque** dicho procedimiento comprende cualquiera de:

(a) añadir, en condiciones de formación de prepolímeros, a una segunda mezcla que comprende un disolvente, una primera mezcla que comprende dicho al menos un primer componente, dicho al menos un segundo componente, al menos un iniciador de polimerización y opcionalmente al menos un disolvente; o

(b) añadir, en condiciones de formación de prepolímeros, una primera mezcla que comprende dicho al menos un primer componente, a una segunda mezcla que comprende al menos un disolvente y dicho al menos un segundo componente.

estando controlada dicha etapa de adición para conseguir tasas de conversión sustancialmente coincidentes de dicho primer y segundo componentes para dicho prepolímero, mediante dicha etapa de adición.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

formar una primera mezcla que comprende al menos un disolvente, al menos una porción de iniciador de polimerización, y una porción de dicho primer y segundo componentes reactivos que comprende entre el 1 y el 40% en peso de dicho al menos un primer componente basado en todo el primer componente que hay que añadir durante dicho procedimiento, estando presentes el segundo y el primer componentes en la primera mezcla de reacción en una proporción de al menos k_1/k_2 ; y

añadir, en condiciones de formación de prepolímeros, una segunda mezcla que comprende cualquier porción restante de los componentes reactivos y el iniciador.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que al menos uno de dicho primer y segundo componentes comprende silicio, y al menos uno de dicho primer y segundo componentes comprende al menos un componente hidrófilo.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha segunda mezcla se añade gradualmente a dicha primera mezcla, en intervalos a lo largo del tiempo de reacción.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho primer componente comprende al menos un monómero de (met)acrilato que contiene silicio.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicha primera mezcla comprende adicionalmente al menos un monómero de (met)acrilato hidrófilo.

7. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicho segundo componente es un monómero hidrófilo.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que dicho monómero hidrófilo comprende al menos un componente de (met)acrilamida seleccionado entre el grupo que consiste en monómeros hidrófilos que comprenden un grupo estireno, un grupo n-vinil lactama, un grupo vinil amida, fumarato y combinaciones de los mismos.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que dicho componente de (met)acrilamida se selecciona entre el grupo que consiste en *N,N*-dimetilacrilamida, *N*-vinilpirrolidona, *N*-vinilmetacetamida, 2-hidroxietil metacrilamida, 2-vinil-4,4-dimetil-2-oxazolin-5-ona, *N*-viniloxycarbonil alanina y combinaciones de los mismos.

10. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicho monómero de (met)acrilato hidrófilo se selecciona entre el grupo que consiste en metacrilato de 2-hidroxietilo, monometacrilato de glicerol, monometacrilato de polietilenglicol, ácido metacrílico, ácido acrílico, y combinaciones de los mismos.

11. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicho monómero de (met)acrilato hidrófilo comprende metacrilato de 2-hidroxietilo.

12. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicho al menos un monómero de (met)acrilato que contiene silicio se selecciona entre el grupo que consiste en monómeros de PDMS, monómeros de tipo SIGMA, monómeros de tipo TRIS, y mezclas de los mismos.

13. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicho al menos un monómero de (met)acrilato que contiene silicio comprende al menos un monómero de PDMS seleccionado entre el grupo que consiste en polidimetilsiloxanos terminados en mono-butilo, terminados en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi)propilo;

polidimetilsiloxanos terminados en mono-n-butilo, terminados en monometacriloxipropilo, y combinaciones de los mismos.

5 **14.** El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicho al menos un monómero de (met)acrilato que contiene silicio comprende un monómero seleccionado entre el grupo que consiste en 3-metacriloxi-2-(hidroxipropiloxi)propilbis(trimetilsiloxi)metilsilano, 3-metacriloxi-2-(hidroxipropiloxi)propiltris(trimetilsiloxi)silano, polidimetilsiloxanos terminados en mono-butilo, terminados en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi)propilo; polidimetilsiloxanos terminados en mono-n-butilo, terminados en monometacriloxipropilo; y mezclas de los mismos.

10 **15.** El procedimiento de la reivindicación 14, en el que dicho segundo componente comprende un componente de (met)acrilamida seleccionado entre el grupo que consiste en *N,N*-dimetilacrilamida, *N*-vinilpirrolidona, *N*-vinilmetacetamida, y combinaciones de los mismos.

16. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que dicho componente de (met)acrilamida comprende *N,N*-dimetilacrilamida.

15 **17.** El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho prepolímero está formado a partir de una mezcla de reacción, que después de la adición de todos los componentes, comprende entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 80% en peso de componentes hidrófilos y entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 80% en peso de componentes que contienen silicio basados en todos los componentes reactivos.

20 **18.** El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicho prepolímero está formado a partir de una mezcla de reacción que, después de la adición de todos los componentes, comprende entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 60% en peso de componentes hidrófilos, y entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 60% en peso de componentes que contienen silicio, basado en todos los componentes reactivos.

19. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la conversión de dichos primer y segundo componentes en dicho prepolímero está dentro del 30% a lo largo de dicha etapa de adición.

25 **20.** El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la conversión de dicho primer y segundo componentes está dentro del 10% a lo largo de dicha etapa de adición.

21. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicho prepolímero tiene un peso molecular de aproximadamente 30 a aproximadamente 200 kD, y una polidispersidad de menos de aproximadamente 3.

30 **22.** El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicho prepolímero tiene un peso molecular de aproximadamente 30 a aproximadamente 200 kD, y una polidispersidad de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3.

23. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la adición de una cantidad acumulada de aproximadamente el 50% en peso de el al menos un (met)acrilato y los componentes de (met)acrilamida se alcanza en aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas desde el inicio de la adición de dicha mezcla de reacción.

35 **24.** El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha primera mezcla comprende adicionalmente una porción de dicho al menos un iniciador de polimerización.

25. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicha primera mezcla se mantiene a una temperatura de la reacción mediante dicha etapa de adición.

40 **26.** El procedimiento de la reivindicación 23, en el que dicha primera mezcla comprende una porción de dicho disolvente, y dicha segunda mezcla comprende el disolvente restante.

Figura 1

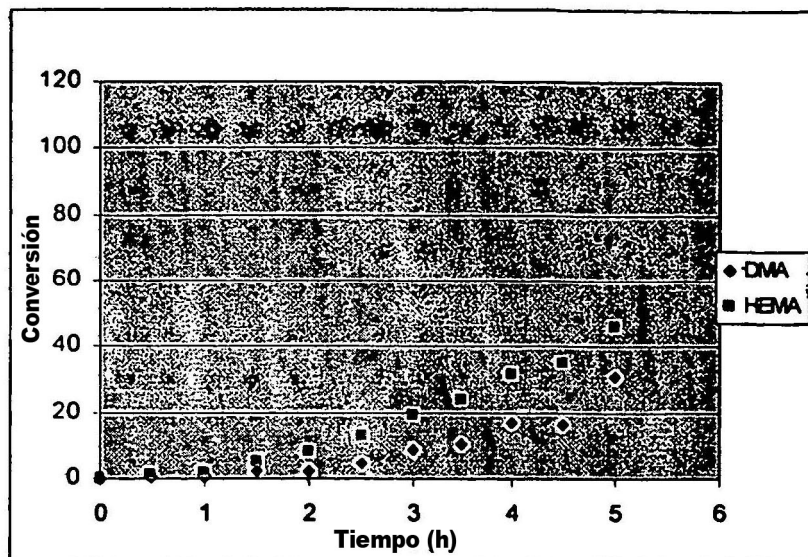


Figura 2

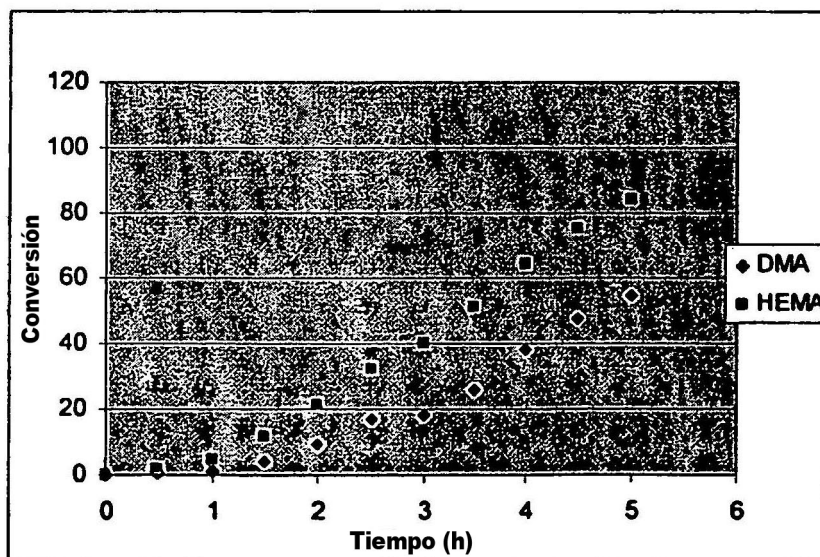


Figura 3

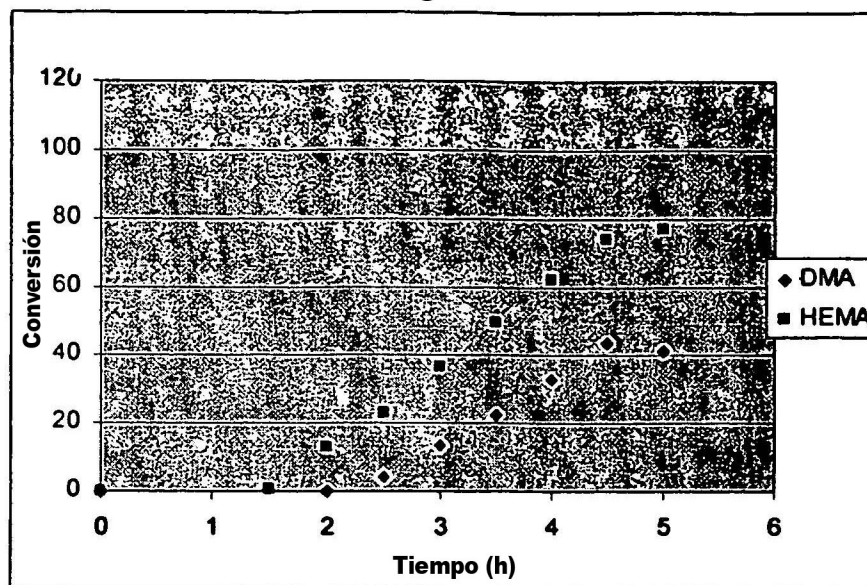


Figura 4

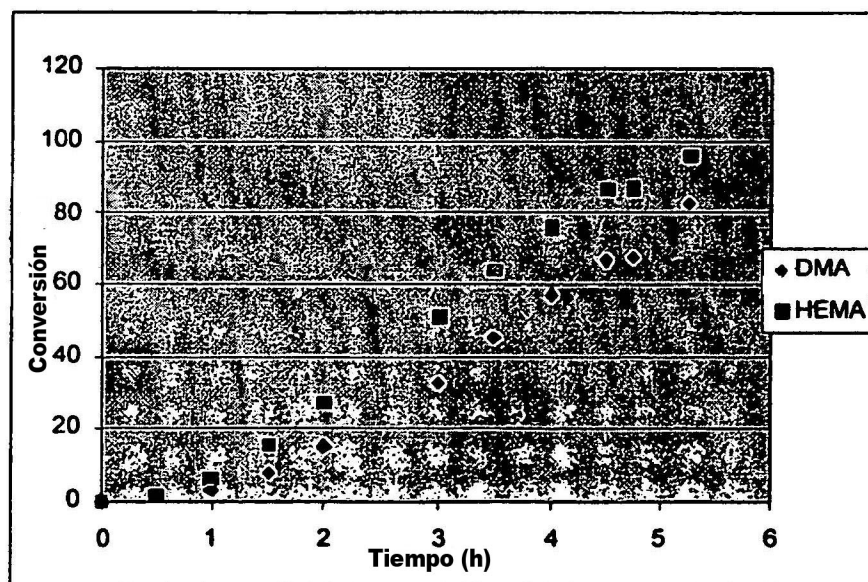


Figura 5

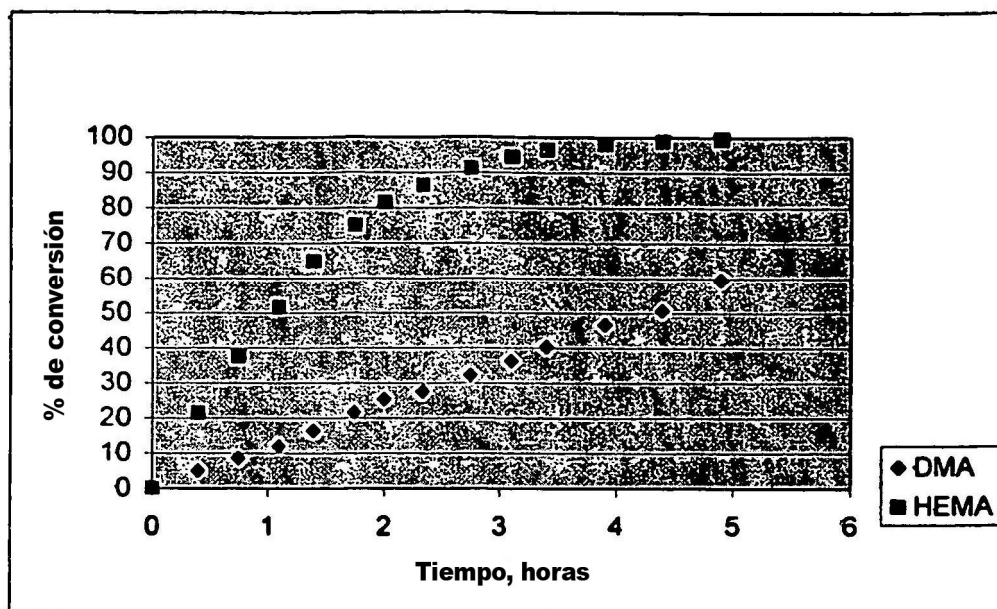


Figura 6

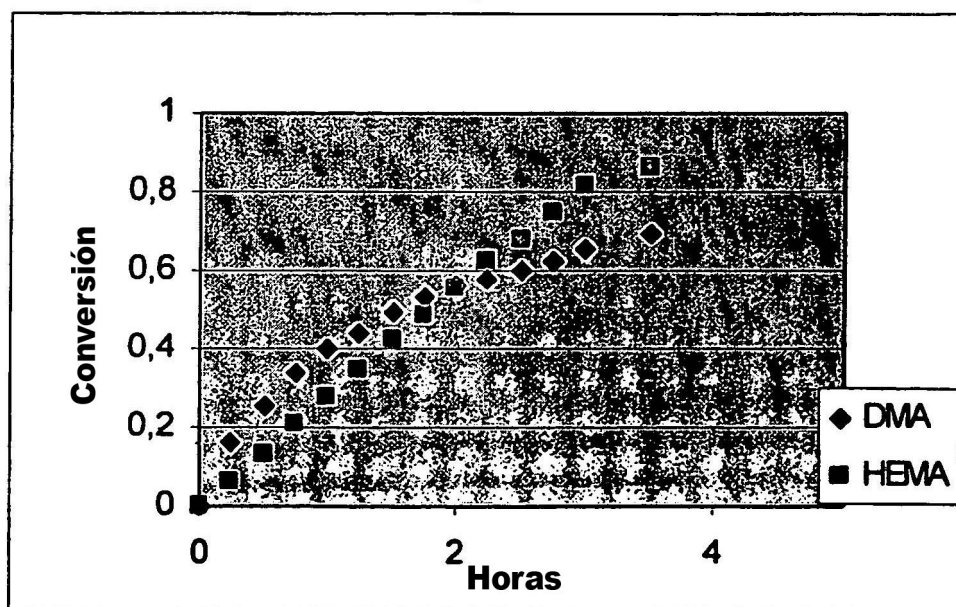


Figura 7

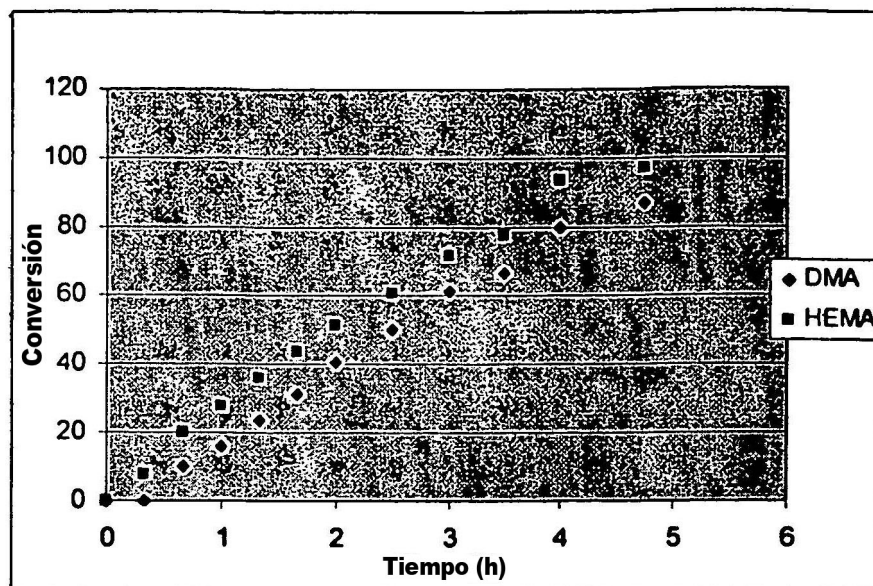


Figura 8

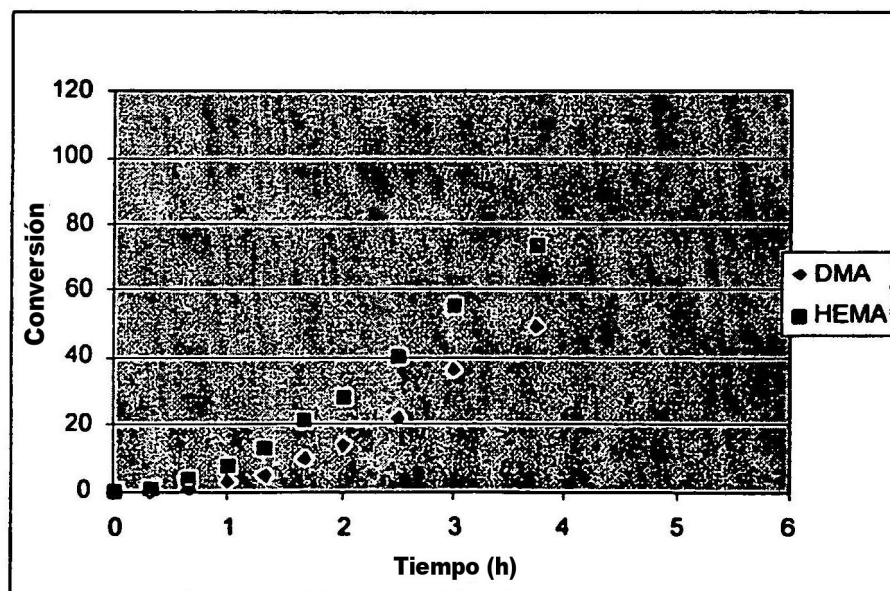


Figura 9

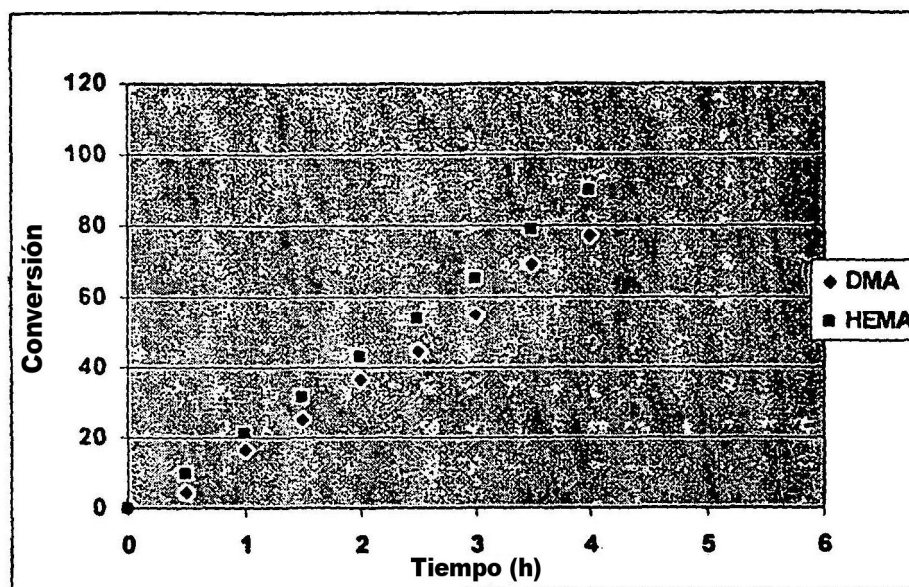


Figura 10

