

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 576**

51 Int. Cl.:
A61L 27/14 (2006.01)
A61L 27/16 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07813161 .2**
96 Fecha de presentación: **20.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2043699**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **MATERIALES DE BAJA PEGAJOSIDAD PARA DISPOSITIVO OFTÁLMICO Y OTORRINOLARINGOLÓGICO.**

30 Prioridad:
21.07.2006 US 832478 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.01.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**CORDOVA, Diana M.;
KARAKELLE, Mutlu;
LEHMAN, Chance;
SCHLUETER, Douglas C. y
WEINSCHENK, III., Joseph I.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 576 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

Materiales de baja pegajosidad para dispositivo oftálmico y otorrinolaringológico

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a materiales para dispositivo acrílico. En particular, la presente invención se refiere a materiales acrílicos, de alto índice de refracción, baja pegajosidad, para dispositivo, particularmente adecuados para su uso como materiales para lente intraocular ("IOL").

Antecedentes de la invención

10 Con los recientes avances en cirugía de cataratas de incisión pequeña, se ha puesto un énfasis creciente en el desarrollo de materiales blandos, plegables para su uso en lentes artificiales. En general, estos materiales se incluyen en una de entre tres categorías: hidrogeles, siliconas y acrílicos.

15 En general, los materiales de hidrogel tienen un índice de refracción relativamente bajo, lo que los convierte en menos deseables que otros materiales debido a las lentes ópticas más gruesas necesarias para conseguir una potencia refractora dada. Generalmente, los materiales de silicona tienen un índice de refracción más alto que los hidrogeles, pero tienden a desplegarse de manera explosiva después de ser colocados en el ojo en una posición plegada. Un despliegue explosivo puede dañar, potencialmente, el endotelio corneal y/o romper la cápsula de la lente natural. Los materiales acrílicos son deseables debido a que, típicamente, tienen un índice de refracción más alto que los materiales de silicona y se despliegan más lentamente o de manera más controlada que los materiales de silicona.

20 La patente US No. 5.290.892 divulga materiales acrílicos, de alto índice de refracción, adecuados para su uso como un material para lente intraocular ("IOL"). Estos materiales acrílicos contienen, como componentes principales, dos monómeros arilo acrílicos. Contienen también un componente reticulante. Las IOL realizadas en estos materiales acrílicos pueden ser enrolladas o plegadas para su inserción a través de incisiones pequeñas.

25 La patente US No. 5.331.073 divulga también materiales IOL acrílicos, blandos. Estos materiales contienen, como componentes principales, dos monómeros acrílicos que están definidos por las propiedades de sus homopolímeros respectivos. El primer monómero se define como uno en el que su homopolímero tiene un índice de refracción de al menos aproximadamente 1,50. El segundo monómero se define como uno en el que su homopolímero tiene una temperatura de transición vítrea inferior a aproximadamente 22°C. Estos materiales IOL contienen también un componente reticulante. Además, estos materiales pueden contener, opcionalmente, un cuarto constituyente, diferente de los tres primeros constituyentes, que es derivado de un monómero hidrófilo. Preferentemente, estos materiales tienen un total de menos de aproximadamente el 15% en peso de un componente hidrófilo.

30 La patente US No. 5.693.095 divulga materiales plegables para lentes oftálmicas, que comprenden un total de al menos el 90% en peso de solo dos monómeros principales formadores de lente. Un monómero formador de lente es un monómero arilo acrílico hidrófobo. El otro monómero formador de lente es un monómero hidrófilo. Los materiales para lente comprenden también un monómero reticulante y comprenden, opcionalmente, un absorbente de UV, iniciadores de polimerización, absorbentes reactivos de UV y absorbentes reactivos de luz azul.

35 La patente US No. 6.653.422 divulga materiales plegables para lentes oftálmicas que consisten, esencialmente, en un único monómero formador de dispositivo y al menos un monómero reticulante. Los materiales contienen, opcionalmente, un absorbente reactivo de UV y contienen, opcionalmente, un absorbente reactivo de luz azul. El único monómero formador de dispositivo está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 80% en peso. El monómero formador de dispositivo es un monómero arilo acrílico hidrófobo.

40 Algunos materiales acrílicos plegables son pegajosos. Las lentes oftálmicas plegables realizadas en materiales acrílicos pegajosos son difíciles de manipular. Se han realizado intentos para reducir la pegajosidad, de manera que las lentes sean más fáciles de procesar o manipular, más fáciles de plegar o deformar y tengan un menor tiempo de despliegue. Por ejemplo, la patente US No. 6.713.583 divulga lentes oftálmicas realizadas en un material que incluye grupos alquilo de cadena ramificada en una cantidad efectiva para reducir la pegajosidad. La patente US No. 4.834.750
45 divulga lentes intraoculares realizadas en materiales que incluyen, opcionalmente, un componente fluoroacrilato para reducir la pegajosidad de la superficie. La patente US No. 5.331.073 divulga materiales acrílicos que incluyen, opcionalmente, un componente hidrófilo que está presente en una cantidad suficiente para reducir la pegajosidad de los materiales. La patente US No. 5.603.774 divulga un procedimiento de tratamiento de plasma para reducir la pegajosidad de un artículo acrílico blando.

50 **Resumen de la invención**

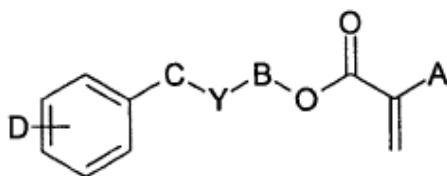
Ahora, se han descubierto materiales acrílicos, blandos, plegables, que son particularmente adecuados para su uso como IOLs, pero que son también útiles como otros dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, tales como lentes

de contacto, queratoprótesis, inserciones o anillos corneales, tubos de ventilación otológica e implantes nasales. Estos materiales contienen solo un único componente principal formador de lente, un monómero arilo acrílico hidrófobo, en una cantidad de al menos el 75% en peso. Los materiales pueden contener también un aditivo macrómero en una cantidad suficiente para reducir la pegajosidad de los materiales. El aditivo macrómero es un macrómero polidimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo en una cantidad del 0,5 - 3,9% (p/p). El resto del material comprende un monómero reticulante y, opcionalmente, uno o más componentes seleccionados de entre el grupo que consiste en compuestos absorbentes de UV y compuestos absorbentes de luz azul.

Descripción detallada de la invención

Los materiales para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico de la presente invención comprenden un único monómero principal formador de dispositivo. Por conveniencia, puede hacerse referencia al monómero formador de dispositivo como un monómero formador de lente, particularmente con referencia a una IOL. Sin embargo, los materiales de la presente invención son también adecuados para su uso como otros dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, tales como lentes de contacto, queratoprótesis, anillos o inserciones corneales, tubos de ventilación otológica e implantes nasales.

Los monómeros arilo acrílico hidrófobos adecuados para su uso como monómero principal formador de lente en los materiales de la presente invención tienen la fórmula



(I)

en la que: A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH;

B es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_n;

C es (CH₂)_w;

m es 2 - 6;

n es 1 - 10;

Y es nada, O, S o NR, con la condición de que si Y es O, S o NR, entonces B es (CH₂)_m;

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

w es 0 - 6, con la condición de que m + w ≤ 8; y

D es H, alquilo C₁ - C₄, alcoxi C₁ - C₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

Los monómeros arilo acrílicos, hidrófobos, preferentes para su uso en los materiales de la presente invención, son aquellos en los que A es CH₃, B es (CH₂)_m, m es 2 - 5, Y es nada u O, w es 0 - 1 y D es H. Los más preferentes son metacrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 5-fenilpentilo, metacrilato de 2-benciloxietilo y metacrilato de 3-benciloxipropilo.

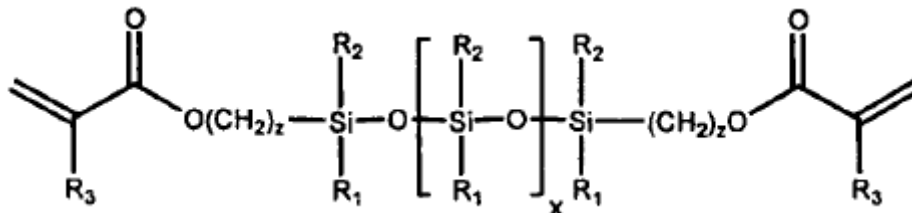
Los monómeros de estructura I pueden ser fabricados por medio de procedimientos conocidos. Por ejemplo, el alcohol conjugado del monómero deseado puede ser combinado en un recipiente de reacción con metacrilato de metilo, titanato de tetrabutilo (catalizador) y un inhibidor de polimerización, tal como 4-benciloxi fenol. A continuación, el recipiente puede ser calentado para facilitar la reacción y destilar los subproductos de reacción para conducir la reacción a su finalización. Esquemas de síntesis alternativos implican añadir ácido metacrílico al alcohol conjugado y catalizar con una carbodiimida o mezclar el alcohol conjugado con cloruro de metacrililo y una base, tal como piridina o trietilamina.

Los materiales de la presente invención comprenden un total de al menos aproximadamente el 75%, preferentemente al menos aproximadamente el 80%, en peso o más del monómero principal formador de lente.

Además del monómero principal formador de lente, los materiales de la presente invención contienen un aditivo

macrómero en una cantidad suficiente para reducir la pegajosidad del material. Generalmente, la cantidad de aditivo macrómero en los materiales de la presente invención estará en el intervalo 0,5 - 3,9% (p/p) y, preferentemente, en el intervalo 0,5 - 2% (p/p), más preferentemente en el intervalo 0,8 - 1,2% (p/p). El macrómero es un macrómero polidimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo de fórmula:

5



10 en la que

R₁ y R₂ son, independientemente, -CH₃, CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -C₆H₅, -CH₂C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅, CH₂CH₂CH₂C₆H₅ o CH₂CH₂CH₂CH₂C₆H₅;

R₃ es H, CH₃ o CH₂CH₃;

z es 2 - 11; y

15 x indica el número de unidades de repetición y determina el peso molecular del macrómero.

Los macrómeros preferentes son aquellos en los que

R₁ = R₂ = CH₃;

R₃ es H, CH₃ o CH₂CH₃; y

z = 3; y

20 x = 0 - 43.

Los macrómeros más preferentes son aquellos en los que R₁, R₂, R₃ y Z son tal como se han definido anteriormente para los macrómeros preferentes y x es 0 - 22. En una realización, x es 5 - 14 (que corresponde generalmente a un peso molecular de macrómero (M_n) de 800 - 1.400). En otra realización, x es 2 - 5 (que corresponde generalmente a un peso molecular de macrómero (M_n) de 550 - 700).

25 Los polidimetilsiloxanos terminados en dimetilacriloxipropilo de la fórmula ("PDMS") anterior, conocidos también como polidimetilsiloxanos terminados en metacriloxipropilo, pueden ser fabricados por medio de procedimientos conocidos. Algunos compuestos PDMS están disponibles comercialmente en Gelest, Inc., en pesos moleculares (M_n) en el intervalo 800 - 1.400 (M_n de intervalo medio estimado de 1.000). Hay grados de peso molecular más altos (M_n 4K - 6K, 5K - 20K, 20K - 30K) y más bajos (M_n 386, 550 - 700) de siloxano terminado en dimetilacriloxipropilo disponibles
30 comercialmente. La selección de aditivo macrómero está limitada por la solubilidad (en el resto de la formulación del material copolimérico) y la claridad de la formulación (el material copolimérico debe ser transparente). Generalmente, los PDMS usados en la presente invención tendrán un peso molecular (M_n) de aproximadamente 300 - aproximadamente 3.500 y, preferentemente, aproximadamente 350 - aproximadamente 2.000. En una realización, un PDMS especialmente preferente tiene un M_n de aproximadamente 800 - aproximadamente 1.400. En otra realización,
35 un PDMS especialmente preferente tiene un M_n de aproximadamente 550 - 700.

Los materiales copoliméricos de la presente invención son reticulados. El agente reticulante copolimerizable usado en los copolímeros de la presente invención puede ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado terminalmente, que tiene más de un grupo insaturado. Los agentes reticulantes adecuados incluyen, por ejemplo: dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, metacrilato de alilo, dimetacrilato de 1,3-propanodiol; dimetacrilato de 2,3-propanodiol, dimetacrilato de 1,6-hexanodiol, dimetacrilato de 1,4-butanodiol; CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂, en la que p = 1 - 50, y CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂)_tO-C(=O)C(CH₃)=CH₂ en la que t = 3 - 20, y sus acrilatos correspondientes. Un monómero reticulante preferente es CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂, en la que p es tal que el peso molecular medio en número es de aproximadamente 400, aproximadamente 600 o aproximadamente 1.000. El agente reticulante preferente es CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂, en la que p es tal que el peso molecular medio en número es de aproximadamente 1.000 ("PEG (1000) DMA").

45

El agente reticulante seleccionado debería ser soluble en el monómero seleccionado de estructura I para minimizar los

problemas de curado. Cuando p se aproxima al extremo superior del intervalo de 1 a 50, el reticulante $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ puede no ser soluble en los niveles deseados en algunos monómeros de estructura I, incluso con la ayuda de calor o sonicación.

5 Generalmente, sólo habrá un único monómero reticulante presente en los materiales para dispositivo de la presente invención. Sin embargo, en algunos casos las combinaciones de monómeros reticulantes pueden ser deseables. Una combinación preferente de monómeros reticulantes es PEG(1000)DMA y dimetacrilato de etilenglicol ("EGDMA").

Generalmente, la cantidad total del componente reticulante es al menos del 0,1% en peso y, dependiendo de la identidad y la concentración del resto de los componentes y de las propiedades físicas deseadas, puede variar hasta un 20% en peso. El intervalo de concentración preferente para el componente reticulante es de 0,1 - 17% (p/p).

10 Además del monómero arilo acrílico hidrófobo, formador de lente, el aditivo macrómero y el componente reticulante, el material para lente de la presente invención puede contener también un total de hasta aproximadamente el 10% en peso de componentes adicionales que sirven para otros propósitos, tales como absorbentes reactivos de UV y/o de luz azul.

15 Los absorbentes reactivos de UV preferentes son 2-(2'-hidroxi-3'-metilil-5'-metilfenil)benzotriazol, disponible comercialmente como o-Methallyl Tinuvin P ("oMTP") en Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania, y 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifeniletil] metacrilato ("BHMA"). Típicamente, los absorbentes de UV están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 - 5% (p/p).

Los compuestos reactivos absorbentes de luz azul adecuados son los descritos en la patente US No. 5.470.932. Típicamente, los absorbentes de luz azul están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01 - 0,5% (p/p).

20 Los iniciadores de polimerización adecuados incluyen iniciadores térmicos y fotoiniciadores. Los iniciadores térmicos preferentes incluyen iniciadores de radicales libres de peróxido, tales como t-butil(peroxi-2-etil)hexanoato y di-(terc-butilciclohexil)peroxidicarbonato (disponible comercialmente como Perkadox[®] 16 en Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Particularmente en los casos en los que el material para lente no contiene un cromóforo absorbente de luz azul, los fotoiniciadores preferentes incluyen fotoiniciadores de óxido de benzoilfosfina, tales como el iniciador de luz azul óxido de 2,4,6-trimetil-benzoildifenilfosfina, disponible comercialmente como Lucirin[®] TPO en BASF Corporation (Charlotte, Carolina del Norte). Típicamente, los iniciadores están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5% (p/p) o menos. Debido a que los iniciadores de radicales libres no se convierten químicamente en una parte de los polímeros formados, la cantidad total de iniciador no es incluida, habitualmente, a la hora de determinar las cantidades de los otros ingredientes.

30 La identidad y la cantidad del monómero principal formador de lente descrito anteriormente y la identidad y la cantidad de cualquier componente adicional son determinadas por las propiedades deseadas de la lente oftálmica terminada. Preferentemente, los ingredientes y su proporción son seleccionados de manera que los materiales acrílicos para lente de la presente invención posean las propiedades siguientes, que hacen a los materiales de la presente invención particularmente adecuados para su uso en IOLs, que serán insertadas a través de incisiones de 5 mm o menos.

35 Preferentemente, el material para lente tiene un índice de refracción en el estado seco de al menos aproximadamente 1,50, medido por medio de un refractómetro Abbe a 589 nm (fuente de luz de Na). Para un diámetro óptico determinado, las ópticas fabricadas a partir de materiales que tienen un índice de refracción menor de 1,50 son necesariamente más gruesas que las ópticas de la misma potencia que están fabricadas a partir de materiales que tienen un índice de refracción más alto. De esta manera, las ópticas IOL fabricadas a partir de materiales que tienen un índice de refracción menor que aproximadamente 1,50 requieren, generalmente, incisiones relativamente más grandes para la implantación de una IOL.

40 La temperatura de transición vítrea ("Tg") del material para lente, que afecta a las características de plegado y despliegue del material, es preferentemente menor de 25°C y, más preferentemente, menor de 15°C. La Tg se mide por medio de calorimetría diferencial de barrido a 10°C/min, y se determina como la altura media del aumento de la capacidad de calor.

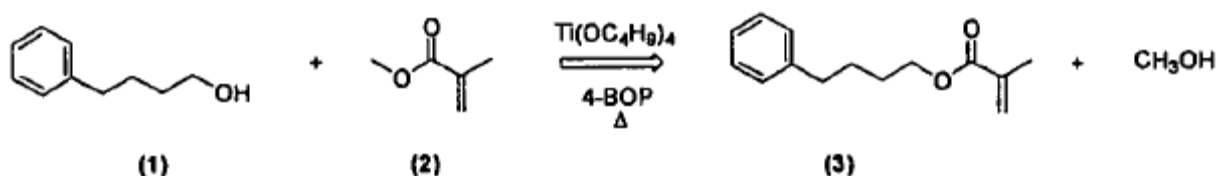
45 El material para lente tendrá un alargamiento (deformación en la rotura) de al menos el 75%, preferentemente de al menos el 90%, y más preferentemente de al menos el 100%. Esta propiedad indica que, generalmente, las lentes no se agrietarán, desgarrarán o partirán cuando sean plegadas. El alargamiento de las muestras de polímero se determina en especímenes de ensayo de tensión con forma de pesa con una longitud total de 20 mm, una longitud en la zona de agarre de 11 mm, una anchura global de 2,49 mm, una anchura de 0,833 de la sección estrecha, un radio de filete de 8,83 mm y un espesor de 0,9 mm. El ensayo es realizado en muestras a condiciones de laboratorio estándar de 23 ± 2°C y 50 ± 5% de humedad relativa, usando un dispositivo de ensayo de tensión. La deformación en la rotura se indica como una fracción del desplazamiento en el fallo con respecto a la distancia de agarre original. La tensión en la rotura se calcula como la carga máxima para la muestra, típicamente la carga cuando la muestra se rompe, suponiendo que

el área inicial permanece constante. El módulo de Young se calcula a partir de la inclinación instantánea de la curva tensión-deformación en la región elástica. El módulo secante al 25% se calcula como la inclinación de una línea recta trazada sobre la curva tensión-deformación entre el 0% de deformación y el 25% de deformación. El módulo secante al 100% se calcula como la inclinación de una línea recta trazada sobre la curva de tensión-deformación entre el 0% de deformación y el 100% de deformación.

Las IOLs construidas con los materiales de la presente invención pueden tener cualquier diseño capaz de ser enrollado o plegado en el interior de una pequeña sección transversal que puede caber a través de una incisión relativamente pequeña. Por ejemplo, las IOLs pueden tener lo que se conoce como un diseño de una sola pieza o de varias piezas, y comprenden componentes ópticos y hápticos. La óptica es aquella porción que sirve como lente. Los hápticos son fijados a la óptica y mantienen la óptica en su lugar adecuado en el ojo. La óptica y el háptico o los hápticos pueden ser del mismo material o de materiales diferentes. Una lente multi-pieza se denominada de esta manera porque la óptica y los hápticos son realizados separadamente y, a continuación, los hápticos son fijados a la óptica. En una lente de una única pieza, la óptica y los hápticos están formados a partir de una pieza de material. Dependiendo del material, a continuación, los hápticos son cortados o torneados a partir del material para producir la IOL.

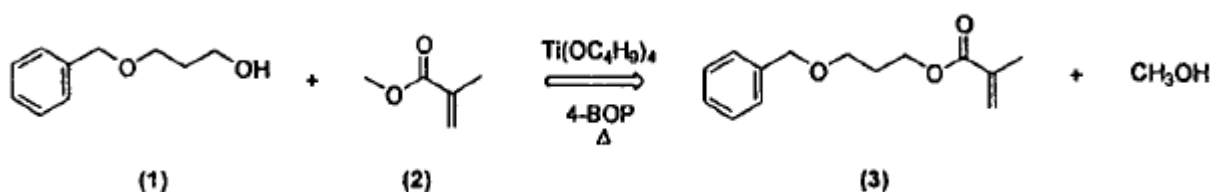
La invención se ilustrará adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que pretenden ser ilustrativos, pero no limitativos.

Ejemplo 1: Síntesis de metacrilato de 4-fenilbutilo ("PPAM").



Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, que contenía una barra de agitación magnética revestida de teflón, fue cargada sucesivamente con 120 ml (1,09 mol) de metacrilato de metilo (2), 5,35 g (0,015 mol) de tetrabutóxido de titanio ($\text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4$), 60 ml (0,39 mol) de 4-fenil-1-butanol (1), y 14,6 g (0,073 mol) de 4-benciloxifenol (4-BOP). Un embudo de adición, termómetro, y una cabeza de destilación, de corta longitud, con termómetro y un matraz receptor fueron colocados en las bocas del matraz. El matraz fue colocado en un baño de aceite y la temperatura fue incrementada hasta que comenzó la destilación. Se colocó metacrilato de metilo (2) en el embudo de adición y se añadió, gota a gota, a la misma velocidad que el destilado. La mezcla de reacción fue calentada durante 4 horas y, a continuación, fue enfriada a temperatura ambiente. El producto crudo fue destilado en vacío para aislar a 62,8 g (0,29 mol, 74%) de metacrilato de 4-fenilbutilo (3) como un líquido transparente e incoloro.

Ejemplo 2: Síntesis de metacrilato de 3-benciloxipropilo.



Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, que contenía una barra de agitación magnética revestida de teflón, fue cargada sucesivamente con 95 ml (0,884 mol) de metacrilato de metilo (2), 4,22 g (0,012 mol) de tetrabutóxido de titanio ($\text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4$), 50 ml (0,316 mol) de 3-benciloxi-propanol (1), y 14,6 g (0,073 mol) de 4-benciloxifenol (4-BOP). Un embudo de adición, termómetro, y una cabeza de destilación, de corta longitud, con termómetro y un matraz receptor fueron colocados en las bocas del matraz. El matraz fue colocado en un baño de aceite y la temperatura fue incrementada hasta que comenzó la destilación. Se colocó metacrilato de metilo (2) en el embudo de adición y se añadió, gota a gota, a la misma velocidad que el destilado. La mezcla de reacción fue calentada durante 4 horas y, a continuación, fue enfriada a temperatura ambiente. El producto crudo fue destilado en vacío para aislar a 36,5 g (0,156 mol, 49%) de metacrilato de 3-benciloxipropilo (3), como un líquido transparente e incoloro.

Ejemplo 3: Material preferente para lente intraocular

A continuación, se presenta un material preferente para lente intraocular. Todas las cantidades se expresan en % en peso. Esta formulación puede ser iniciada con un iniciador de radicales libres de peróxido, tal como el 1% de di-(4-t-butilciclohexil) peroxidicarbonato ("PERK16S")

Ingrediente	% (p/p)
PBMA	82 - 84
PDMS (MW = 800 - 1.400)	0,5 - 2
PEG(1000)DMA	13 - 15
EGDMA	1
Absorbente de UV	0,1 - 5
Absorbente de luz azul	0,01 - 0,5

Los productos químicos son pesados, mezclados y filtrados conjuntamente. La solución de formulación resultante es evaporada con gas nitrógeno y, a continuación, es transferida a una caja de guantes con una atmósfera pobre en oxígeno. La formulación es aplicada mediante pipeta en moldes de polipropileno desgasificados. A continuación, los moldes ensamblados son transferidos a un horno y son curados a 90°C durante 1 hora, seguido de un post-curado a 110°C durante 1 hora. Las muestras de polímero son retiradas de los moldes después de un enfriamiento. La propiedad de baja pegajosidad de las muestras es notable en esta etapa de la preparación. Las muestras son extraídas con acetona y son secadas en vacío. Evaluaciones de pegajosidad posteriores muestran que los materiales son menos pegajosos que las muestras de control que no contienen PDMS.

Ejemplos 4-10

Cada una de las formulaciones de los Ejemplos 4 - 10 fue preparada tal como se indica a continuación. En cada caso, el "PDMS" era poldimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo ($R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$, y $z = 3$).

Los monómeros fueron pesados en viales de centelleo de vidrio ámbar con tapas roscadas recubiertas de teflón. Los viales fueron agitados durante 1 hora en un agitador orbital hasta que el PDMS líquido formó una solución uniforme, clara. A continuación, se añadió el iniciador a la muestra en una cantidad igual a aproximadamente el 1% del peso total de la formulación. El iniciador para cada muestra era PERK16S. Después de filtrar la muestra a través de un filtro de jeringa, con membrana de fibra de vidrio de 1 micrómetro conectado a una jeringa libre de aceite, libre de látex, de 5 ml, la formulación fue purgada con nitrógeno durante 5 - 15 minutos y, a continuación, fue tapada para impedir la entrada de aire. Las muestras fueron moldeadas en losas de polipropileno o moldes de lente en una caja de guantes (un dispositivo de contención que proporciona un microentorno de una atmósfera de nitrógeno seco con menos de 50 a 140 ppm de oxígeno). Para mantener la geometría del molde durante el curado, se usan abrazaderas de muelle en los moldes de losa. Las losas y los moldes fueron preparados previamente calentando a 90°C durante más de 2 horas bajo vacío (menos de 339 Pa de presión), transfiriendo, a continuación, los moldes a la caja de guantes. Después de llenar los moldes, las muestras fueron transferidas desde la caja de guantes a un horno de curado y fueron calentadas durante 1 hora a 90°C, seguido de 1 hora a 110°C. Las muestras fueron enfriadas a temperatura ambiente y, a continuación, fueron almacenadas brevemente en el congelador antes de abrir los moldes. Después de abrir los moldes, las muestras curadas fueron extraídas en acetona para eliminar cualquier material no unido a la red reticulada y, a continuación, fueron secadas al aire. Finalmente, las muestras fueron colocadas en cápsulas de tejido de polipropileno y, a continuación, en un horno de vacío y fueron secadas en vacío a 60 - 63°C y por debajo de 339 Pa de presión. Las muestras fueron inspeccionadas visualmente para registrar si eran o no claras.

Los datos de propiedades físicas etiquetados "Tensión en la rotura", "Deformación en la rotura", "Módulo de Young", "Módulo Secante 25%" y "Módulo secante 100%" en las tablas siguientes fueron evaluados según los procedimientos indicados anteriormente. La "Pegajosidad cuantitativa" fue determinada por el procedimiento siguiente. El aparato de ensayo de pegajosidad tiene dos partes: un componente inferior unido a la empuñadura inferior estacionaria de un dispositivo Instron y un componente superior fijado a la empuñadura superior móvil del dispositivo Instron. En el centro del componente inferior hay una etapa cilíndrica, de acero inoxidable, de 4 mm de diámetro unida en su extremo y, por lo tanto, en posición vertical. Los especímenes de ensayo son colocados en el extremo expuesto de la etapa, que está finamente pulido para imitar el acabado de la mayoría de instrumentos quirúrgicos de acero inoxidable. El componente superior contiene una abertura circular de 4,1 mm de diámetro que se desliza sobre la etapa cilíndrica conforme el componente superior es bajado. Durante el ensayo, el componente superior es elevado y los bordes de la abertura circular hacen contacto con la muestra y la separan de la etapa cilíndrica. En preparación para el ensayo, el aparato de ensayo de pegajosidad está fijado mecánicamente a un instrumento de ensayo Instron. Los especímenes de ensayo

ES 2 371 576 T3

son preparados perforando discos de 6 mm de las losas de polímero con una matriz. Previamente a la realización de cada experimento, el componente superior del aparato es bajado de manera que esté justo por debajo de la parte superior de la etapa cilíndrica, de acero inoxidable, pulida, de 5 mm de diámetro en el centro de la base. Es importante verificar que ninguna parte del componente superior haga contacto de manera alguna con el cilindro. Si ocurre cualquier contacto, se registrará una carga durante el ensayo debido a las fuerzas de fricción e impactará negativamente en la calidad de los resultados. Una vez que la parte superior es colocada en su lugar, un disco de polímero es colocado en la etapa y, a continuación, se coloca un peso de 50 g en el disco. Después de un tiempo de equilibrado de un minuto, se empieza el experimento. El procedimiento de ensayo consiste simplemente en elevar el componente superior del aparato a una velocidad constante de 10 mm/min hasta que el disco se separe completamente del cilindro. Para mantener una superficie de contacto limpia y consistente, la etapa inferior es limpiada con acetona y se deja secar por completo entre las muestras. Se genera una curva de carga-desplazamiento para cada experimento. Esta curva es usada para calcular la energía ("Pegajosidad: Energía Total") necesaria para separar la muestra del cilindro. La energía de separación es determinada calculando el área bajo la curva carga-desplazamiento. Las observaciones cualitativas fueron obtenidas manipulando las muestras con pinzas metálicas ("Pegajosidad por manipulación").

Mientras no se indique lo contrario, todas las cantidades de ingredientes mostradas a continuación se enumeran como % (p/p). Las abreviaturas siguientes se usan en las tablas 1 - 4:

PPAM: metacrilato de 4-fenilbutilo

PDMS: polidimetilsiloxano terminado en dimetacriloxipropilo

20 PEG(1000)DMA: dimetacrilato de polietilenglicol 1000

EGDMA: dimetacrilato de etilenglicol

BHMA: metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifeniletilo].

TABLA1

INGREDIENTE	CONTROL	EJ. 4
PBMA	83,99	83,98
PDMS (MW = 800 - 1.400)	---	2,01
PEG(1000)DMA	15,00	12,99
EGDMA	1,01	1,02
Pegajosidad: Energía total (mJ)	$2,01 \pm 0,24$	$0,62 \pm 0,23$
Pegajosidad por manipulación	Pegajoso	Ligeramente pegajoso
Apariencia (en seco)	Claro	Claro
Apariencia (en agua @35°C)	N/A	Claro

25

30

TABLA 2

INGREDIENTE	CONTROL	EJ. 5	EJ. 6	EJ. 7
PBMA	82,99	80,99	81,98	82,50
PDMS (MW = 800 - 1400)	---	2,01	1,02	0,50
PEG (1000) DMA	15,01	15,00	15,00	14,99
EGDMA	0,99	1,00	1,00	1,00
BHMA	1,00	1,01	1,01	1,01
Pegajosidad: Energía total (mJ)	1,47 ± 0,34	0,31 ± 0,06	0,55 ± 0,16	1,12 ± 0,35
Apariencia (en seco)	Claro	Claro	Claro	Claro
Tensión @ rotura (mPa)	4,97 ± 0,48	5,29 ± 0,46	5,69 ± 0,78	5,11 ± 0,43
Deformación @ rotura (%)	102,4 ± 4,7	102,1 ± 5,8	107,0 ± 8,3	102,0 ± 4,5
Módulo de Young (MPa)	15,41 ± 0,84	12,88 ± 0,88	13,60 ± 0,63	13,87 ± 0,68
Módulo secante al 25% (MPa)	5,97 ± 0,25	5,65 ± 0,19	5,77 ± 0,13	5,78 ± 0,13
Módulo secante al 100% (MPa)	4,84 ± 0,26	5,06 ± 0,16	5,07 ± 0,28	4,96 ± 0,13

TABLA 3

INGREDIENTE	EJ. 8	EJ. 9	EJ. 10
PBMA	83,98	79,87	77,95
PDMS (M _n 550 700)	2,01	4,09	5,94
PEG (1000) DMA	12,99	15,04	15,06
EGDMA	1,02	1,00	1,05
Apariencia (formulación líquida no curada)	Claro	Claro	Claro
Apariencia (en seco)	Claro	Claro	Claro
Pegajosidad por manipulación	Ligeramente pegajoso	Pegajoso	Pegajoso
Conclusión	Adecuado para usos ópticos	No adecuado para usos ópticos	No adecuado para usos ópticos

Ejemplos 11 y 12: Poldimetilsiloxano monosustituido (polidimetilsiloxano terminado en metilacriloxipropilo) ("PDMS monosustituido")

5 Las formulaciones mostradas a continuación en la Tabla 4 fueron preparadas usando el procedimiento descrito en los Ejemplos 4 - 7 anteriores. A diferencia del polidimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo de la presente invención, el polidimetilsiloxano mono-sustituido no produjo materiales claros, con pegajosidad reducida, adecuados para su uso como materiales para IOLs.

TABLA 4

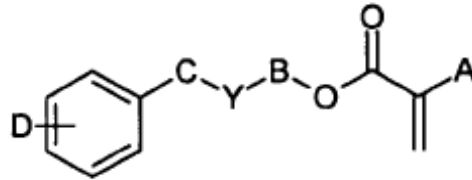
INGREDIENTE	EJ. 11	EJ. 12
PBMA	83,97	83,87
PDMS mono-sustituido (Mn 800 - 1200)	---	2,13
PDMS mono-sustituido (Mn 4K - 6K)	2,02	---
PEG (1000) DMA	12,99	12,98
EGDMA	1,02	1,02
Apariencia (formulación líquida no curada)	Nublada (mezcla micelar)	Claro
Apariencia (en seco)	No curado	Turbia después del curado
Pegajosidad por manipulación	No aplicable	Ligeramente pegajoso
Conclusión	No adecuado para uso ópticos	No adecuado para usos ópticos

REIVINDICACIONES

1. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico, que comprende

a) un monómero principal formador de dispositivo, que es un monómero arilo acrílico hidrófobo de fórmula

5



en la que:

10

A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH;

B es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_n;

C es (CH₂)_w;

m es 2 - 6;

n es 1 - 10;

15

Y es nada, O, S o NR, con la condición de que si Y es O, S o NR, entonces B es (CH₂)_m;

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

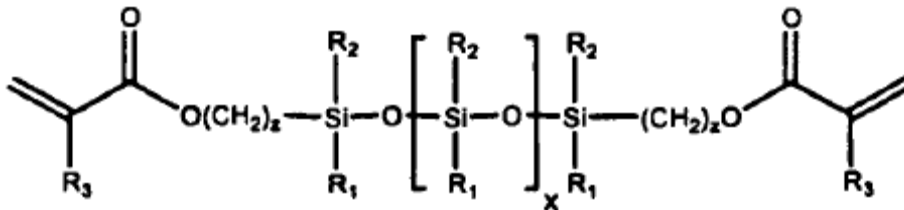
w es 0 - 6, con la condición de que m + w ≤ 8; y

D es H, alquilo C₁ - C₄, alcoxi C₁ - C₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

20

b) un macrómero polidimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo en una cantidad efectiva para reducir la pegajosidad del material polimérico para dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, en el que el macrómero polidimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo tiene la fórmula

25



en la que

R₁ y R₂ son, independientemente, -CH₃, CH₂CH₃-, -CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -C₆H₅-, -CH₂C₆H₅-, CH₂CH₂C₆H₅-, CH₂CH₂CH₂C₆H₅ o CH₂CH₂CH₂CH₂C₆H₅;

30

R₃ es H, CH₃ o CH₂CH₃;

z es 2 - 11; y

x indica el número de unidades de repetición y es tal que el macrómero tiene un peso molecular de 300 - 3.500.

c) un monómero reticulante,

35

en el que el único monómero formador de dispositivo está presente en una cantidad de al menos el 75% (p/p), y en el que el macrómero polidimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo está presente en una cantidad de 0,5 - 3,9% (p/p).

2. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que A es CH₃, B es (CH₂)_m, m es 2 - 5, Y es nada u O, w es 0 - 1, y D es H.

3. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 2, en el que el monómero arilo acrílico hidrófobo es seleccionado de entre el grupo que consiste en metacrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 5-fenilpentilo, metacrilato de 2-benciloxietilo y metacrilato de 3 benciloxipropilo.
- 5 4. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, que comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en absorbentes de UV reactivos y absorbentes de luz azul reactivos.
5. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que el macrómero polidimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo está presente en una cantidad de 0,5 - 2% (p/p).
- 10 6. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 5, en el que el macrómero polidimetilsiloxano terminado en dimetilacriloxipropilo está presente en una cantidad de 0,8 a 1,2% (p/p).
7. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que $R_1 = R_2 = CH_3$, R_3 es H, CH_3 o CH_2CH_3 ; $z = 3$ y $x = 0 - 22$.
- 15 8. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 7, en el que $x = 5 - 14$.
9. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 7, en el que $x = 2 - 5$.
10. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que el material es un material para dispositivos oftálmicos y tiene un índice de refracción de al menos 1,50.
- 20 11. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que el material tiene una Tg menor de +15°C.
12. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que el material tiene un alargamiento de al menos el 90%.
- 25 13. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que el componente reticulante comprende uno o más agentes reticulantes seleccionados de entre el grupo que consiste en dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, metacrilato de alilo, dimetacrilato de 1,3-propanodiol, dimetacrilato de 2,3-propanodiol, dimetacrilato de 1,6-hexanodiol, dimetacrilato de 1,4-butanodiol, $CH_2=C(CH_3)C(=O)O-(CH_2CH_2O)_p-C(=O)C(CH_3)=CH_2$ en la que $p = 1 - 50$; $CH_2=C(CH_3)C(=O)O(CH_2)_tOC(=O)C(CH_3)=CH_2$ en la que $t = 3 - 20$, y sus acrilatos correspondientes.
- 30 14. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1 en el que el único monómero formador de dispositivo está presente en una cantidad de al menos el 80% (p/p).
15. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que el monómero reticulante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 - 17% (p/p).
- 35 16. Material polimérico para dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 1, en el que el monómero arilo acrílico hidrófobo es seleccionado de entre el grupo que consiste en metacrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 5-fenilpentilo, metacrilato de 2-benciloxietilo y metacrilato de 3-benciloxipropilo, y el monómero reticulante es $CH_2=C(CH_3)C(=O)O-(CH_2CH_2O)_p-C(=O)C(CH_3)=CH_2$, en la que p es tal que el peso molecular medio en número del monómero reticulante es aproximadamente 1.000.
17. Óptica para lente intraocular que comprende el material polimérico para dispositivo según la reivindicación 1.
- 40 18. Dispositivo que comprende el material para dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es seleccionado de entre el grupo que consiste en una lente de contacto, queratoprótesis, un anillo o una inserción corneal, un tubo de ventilación otológica y un implante nasal.