

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 900**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

C08F 120/06 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07764766 .7**

96 Fecha de presentación: **21.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2034933**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Composición oftalmológica y su utilización**

30 Prioridad:
21.06.2006 DE 102006028507

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2012

73 Titular/es:
**Carl Zeiss Meditec AG
Göschwitzer Strasse 51-52
07745 Jena, DE**

72 Inventor/es:
**NACHBAUR, Jürgen;
NACHBAUR, Lidia y
HUTTENLOCHNER, Markus**

74 Agente/Representante:
Mir Plaja, Mireia

ES 2 378 900 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

Composición oftalmológica y su utilización

La invención se refiere a una composición oftalmológica y a su utilización, particularmente como implante ocular, tal como lente intraocular.

- 5 Del documento US 2006/0122349 A1 se conoce una composición oftalmológica, la cual comprende un monómero de alta refracción con un grupo carbazol o grupo naftilo, un monómero hidrófilo, un reticulante, un absorbedor de UV así como un colorante.

10 Es conocido proteger mediante absorbedores la retina del ojo contra las influencias fototóxicas de la radiación en la región ultravioleta y la región violeta de la luz. Tales absorbedores pueden estar previstos en la zona óptica de lentes intraoculares. Las lentes intraoculares disponibles en el mercado presentan una absorción solamente parcial particularmente en la región violeta de la luz, de tal manera que un porcentaje del orden del 25 % hasta el 35 % de la luz con 430 nm atraviesan el material de la lente.

15 Estudios muestran que la parte violeta de la luz desempeña un papel decisivo en la muerte de células del RPE (epitelio pigmentario retinal) por apoptosis. Con el transcurso del tiempo, ello puede conducir a la degeneración macular asociada a la edad.

20 Por otro lado, para la visión bajo condiciones mermadas de luz (visión escotópica), es decir en la visión crepuscular y la visión nocturna, es importante la transparencia en el espectro azul de la luz (aproximadamente 450 nm a 500 nm). En esta región azul de longitudes de onda, la menor cantidad de luz posible debe ser absorbida en la visión crepuscular y en la visión nocturna. Las lentes intraoculares conocidas, presentes en el mercado, tienen en esta región (p. ej., en 475 nm) una transmisión de tan sólo un 70 % hasta un 75 % aproximadamente.

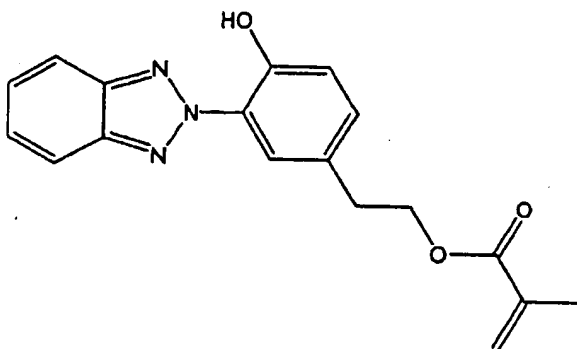
Por consiguiente, el objetivo de la invención es crear una composición oftalmológica del tipo inicialmente indicado que absorba esencialmente toda la parte violeta de la luz del espectro visible y que absorba lo menos posible la luz azul, particularmente en la región entre 450 nm y 500 nm.

De acuerdo con la invención, este objetivo es alcanzado mediante las características de la reivindicación 1.

25 La composición oftalmológica de la invención contiene un absorbedor de UV que absorbe radiación en la región de longitudes de onda de aproximadamente 200 nm a 400 nm. Además, la composición oftalmológica contiene un absorbedor de violeta que absorbe luz violeta en la [sic] longitudes de onda de aproximadamente 400 nm a 430 nm. Los colorantes apropiados del absorbedor de violeta son compuestos en los que una unidad de acrilato o de metacrilato está unida a un anillo de pirrolidina insustituido o sustituido.

30 Como absorbedor de UV la composición oftalmológica contiene un agente de protección biocompatible [sic] contra la luz UV, para lo cual pueden utilizarse, por ejemplo, derivados de benzotriazol (Tinuvín®). Por ejemplo, puede emplearse el siguiente agente de protección contra la luz:

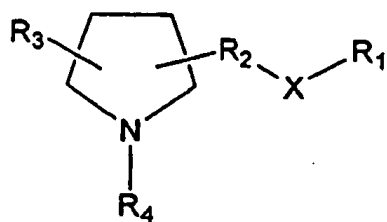
metacrilato de (2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)4-hidroxi-fenil]etilo) con la estructura



35 $C_{18}H_{17}N_3O_3$ / Peso molecular: 323,35 g/mol

Número CAS [96478-09-0]

Los absorbedores de violeta apropiados de la composición oftalmológica de acuerdo con la invención son estereoisómeros o mezclas racémicas de compuestos de las siguientes estructuras:

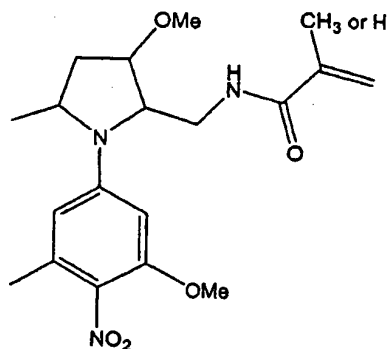


X = O, NH, NR₅

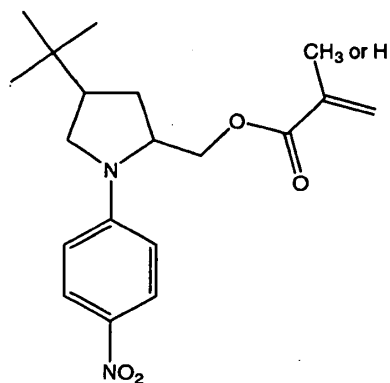
R₅ = grupo alquilo o arilo sustituido o no sustituido (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

- 5 R₁ = grupo acrílico o metacrílico R₂ = grupo espaciador orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;
- R₃ = grupo orgánico de sustituyentes con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;
- 10 el anillo de pirrolidina o bien no está sustituido o está sustituido en una posición (un R₃) hasta de forma múltiple por otros sustituyentes;
- R₄ = sustituyente orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F.

Ejemplos de estructuras correspondientes (todos los estereoisómeros o mezclas racémicas están incluidos) son:

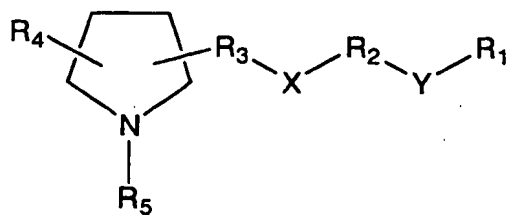


15 estructura 2



estructura 3

Además, apropiados absorbedores de violeta son estereoisómeros o mezclas racémicas de compuestos de las siguientes estructuras:

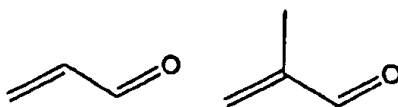


Y = O, NH, NR6;

X = O, NH, NR6;

5 R6 = grupo alquilo o arilo sustituido o no sustituido (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

R1 = grupo acrílico o metacrílico



R2 = grupo espaciador orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

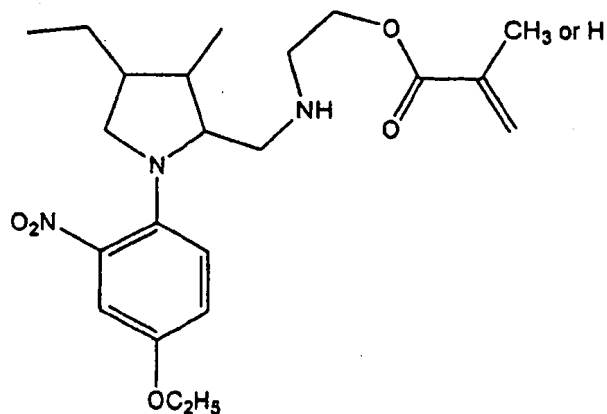
10 R3 = grupo espaciador orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

R4 = grupo orgánico de sustituyentes con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

el anillo de pirrolidina o bien no está sustituido o está sustituido en una posición (un R3) hasta de forma múltiple por otros sustituyentes;

15 R5 = sustituyente orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

Ejemplos de estructuras correspondientes (todos los estereoisómeros o mezclas racémicas están incluidos) son:

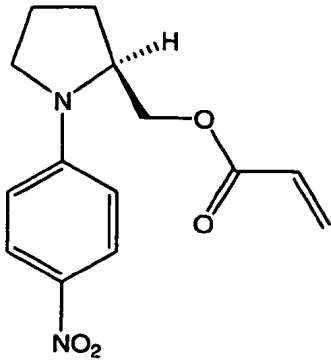


estructura 4

20 Un colorante preferido para el absorbedor de violeta de la composición oftalmológica de acuerdo con la invención es un

acrilato de (-S)-1-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il-metilo

con la estructura:



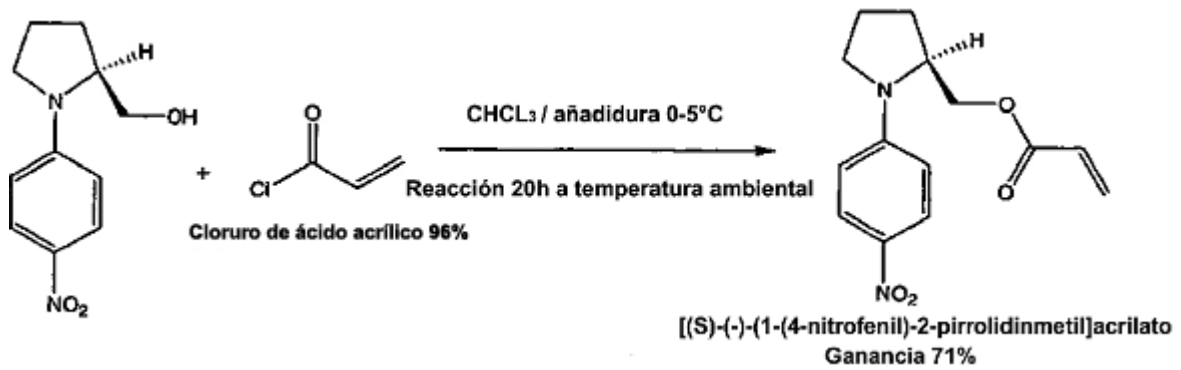
$C_{14}H_{16}N_2O_4$ / Peso molecular: 276,29 g/mol

Número CAS [152100-45-3]

Partiendo del producto disponible en el mercado

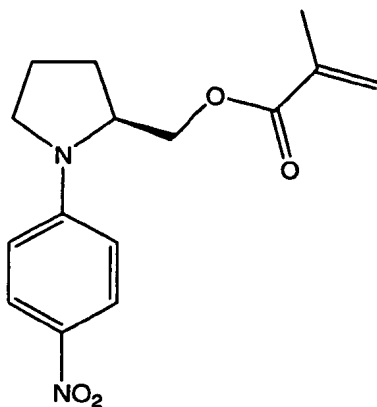
5 (S)-(-)-1-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinmetanol

este colorante puede ser sintetizado con los siguientes pasos de reacción.



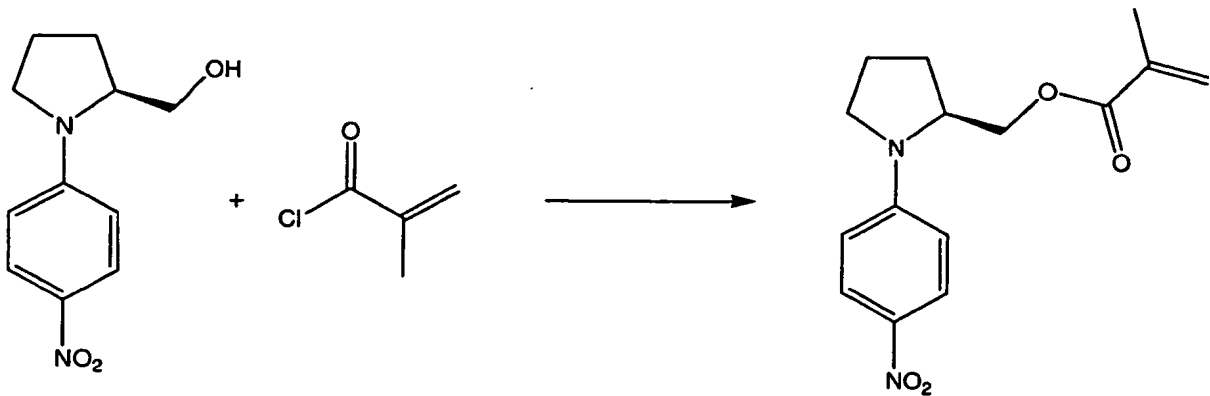
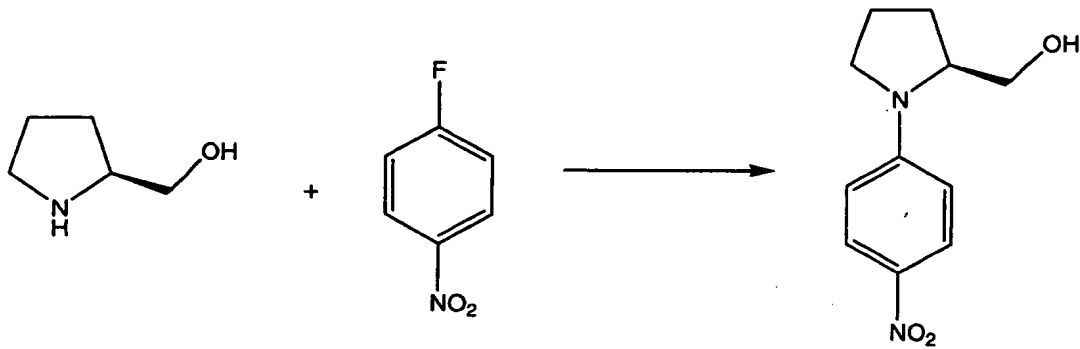
Todos los estereoisómeros posibles también están comprendidos.

Un colorante preferido tiene la siguiente estructura. Se trata de un filtro de violeta, que contiene un grupo metacrílico.



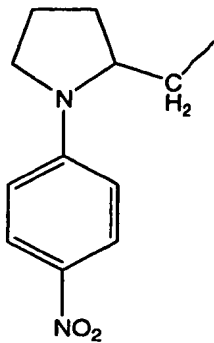
10

La producción de este compuesto se realiza en dos pasos, siendo el nitrofenilprolinol comercialmente disponible.



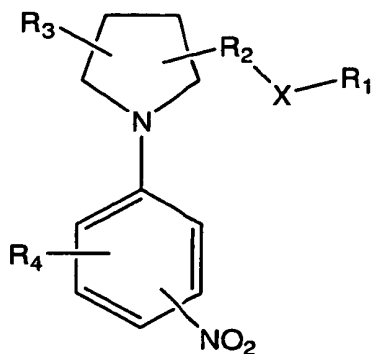
Otro ejemplo de realización es un filtro cromóforo amarillo/violeta, cuya molécula es un nitrofenil-pirrolidinmetilderivado. La unión covalente del compuesto al grupo acrílico o metacrílico no tiene ninguna influencia sobre el comportamiento UV-Vis del filtro de violeta, puesto que este grupo está separado del cromóforo por una unidad CH₂. El grupo acrílico o metacrílico sirve para la incorporación covalente del filtro de violeta a un material de soporte, particularmente un material de lente a base de acrilato.

5



Otros ejemplos de realización para el absorbedor de violeta son compuestos en los que un grupo acrílico o metacrílico está unido a un grupo nitrofenil-pirrolidina, estando comprendidos también todos los estereoisómeros, con la estructura:

10



donde

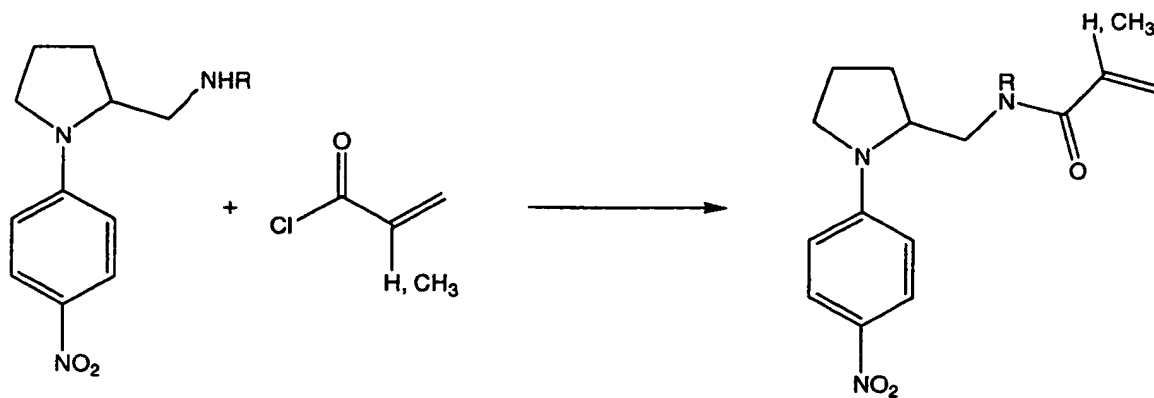
- R1 es un grupo acrílico o metacrílico
 - R2: sustituyentes orgánicos ramificados y no ramificados de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos seleccionados de C, H, Si, O, N, P, S, F, Cl, Br;
- 5
- R3 y R4: H, sustituyentes orgánicos ramificados y no ramificados de alquilo o arilo (o combinación de ambos) o de otros sustituyentes (por ejemplo, NO₂, OCH₃, OCH₂CG₃[sic]...) con hasta 30 átomos, seleccionados de C, H, Si, O, N, P, S, F, Cl, Br;
 - X = O, S, NH, NR (R es un sustituyente orgánico ramificado y no ramificado de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos seleccionados de C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br);

10 **Ejemplo 1**

R2 = CH₂, X = NR, R1 = grupo acrílico o metacrílico, R3 y R4 = H.

En este ejemplo nitrofenil-prolinol, el cual es comercialmente disponible, es transformado en el aminoderivado mediante un método sintético simple. Esta amina puede [sic] transformada en la amida mediante una reacción con cloruro de ácido acrílico. La estructura del cromóforo queda inalterada y está separada de la acril-amida por el grupo CH₂.

15

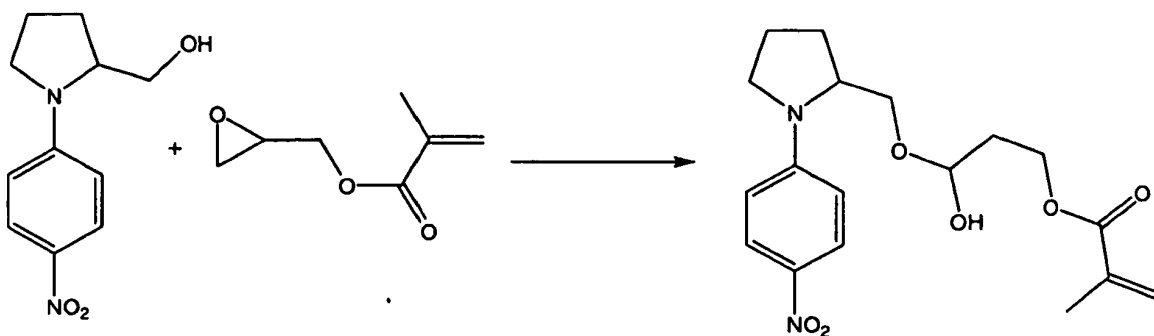


Ejemplo 2:

R2 = CH₂-O-CH(OH)CH₂CH₂, X = O, R1 = grupo metacrílico, R3 y R4 = H

20

Si el prolinol no es transformado con cloruro de ácido acrílico, sino con metacrilato de glicidilo comercialmente disponible, entonces se obtiene en un sólo paso un compuesto con el cromóforo, el cual está separado del grupo de metacrilato por una cadena alifática. Por este motivo, el compuesto es un filtro de violeta.

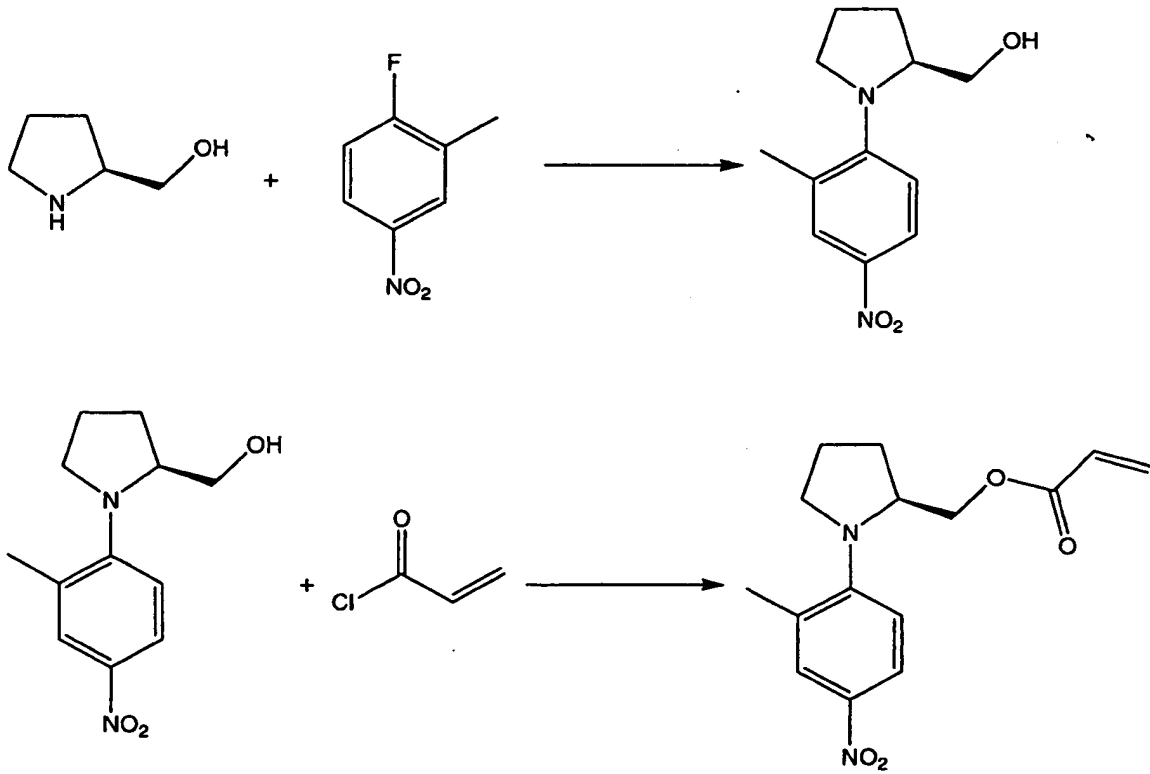


Ejemplo 3

25

Aquí, R4 es un grupo metilo, que posee un ligero efecto inductivo y un ligero efecto mesomérico. El compuesto resultante es un filtro de violeta, R3 = H. La incorporación de un grupo CH₃ adicional en el filtro de violeta preferido anteriormente descrito se puede conseguir sin problemas desde el punto de vista sintético. Si el prolinol no es transformado con 1-fluoro-4-nitrofenil, sino con 2-fluoro-5-nitrotolueno [sic] (comercialmente disponible), entonces se produce un prolinol en el que R4 es un grupo CH₃. Mediante esterificación simple con cloruro de ácido acrílico o cloruro de ácido metacrílico se obtiene un compuesto que se diferencia del filtro anteriormente descrito por un grupo metilo adicional.

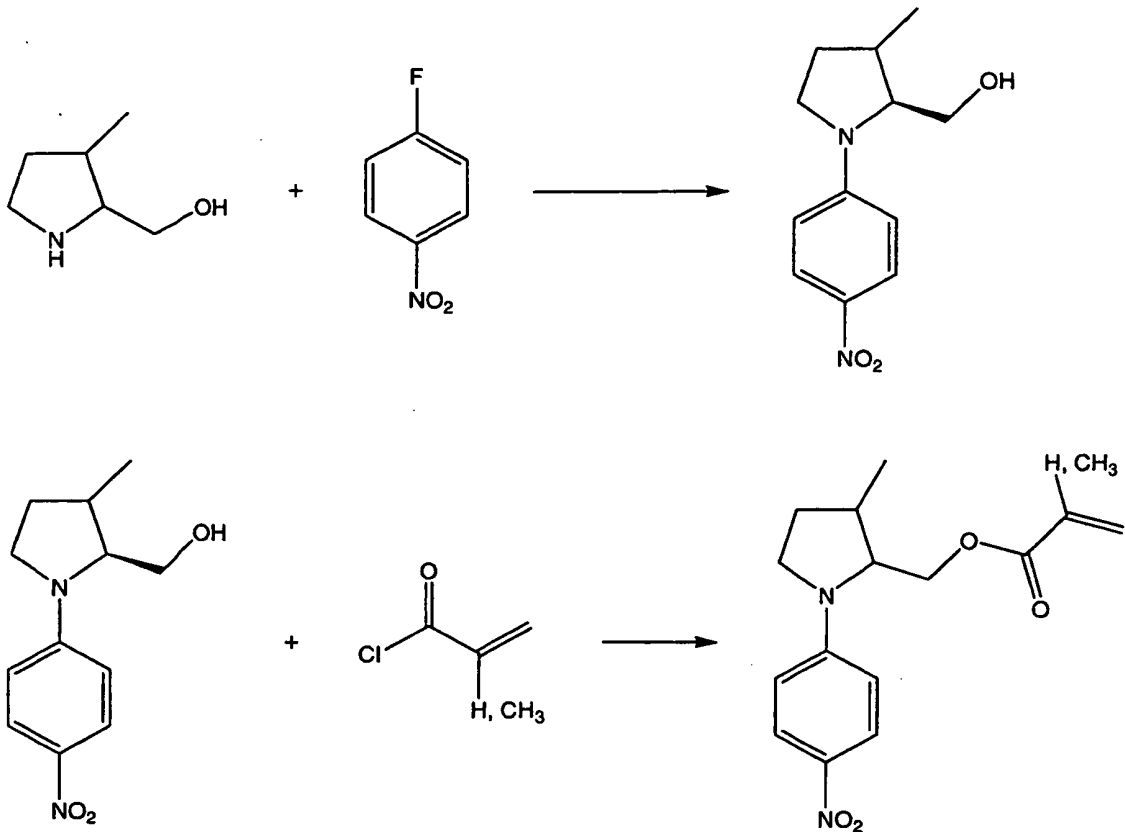
30



Ejemplo 4

Aquí, R3 es un grupo CH₃ y R4 = H. El cromóforo es un filtro de violeta. Si el metilprolinol producido mediante reacción química es transformado por la síntesis indicada más adelante, entonces se produce un prolinol en el que R3 es un grupo CH₃. El filtro de acrilato producido a continuación mediante síntesis se diferencia del filtro preferido por un grupo metilo adicional.

5



5 Como material de soporte, particularmente como material de soporte biocompatible, los acrilatos, particularmente con un contenido de agua del 1 % al 28 %, son apropiados para la composición oftalmológica. En este material de soporte, el absorbedor de UV y el absorbedor de violeta están presentes y unidos particularmente de forma covalente. El absorbedor de UV está presente preferentemente en un rango de concentración de 0,5 % a 1,0 %. Si la composición oftalmológica es utilizada para una lente intraocular, la respectiva concentración del absorbedor de UV dependerá del respectivo índice de refracción en el vértice (dioptría) de la lente. El absorbedor de violeta también está unido preferentemente de forma covalente en el material de soporte de acrilato. No existe el peligro de que sea lixiviado de la matriz de soporte. Puede estar presente en un rango de concentración de 0,02 % a 0,16 %. Si la composición oftalmológica es utilizada para una lente intraocular, la concentración del absorbedor de violeta dependerá asimismo del índice de refracción en el vértice (dioptría) de la lente.

15 Materiales de soporte biocompatibles apropiados para la composición oftalmológica son, por ejemplo, HEMA (metacrilato de hidroxietilo) y MMA (metacrilato de metilo). También pueden utilizarse como material de soporte de acrilato los copolímeros de estas sustancias empleando preferentemente EGDMA (dimetacrilato de etilenglicol) como reticulante transversal. Los materiales de soporte pueden estar configurados de manera hidrófila, con un contenido de agua de, por ejemplo, 1 % a 30 %, o de manera hidrófoba.

Los ejemplos de realización de la composición oftalmológica son los siguientes, con las composiciones cuantitativas indicadas en % en peso:

Ejemplo 1

EA (acrilato de etilo):	>45-<75%
EMA (metacrilato de etilo):	25-50%
TFEMA (metacrilato de trifluoroetilo):	3-10%
EGDMA (dimetacrilato de etilenglicol):	0,25-1,5%
AIBN (α , α' -azobisisobutironitrilo):	0,01-0,1%
Absorbedor de UV:	0,1-1,0%
Absorbedor de violeta:	0,03-0,16%

20 El punto de transición vítrea de este polímero anhídrico hidrófobo se encuentra preferentemente en el rango de 0-11°C

Ejemplo 2

HEMA (metacrilato de hidroxietilo):	>80-<90%
MMA (metacrilato de metilo):	10-16%
EGDMA (dimetacrilato de etilenglicol):	0,25-1,5%
AIBN (α , α' -azobisisobutironitrilo):	0,01-0,1%
Absorbedor de UV:	0,1-1,0%
Absorbedor de violeta:	0,03-0,16%

El contenido de agua del polímero hidratado es preferentemente de 26-30%

25 Para la síntesis de los respectivos materiales de lente, se pesan en un vaso de vidrio para la producción del material hidrófilo sucesivamente AIBN, absorbedor de violeta, absorbedor de UV, EGDMA así como MMA y se remueven hasta que todo esté disuelto. A continuación, se añade HEMA y se vuelve a remover durante 10 minutos aproximadamente.

30 En la producción del material hidrófobo, se pesan en un vaso de vidrio sucesivamente AIBN, absorbedor de violeta, absorbedor de UV, EGDMA, TFEMA, EA así como EMA y se remueven sobre el agitador magnético hasta que todo esté disuelto.

35 La respectiva mezcla resultante es separada por filtración mediante un sistema de filtraje apropiado y transformada a las formas de polimerización [sic] (p.ej. escudillas, barras o plataformas). La polimerización es iniciada por calentamiento (p.ej. 40-60°C durante 4-24h y 70-130°C durante otras 4-24h adicionales). Tras el enfriado, los productos de polimerización son retirados y se les confiere a las piezas en bruto el tamaño deseado (p.ej. 3mm de espesor, 12,7mm de diámetro) mediante torneado y fresado.

Los ejemplos de realización tienen las siguientes propiedades de transmisión:

Longitud de onda (nm)	Transmisión (20,0 dpt)	%
390	< 2 %	
400	< 2 %	
420	< 2 %	
430	5 %	
450	31 %	
475	82 %	
490	92 %	
500	93 %	
525	93 %	
550	93 %	
600	93 %	
700	93 %	

5 En la figura que se acompaña, el comportamiento de transmisión de la composición oftalmológica objeto de la invención se compara con los comportamientos de transmisión de dos composiciones conocidas para lentes intraoculares. En el eje de las abscisas están indicadas las longitudes de onda en nm, y en el eje de las ordenadas el comportamiento de transmisión en por ciento. El comportamiento de transmisión de la composición objeto de la invención se representa con una línea continua y los comportamientos de transmisión de las lentes intraoculares conocidas se representan con líneas punteadas y trazadas. De ello se desprende que mediante la composición oftalmológica de la invención no solamente se absorbe la parte ultravioleta (< 400 nm), sino también toda la parte violeta (400 nm hasta 430 nm) de la luz. Las composiciones conocidas tienen en la región violeta una alta transparencia con hasta un tercio de la parte violeta. La composición objeto de la invención tiene a los 430 nm una transmisión de tan sólo un 5 %.

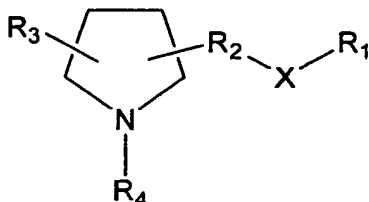
10 En la región azul de la luz, la composición objeto de la invención tiene, por ejemplo a los 475 nm, una transparencia del 82 %, mientras que las lentes conocidas tienen solamente un 70 % o, en su caso, un 75 %.

15 La composición oftalmológica es particularmente apropiada para ayudas ópticas, tales como gafas, lentes de contacto, implantes oculares, tales como implantes de córnea, y muy particularmente la composición oftalmológica objeto de invención es apropiada para lentes intraoculares.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftalmológica, que está conformada únicamente a base de acrilato y/o metacrilato y que presenta un absorbedor de UV y además un colorante, en el que una unidad de ácido acrílico o de ácido metacrílico está unida a un anillo de pirrolidina sustituido o insustituido, como absorbedor de violeta.

- 5 2. Composición oftalmológica según la reivindicación 1, en la que el absorbedor de violeta es un estereoisómero o una mezcla racémica de colorantes de la siguiente estructura:



donde

R1 = un grupo acrílico o metacrílico

- 10 R2 = grupo espaciador orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

R3 = grupo orgánico de sustituyentes con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

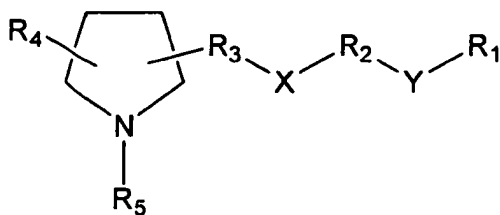
el anillo de pirrolidina o bien no está sustituido o está sustituido en una posición (un R3) hasta de forma múltiple por otros sustituyentes;

- 15 R4 = sustituyente orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

X = O, NH; NR5;

R5 = grupo alquilo o arilo sustituido o no sustituido (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

- 20 3. Composición oftalmológica según la reivindicación 1, en la que el absorbedor de violeta es un estereoisómero o una mezcla racémica de colorantes de la siguiente estructura:



donde

Y = O, NH, NR6;

- 25 X = O, NH, NR6;

R6 = grupo alquilo o arilo sustituido o no sustituido (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

R1 = un grupo acrílico o metacrílico

- 30 R2 = grupo espaciador orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

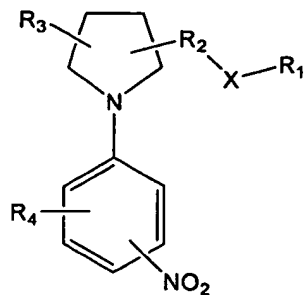
R3 = grupo espaciador orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

R4 = grupo orgánico de sustituyentes con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F;

el anillo de pirrolidina o bien no está sustituido o está sustituido en una posición (un R4) hasta de forma múltiple por otros sustituyentes;

R5 = sustituyente orgánico de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos, seleccionados de: C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br, F.

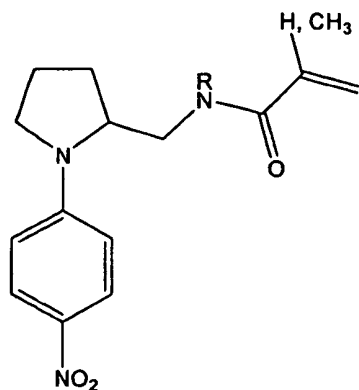
- 5 4. Composición oftalmológica según la reivindicación 1, caracterizada porque el absorbedor de violeta es un colorante de la siguiente estructura:



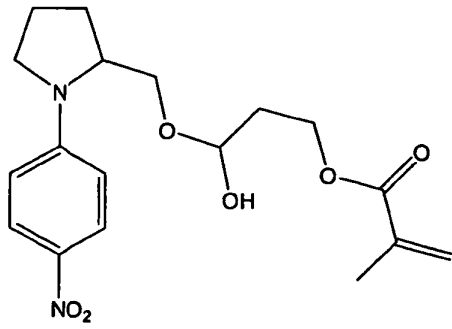
donde

- R1 es un grupo acrílico o metacrílico
- 10 • R2: sustituyentes orgánicos ramificados y no ramificados de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos seleccionados de C, H, Si, O, N, P, S, F, Cl, Br;
- R3 y R4: H, sustituyentes orgánicos ramificados y no ramificados de alquilo o arilo (o combinación de ambos) o de otros sustituyentes (por ejemplo, NO₂, OCH₃, OCH₂CH₃...) con hasta 30 átomos, seleccionados de C, H, Si, O, N, P, S, F, Cl, Br; y
- 15 • X = O, S, NH, NR (R es un sustituyente orgánico ramificado o no ramificado de alquilo o arilo (o combinación de ambos) con hasta 30 átomos seleccionados de C, H, Si, O, N, P, S, Cl, Br.

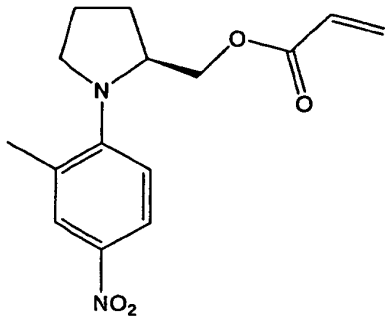
5. Composición oftalmológica según la reivindicación 4, caracterizada porque R2 = CH₂, X = NR, R1 es un grupo acrílico o metacrílico, R3 y R4 = H con la estructura



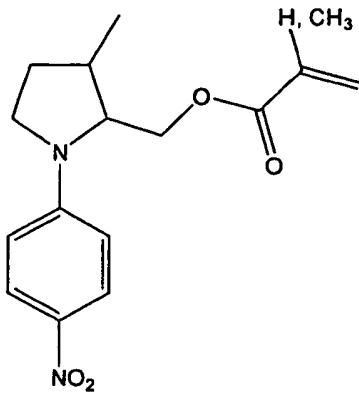
- 20 6. Composición oftalmológica según la reivindicación 4, caracterizada porque R2 = CH₂-O-CH(OH)CH₂CH₂, X = O, R3 y R4 = H y R1 es grupo metacrílico con la estructura



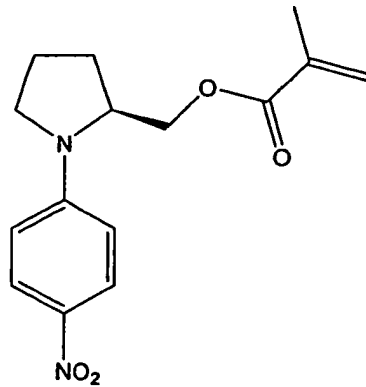
7. Composición oftalmológica según la reivindicación 4, caracterizada porque R4 = CH₃, R1 = grupo acrílico, X = O, R2 = CH₂, R3 = H con la estructura



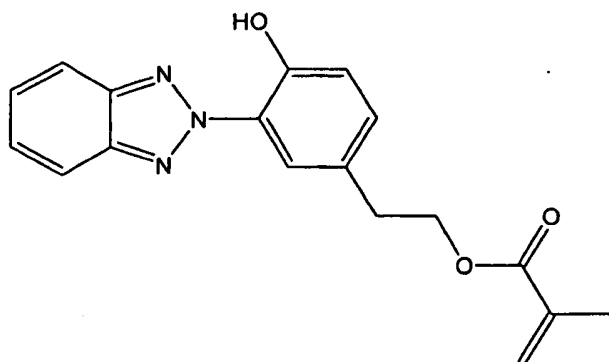
5 8. Composición oftalmológica según la reivindicación 4, caracterizada porque R3 es un grupo metilo, R1 = grupo acrílico o metacrílico, X = O, R2 = CH₂, R4 = H con la estructura



9. Composición oftalmológica según la reivindicación 1, en la que el absorbedor de violeta es un metacrilato de (-S)-1-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il-metilo con la estructura



10. Composición oftalmológica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el absorbedor de UV es metacrilato de (2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)4-hidroxi-fenil]etilo) con la estructura



11. Composición oftalmológica según una de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene

HEMA (metacrilato de hidroxietilo):	>80-<90%
MMA (metacrilato de metilo):	10-16%
EGDMA (dimetacrilato de etilenglicol):	0,25-1,5%
AIBN (α, α' -azobisisobutironitrilo):	0,01-0,1%
Absorbedor de UV:	0,1-1,0%
Absorbedor de violeta:	0,02-0,16%

5

12. Composición oftalmológica según una de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene

EA (acrilato de etilo):	>45-<75%
EMA (metilacrilato de etilo):	25-50%
TFEMA (metacrilato de trifluoroetilo):	3-10%
EGDMA (dimetacrilato de etilenglicol):	0,25-1,5%
AIBN (α, α' -azobisisobutironitrilo):	0,01-0,1%
Absorbedor de UV:	0,1-1,0%
Absorbedor de violeta:	0,03-0,16%

13. Utilización de una composición oftalmológica según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la producción de una lente oftálmica, particularmente de un implante oftalmológico, particularmente de una lente intraocular.

10 14. Implante ocular, cuyo material de implante presenta una composición oftalmológica según una de las reivindicaciones 1 a 12.

15. Implante ocular según la reivindicación 14, que está configurado como lente intraocular.

