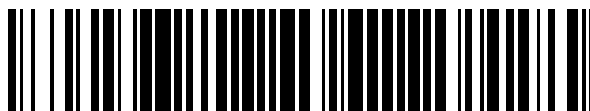


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 567**

51 Int. Cl.:
C08G 77/04 (2006.01)
C08G 77/26 (2006.01)
C08G 77/388 (2006.01)
C08G 77/46 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06839294 .3**
96 Fecha de presentación: **11.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1963403**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Monómeros que contienen silicio protegidos terminalmente con grupos hidrófilos catiónicos polimerizables**

30 Prioridad:
21.12.2005 US 752663 P
27.01.2006 US 341209

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US

72 Inventor/es:
SCHORZMAN, DEREK;
SALAMONE, JOSEPH, C. y
KUNZLER, JAY

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 389 567 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

Monómeros que contienen silicio protegidos terminalmente con grupos hidrófilos catiónicos polimerizables

5 **Campo**

La presente invención se refiere a composiciones poliméricas útiles en la fabricación de dispositivos médicos bio-compatibles. Más particularmente, la presente invención se refiere a determinados monómeros catiónicos capaces de polimerizar para formar composiciones poliméricas que tienen características físicas deseables en la fabricación de dispositivos oftálmicos. Dichas propiedades incluyen la capacidad para extraer los dispositivos médicos polimerizados con agua. Esto evita el uso de disolventes orgánicos como resulta típico en la técnica. Las composiciones de polímero comprenden monómeros que contienen silicio polimerizado protegidos terminalmente con grupos hidrófilos catiónicos insaturados etilénicamente.

15 **Antecedentes y sumario**

Diferentes dispositivos, incluyendo dispositivos bio-médicos están formados por materiales que contiene organosilicio. Una clase de materiales de organosilicio útiles para los dispositivos bio-médicos, tales como lentes de contacto blandas, son los materiales de hidrogel que contienen silicio. El hidrogel es un sistema polimérico hidratada y reticulado que contiene agua en estado de equilibrio. Las lentes de contacto de hidrogel ofrecen una permeabilidad relativamente elevada así como también bio-compatibilidad y confort deseables. La inclusión de un material que contiene silicio en la formulación de hidrogel generalmente proporciona una permeabilidad frente a oxígeno más elevada debido a que los materiales basados en silicio presentan una permeabilidad frente a oxígeno más elevada que el agua.

Otra clase de materiales de organosilicio son los materiales rígidos permeables frente a gas usados para las lentes de contacto duras. De manera general, dichos materiales están formados por silicio o copolímeros de fluorosilicio. Estos materiales son permeables frente a oxígeno, y más rígidos que los materiales usados para las lentes de contacto blandas. Los materiales que contienen organosilicio útiles para los dispositivos biomédicos, incluyendo las lentes de contacto, se describen en las siguientes patentes de EE.UU.: N°. 4.686.267 (Ellis y col.); N°. 5.034.461 (Lai y col.) y N°. 5.00.215 (Bambury y col.).

El documento de EE.UU. 2003/1084941 describe polisiloxanos cuaternarios que absorben luz que ofrecen protección frente al daño causado por luz UV y que se pueden usar de manera universal, por ejemplo, para ejercer un efecto de reblandecimiento, protector y suavizado sobre las fibras u otras superficies. En el documento de EE.UU. 4 891 166 se hace referencia a polisiloxanos dicuaternarios, su síntesis y uso en preparaciones cosméticas, especialmente en las preparaciones para el cuidado capilar.

Además, los monómeros tradicionales de tipo siloxano son hidrófobos y las lentes fabricadas con ellos frecuentemente requieren tratamiento adicional para proporcionar una superficie hidrófila. Sin pretender quedar ligados a teoría particular alguna, los inventores piensan que proporcionar un monómero cargado de tipo siloxano tal como los monómeros de tipo siloxano cuaternario descritos en el presente documento da lugar a un monómero de tipo siloxano hidrófilo. Se piensa que los grupos cuaternario hidrófilos interaccionan con la parte electro-negativa de la molécula de agua polar.

Los materiales de las lentes de contacto blandas están fabricados por medio de polimerización y reticulación de monómeros hidrófilos tales como metacrilato de 2-hidroxiethyl, N-vinil-2-pirrolidona y sus combinaciones. Los polímeros producidos por medio de polimerización de los presentes monómeros hidrófilos exhiben un carácter hidrófilo significativo por sí mismos, y con capaces de absorber una cantidad significativa de agua en sus matrices poliméricas. Debido a su capacidad para absorber agua, con frecuencia los presentes polímeros son denominados "hidrogeles". Los presentes hidrogeles son ópticamente transparentes y, debido a sus elevados niveles de agua de hidratación, son materiales particularmente útiles para la fabricación de lentes de contacto blandas. Se sabe bien que los monómeros de tipo siloxano son poco solubles en agua así como en disolventes hidrófilos y monómeros y, por tanto, son difíciles de copolimerizar y procesar usando técnicas estándar de hidrogel. Por tanto, existe una necesidad de nuevos monómeros de tipo siloxano que presenten solubilidad mejorada en los materiales, específicamente en los diluyentes, usados para la preparación de lentes de hidrogel. Además, es necesario monómeros que den como resultado un dispositivo médico polimerizado que sea apto para extracción en agua en lugar de en los disolventes orgánicos usados en la técnica anterior.

El término "monómero" y términos similares, tal como se usan en el presente documento, indican compuestos de peso molecular relativamente bajo que son polimerizables por medio de polimerización de radicales libres, así como también compuestos de peso molecular elevado también denominados "prepolímeros", "macrómeros" y términos relacionados.

El término "(met)", tal como se usa en el presente documento, indica un sustituyente opcional de metilo. Por consiguiente, términos tales como "(met)acrilato" indican bien metacrilato o acrilato, y "ácido (met)acrílico" indica

bien ácido metacrílico o ácido acrílico.

La presente invención proporcionar nuevos monómeros catiónicos que contienen organosilicio que resultan útiles en artículos tales como dispositivos bio-médicos que incluyen lentes de contacto.

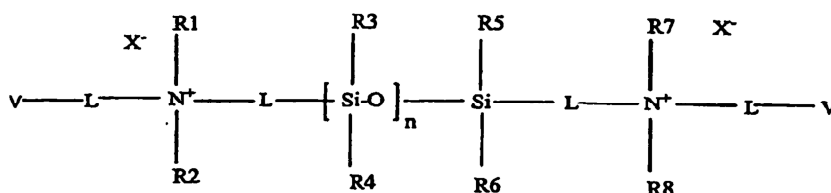
5

Breve descripción de los dibujos

Ninguna

10 Descripción detallada

En un primer aspecto, la invención se refiere a monómeros de fórmula (I):



fórmula (I),

15

en la que L puede ser igual o diferente y está seleccionado entre el grupo que consiste en uretanos, carbonatos, carbamatos, carboxil ureidos, sulfonilos, un radical divalente alquilo C1-C30 lineal o ramificado, un radical divalente fluoroalquilo C1-C30, un radical divalente éster C1-C20, radical divalente de éter de alquilo, un radical divalente de éter de cicloalquilo, un radical divalente de éter de cicloalquilalquilo, un radical divalente de éter de cicloalquenilo, un radical divalente de éter de arilo, un radical divalente de éter de arilalquilo, un radical divalente que contiene poliéter, un radical divalente de ureido, un radical divalente de amida, un radical divalente de amina, un radical divalente alcoxi C1-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente cicloalquilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente cicloalquilalquilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente cicloalquenilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente arilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente de arilalquilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente heteroarilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente de anillo heterocíclico C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente heterocicloalquilo C4-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente heteroarilalquilo C6-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente fluoroarilo C5-C30 o un radical divalente de éter de alquilo con sustitución de hidroxilo y sus combinaciones.

20

25

X⁻ es al menos un contra ión con carga sencilla. Ejemplos de contra iones con carga sencilla incluyen el grupo que consiste en Cl⁻, Br⁻, I⁻, CF₃CO₂⁻, CH₃CO₂⁻, HCO₃⁻, CH₃SO₄⁻, p-toluensulfonato, HSO₄⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻ y CH₃CH(OH)CO₂⁻. Ejemplos de contra iones de carga dual incluirían SO₄²⁻, CO₃²⁻ y HPO₄²⁻. Otros contra iones cargados resultarían obvios para el experto común en la técnica. Debe entenderse que puede estar presente una cantidad residual de contra ión en el producto hidratado. Por tanto, el uso de contra iones tóxicos resulta desaconsejable. De igual forma, debe entenderse que, para un contra ión cargado de forma singular, la proporción de contra ión y siloxanilo cuaternario es de 1:1. Los contra iones de carga negativa mayor dan lugar a proporciones diferentes en base a la carga total del contra ión.

30

35

La letra n es un número entero de 1 a 300; R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son cada uno de forma independiente hidrógeno, un radical alquilo C1-C30 lineal o ramificado, un radical fluoroalquilo C1-C30, un radical éster C1-C20, un radical divalente de éter de alquilo, un radical de éter de cicloalquilo, un radical de éter de cicloalquilalquilo, un radical de éter de cicloalquenilo, un radical de éter de arilo, un radical de éter de arilalquilo, un radical que contiene un poliéter, un radical ureido, un radical de amida, un radical de amina, un radical alcoxi C1-C30 sustituido o no sustituido, un radical cicloalquilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical cicloalquilalquilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical cicloalquenilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical arilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical arilalquilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical heteroarilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical de anillo heterocíclico C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical heterocicloalquilo C4-C30 sustituido o no sustituido, un radical heteroarilalquilo C6-C30 sustituido o no sustituido, flúor, un radical fluoroarilo C5-C30 o un radical hidroxilo, y V es de forma independiente un radical orgánico insaturado etilénicamente apto para polimerización por medio de radicales libres.

40

45

Ejemplos representativos de uretanos para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un amina secundaria unida a un grupo carboxilo que también puede estar unido a otro grupo tal como un alquilo. De igual forma, la amina secundaria puede también estar unida a otro grupo tal como un alquilo.

50

Ejemplos representativos de carbonatos para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, carbonato de alquilo, carbonatos de arilo y similares.

55

Ejemplos representativos de carbamatos, para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, carbamatos de alquilo, carbamatos de arilo y similares.

5 Ejemplos representativos de carboxil ureidos, para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, alquil carboxil ureidos, aril carboxil ureidos y similares.

Ejemplos representativos de sulfonilos para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, alquilo sulfonilos, aril sulfonilos y similares.

10 Ejemplos representativos de radicales de alquilo divalentes para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos de carbono e hidrógeno de 1 a 18 átomos de carbono con o sin insaturación, con respecto al resto de la molécula, por ejemplo, metilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, etc. y similares.

15 Ejemplos representativos de radicales divalentes de fluoroalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido anteriormente que presenta uno o más átomos de flúor unidos al átomo de carbono, por ejemplo, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CF_2H$ y similares.

20 Ejemplos representativos de radicales divalentes de éster para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un éster de ácido carboxílico que tiene de uno a 20 átomos de carbono y similares.

25 Ejemplos representativos de radicales divalentes que contiene éter o poliéter para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, éter de alquilo, éter de cicloalquilo, éter de arilo, éter de arilalquilo en el que los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo y arilalquilo son como se ha definido anteriormente, por ejemplo, óxidos de alquileno, poli(óxidos de alquileno) tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno, poli(óxidos de etileno), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de propileno), poli(óxidos de butileno) y mezclas o sus copolímeros, y un grupo éter o poliéter de fórmula general $-R_8OR_9$, en la que R_8 es un enlace, un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo como se ha definido anteriormente y R_9 es un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-CH_2CH_2OC_6H_5$ y $-CH_2CH_2OC_2H_5$ y similares.

30 Ejemplos representativos de radicales divalentes de amida para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un amida de fórmula general $-R_{10}C(O)NR_{11}R_{12}$ en la que R_{10} , R_{11} y R_{12} son de forma independiente hidrocarburos C1-C30, por ejemplo R_{10} puede ser grupos alquileno, grupos arileno, grupos cicloalquileno y R_{11} y R_{12} pueden ser grupos alquilo, grupos arilo, y grupos cicloalquilo como se ha definido anteriormente y similares.

35 Ejemplos representativos de radicales divalentes de amina para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, una amina de fórmula general $-R_{13}NR_{14}R_{15}$ en la que R_{13} es un alquileno C2-C30, arileno, o cicloalquileno y R_{14} y R_{15} son de forma independiente hidrocarburos C1-C30, tal como, por ejemplo, grupos alquilo, grupos arilo o grupos cicloalquilo como se define en el presente documento y similares.

40 Ejemplos representativos de radicales divalentes de ureido para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo ureido que tiene uno o más sustituyentes o ureido sustituido. Preferentemente, el grupo ureido es un grupo ureido que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de sustituyentes incluyen grupos alquilo y grupos arilo. Ejemplos del grupo ureido incluyen 3-metilureido, 3,3-dimetilureido y 3-fenilureido.

45 Ejemplos representativos de radicales divalentes alcoxilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido por medio de un enlace de oxígeno al resto de la molécula, es decir, de fórmula general $-OR_{20}$, en la que R_{20} es un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo o arilalquilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ o $-OC_6H_5$ y similares.

50 Ejemplos representativos de radicales divalentes de cicloalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un sistema de anillo mono o multi-cíclico no aromático sustituido o no sustituido de aproximadamente 3 a 18 átomos de carbono tal como, por ejemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, perhidronaftilo, adamantilo o norbornilo unidos a grupos cíclicos o espirocíclicos, por ejemplo, espiro-(4,4)-no-2-ilo y similares, que contiene de manera opcional uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

55 Ejemplos representativos de radicales divalentes de cicloalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene un anillo cíclico sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 3 a 18 átomos de carbono directamente unidos al grupo alquilo los cuales posteriormente se encuentran unidos a la estructura principal del monómero en cualquier carbono del grupo alquilo lo que da lugar a la creación de una estructura estable tal como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo y similares, en el que el anillo cíclico puede contener de manera opcional uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

65

Ejemplos representativos de radicales divalentes de cicloalqueno para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene un anillo cíclico sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 3 a 18 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono tal como, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y similares, en el que el anillo cíclico puede contener de manera opcional uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

Ejemplos representativos de radicales divalentes arilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical monoaromático o poliaromático sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 5 a 25 átomos de carbono tal como, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, bifenilo y similares, que contiene de manera opcional uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

Ejemplos representativos de radicales divalentes arilalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo arilo sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente, unido directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-CH_2C_6H_5$, $-C_2H_5C_6H_5$ y similar, en el que el grupo arilo puede contener de manera opcional uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

Ejemplos representativos de radicales divalentes de fluoroarilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo arilo como se ha definido anteriormente que presenta uno o más átomos de flúor unidos al grupo arilo.

Ejemplos representativos de radicales divalentes de anillo heterocíclico para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo de 3 a 15 miembros sustituido o no sustituido, que contiene átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos, por ejemplo, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y sus mezclas. Radicales de anillo heterocíclico apropiados para su uso en el presente documento pueden ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistema de anillo condensados, con puente o de tipo espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre del radical de anillo heterocíclico pueden estar oxidados de manera opcional hasta varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno, de manera opcional, puede estar cuaternizado; y el radical de anillo puede estar parcial o totalmente saturado (es decir, heteroaromático o heteroaril aromático). Ejemplos de dichos radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero sin limitarse a, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, bezofurnilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolo, imidazolilo, tetrahydroisouinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxoiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxasolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxasolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromano, isocromano y similares y sus mezclas.

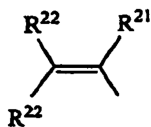
Ejemplos representativos de radicales divalentes de heteroarilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente. El radical de anillo de heteroarilo puede estar unido a la estructura principal de cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da lugar a la creación de una estructura estable.

Ejemplos representativos de radicales divalentes de heteroarilalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo de heteroarilo sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente directamente unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo lo que da lugar a la creación de una estructura estable.

Ejemplos representativos de radicales divalentes de heterociclo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente. El radical de anillo de heterociclo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da lugar a la creación de una estructura estable.

Ejemplos representativos de radicales divalentes de heterocicloalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente. El radical de anillo de heterocicloalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo lo que da lugar a la creación de una estructura estable.

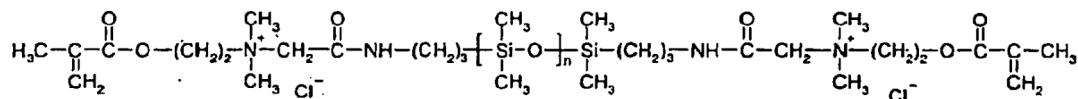
Ejemplos representativos de "radicales orgánicos insaturados etilénicamente aptos para polimerización por radicales libres" incluyen, a modo de ejemplo, radicales que contiene (meta)acrilato, radicales que contienen (met)acrilamida, radicales que contienen carbonato de vinilo, radicales que contienen carbamato de vinilo y similares. En una realización, el radical orgánico insaturado etilénicamente apto para polimerización por radicales libres puede estar representado por medio de la fórmula general:



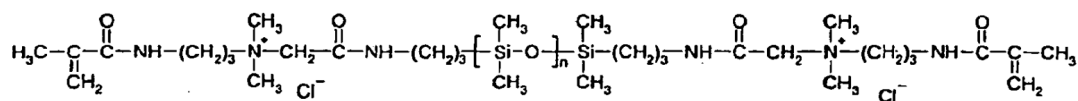
5 en la que R21 es hidrógeno, flúor o metilo; R22 es de manera independiente hidrógeno, flúor un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical -CO-Y-R24 en el que Y es -O-, -S- o -NH- y R24 es un radical alquilenos divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

10 Los sustituyentes en el "alquilo sustituido", "alcoxi sustituido", "cicloalquilo sustituido", cicloalquilalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "arilo sustituido", anillo heterocíclico sustituido", "anillo heteroarilo sustituido", "heteroarilalquilo sustituido", "anillo heterocicloalquilo sustituido", "anillo cíclico sustituido" y "derivado de ácido carboxílico sustituido" pueden ser iguales o diferentes y incluir uno o más sustituyentes tales como hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo(=O), tio(=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, -COOR_x, -C(O)R_x, -C(S)R_x, -C(O)NR_xR_y, -C(O)ONR_xR_y, -NR_xCONR_yR_z, -N(R_x)SOR_y, -N(R_x)SO₂R_y, -(=N-N(R_x)R_y), -NR_xC(O)OR_y, NR_xR_y, -NR_xC(O)R_y, -NR_xC(S)R_y, -NR_xC(S)NR_yR_z, -SONR_xR_y, -SO₂NR_xR_y, -OR_x, -OR_xC(O)NR_yR_z, -OR_xC(O)OR_y, -OC(O)R_x, -OC(O)NR_xR_y, -R_xNR_yC(O)R_z, -R_xOR_y, -R_xC(O)OR_y, -R_xC(O)NR_yR_z, -R_xC(O)R_x, -R_xOC(O)R_y, -SR_x, -SOR_x, -SO₂R_x, -ONO₂, en los que R_x, R_y y R_z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, "anillo heterocicloalquilo sustituido", heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

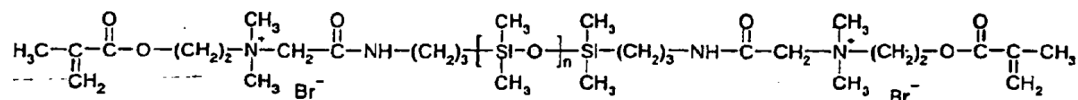
Monómeros preferidos de fórmula (I) se muestran en la fórmula (II) a través de a fórmula (VI) siguiente:



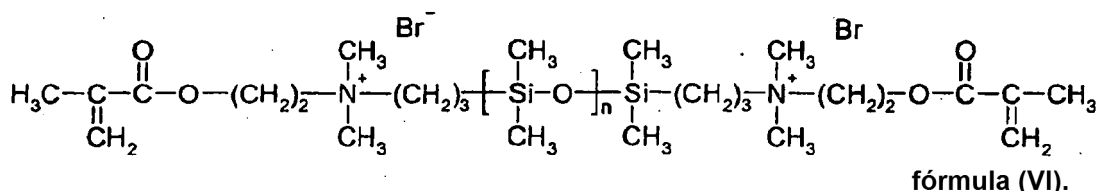
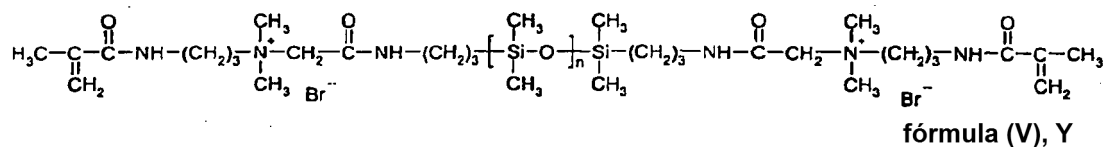
fórmula (II),



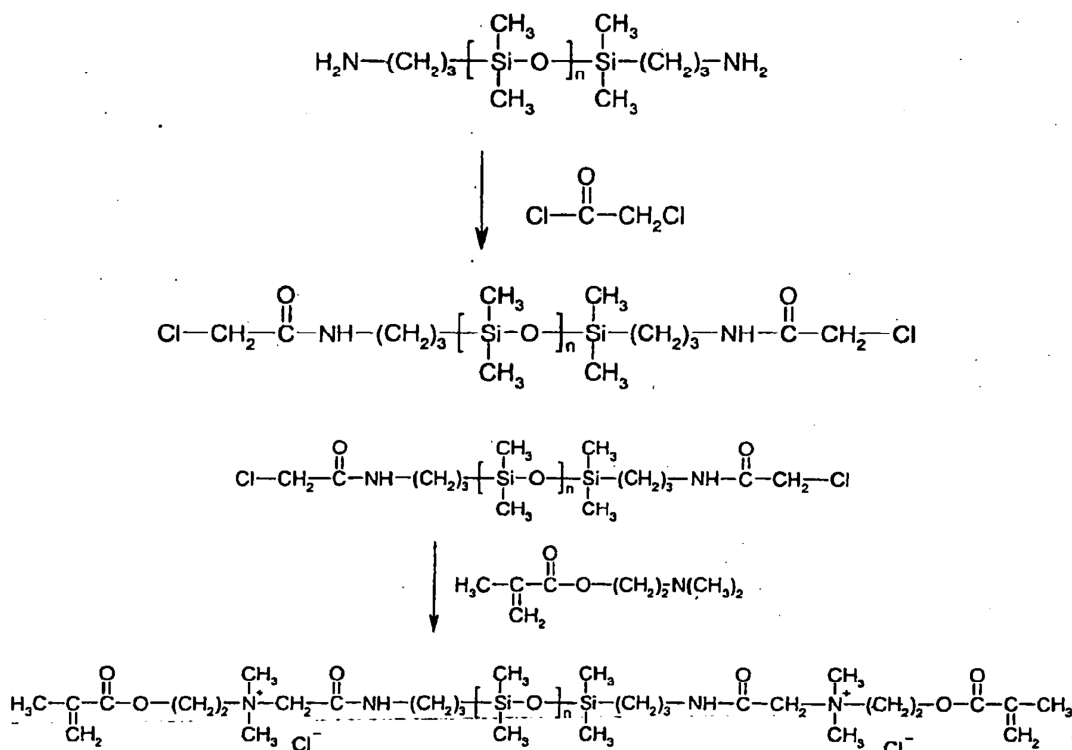
fórmula (III),



fórmula (IV),



Una representación esquemática del método sintético para la preparación de los nuevos monómeros catiónicos que contienen silicio descritos en el presente documento se proporciona a continuación.



5

En un segundo aspecto, la invención incluye artículos formados por una mezcla de monómeros que forman un dispositivo que comprenden los monómeros de fórmula (I). De acuerdo con realizaciones preferidas, el artículo es el producto de polimerización de una mezcla que comprende el monómero catiónico anteriormente mencionado y al menos un segundo monómero. Los artículos preferidos son ópticamente transparentes y útiles como lentes de contacto.

Los artículos útiles preparados con los presentes materiales pueden requerir monómeros hidrófobos que posiblemente contienen silicio. Las composiciones preferidas contienen monómeros tanto hidrófilos como hidrófobos. La invención es aplicable a una amplia variedad de materiales poliméricos, bien rígidos o blandos. Los materiales poliméricos especialmente preferidos son lentes que incluyen lentes de contacto, lentes intraoculares fáquicas o afáquicas e implantes córneos aunque se contempla que todos los materiales poliméricos que incluyen biomateriales se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los hidrogeles que contiene silicio son especialmente preferidos.

20

La presente invención también proporciona dispositivos médicos tales como válvulas para el corazón y películas, dispositivos quirúrgicos, sustitutos para sanguíneos, dispositivos intra-uterinos, membranas, diafragmas, implantes quirúrgicos, vasos sanguíneos, uréteres artificiales, tejidos mamarios artificiales y membranas que se pretende entren en contacto con el fluido corporal fuera del organismo, por ejemplo, membranas para diálisis renales y

máquinas para corazón/pulmón y similares, catéteres, protecciones para la boca, dispositivos de alineamiento dental, dispositivos oftálmicos y especialmente lentes de contacto.

5 Los hidrogeles que contienen silicio se preparan por medio de polimerización de una mezcla que contiene al menos un monómero que contiene silicio y al menos un monómero hidrófilo. El monómero que contiene silicio puede funcionar como agente de reticulación (un agente de reticulación que se define como un monómero que tiene múltiples funcionalidades aptas para polimerización) o se puede emplear un agente de reticulación por separado.

10 Un ejemplo de material lente de contacto que contiene silicio se describe en la patente de EE.UU. N° 4.153.641 (Deichert y col. cedida a Baush & Lomb Incorporated). Las lentes están fabricadas de monómeros de poli(organosiloxano) que está unidas por medio de ω terminal a través de un grupo de hidrocarburo divalente a un grupo insaturado activado polimerizado. Se sometieron a copolimerización varios prepolímeros que contenían silicio hidrófobos tales como 1,3-bis(metacriloxialquilo)-polisiloxanos con monómeros hidrófilos conocidos tales como metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).

15 La patente de EE.UU. N° 5.358.995 (Lai y col.) describe un hidrogel que contiene silicio que está formado por un prepolímero de polisiloxano con terminación de éster acrílico, polimerizado con un monómero de (met)acrilato de polisiloxanilalquilo, y al menos un monómero hidrófilo. Lai y col está cedida a Baush & Lomb Incorporated y toda la descripción se incorpora en el presente documento por referencia. El prepolímero de polisiloxano con terminación de éster acrílico, comúnmente conocido como M_2D_x consiste en dos grupos terminales de éster acrílico y un número "x" de unidades de repetición de dimetilsiloxano. Los monómeros preferidos voluminosos de (met)acrilato de polisiloxanilalquilo son de tipo TRIS (metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano) siendo los monómeros hidrófilos bien acrílicos o bien que contiene vinilo.

25 Otros ejemplos de mezclas monoméricas que contienen silicio que se pueden usar con la presente invención incluyen las siguientes: mezclas monoméricas de carbonato de vinilo y carbamato de vinilo como se describe en la patente de EE.UU. Nos. 5.070.215 y 5.610.252 (Bambury y col.); mezclas monoméricas de fluorosilicio como se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 5.321.108; 5.387.662 y 5.539.016 (Kunzler y col.); mezclas monoméricas de fumarato como se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 5.374.662; 5.420.324 y 5.496.871 (Lai y col.) y
30 mezclas monoméricas de uretano como se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 5.451.651; 5.648.515; 5.639.908 y 5.594.085 (Lai y col.), todas ellas cedidas comúnmente al cesionario del presente documento Baush & Lomb Incorporated, e incorporándose todas las descripciones en el presente documento por referencia.

35 Ejemplos de materiales hidrófobos que no contiene silicio incluyen acrilato de alquilo y metacrilatos.

Los monómeros catiónicos que contiene silicio se pueden copolimerizar con una amplia variedad de monómeros hidrófilos para producir lentes de hidrogel de silicio. Los monómeros hidrófilos apropiados incluyen: ácidos carboxílicos insaturados, tales como ácidos metacrílico y acrílico; alcoholes sustituidos acrílicos, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de 2-hidroxietilo; lactamas de vinilo, tales como N-vinil pirrolidona (NVP) y 1-vinilazonam-2-ona; y acrilamidas, tales como metacrilamida y N,N-dimetilacrilamida (DMA).

40 Otros ejemplos son carbonato de vinilo hidrófilo o monómeros de carbamato de vinilo descritos en la patente de EE.UU. N° 5.070.215 y los monómeros de oxazolona hidrófilos descritos en la patente de EE.UU. N° 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos resultarán evidentes para el experto en la técnica.

45 Los agentes de reticulación hidrófobos incluirían metacrilatos tales como dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) y metacrilato de alilo (AMA). En contraste con las mezclas tradicionales de monómero de hidrogel de silicio, las mezclas monoméricas que contienen monómero de silicio cuaternizado de la presente invención son relativamente solubles en agua. Esta característica proporciona ventajas con respecto a las mezclas monoméricas tradicionales de hidrogel de silicio ya que existe menos riesgo de incompatibilidad de separación de fases que da como resultado lentes turbias y los materiales polimerizables son aptos para extracción con agua. No obstante, cuando se desee, también se pueden usar métodos de extracción convencionales orgánicos. Además, las lentes sometidas a extracción demuestran una buena combinación de permeabilidad frente a oxígeno (Dk) y bajo módulo, propiedades que se sabe son importantes para obtener lentes de contacto deseables. Además, las lentes preparadas con los
50 monómeros de silicio cuaternizados de la presente invención son humectables incluso sin tratamiento superficial, proporcionan la liberación del molde en seco, no requieren disolventes en la mezcla monomérica (aunque se pueden usar disolventes tales como glicerol), el material polimerizado sometido a extracción es no citotóxico y la superficie se muestra como lubricada frente al tacto. En los casos en los que la mezcla monomérica polimerizada que contiene monómeros de silicio cuaternizados de la presente invención no demuestre una resistencia al desgarro deseada, se pueden añadir agentes de endurecimiento tales como TBE (metacrilato de 4-t-butil-2-hidroxiclohexilo) a la mezcla monomérica. Otros agentes fortificantes resultan conocidos para el experto ordinario en la técnica y también se pueden usar cuando sea necesario.

65 Aunque una ventaja de los monómeros catiónicos que contiene silicio del presente documento es que son relativamente solubles en agua y también solubles en sus co-monómeros, se puede incluir un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial. Según se usa en el presente documento, la expresión "diluyente orgánico" engloba

compuestos orgánicos que minimizan la incompatibilidad de los componentes en la mezcla monomérica inicial y son sustancialmente no reactivos con los componentes de la mezcla inicial. De manera adicional, el diluyente orgánico sirve para minimizar la separación de fases de los productos polimerizados producidos por medio de polimerización de la mezcla monomérica. De igual forma, el diluyente orgánico generalmente es relativamente no inflamable.

5 Diluyentes orgánicos contemplados incluyen terc-butanol (TBA); dioles, tales como etilenglicol y polioles, tales como glicerol. Preferentemente, el diluyente orgánico es suficientemente soluble en el disolvente de extracción para facilitar su retirada del artículo curado durante la etapa de extracción. Otros diluyentes orgánicos apropiados resultarán evidentes para la persona experta común en la técnica.

10 El diluyente orgánico se incluye en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto deseado. De manera general, el diluyente se incluye en 5 a 60 % en peso de la mezcla monomérica, prefiriéndose especialmente de 10 a 50 % en peso.

15 De acuerdo con el presente proceso, la mezcla monomérica, que comprende al menos un monómero hidrófilo, al menos un monómero catiónico que contiene silicio y de manera opcional y diluyente orgánico, es conformada y curada por medio de métodos convencionales tales como moldeo o moldeo por centrifugación.

20 La formación de lentes puede ser por medio de polimerización por radicales libres tal como azobisisobutironitrilo (AIBN) y catalizadores de peróxido usando iniciadores y en las condiciones que se explican en la patente de EE.UU. N°. 3.808.179, incorporada en el presente documento por referencia. La foto iniciación de polimerización de la mezcla monomérica, que resulta bien conocida en la técnica, también se puede usar en el proceso de conformación de artículo como se describe en el presente documento. Se pueden añadir los colorantes y similares antes de la polimerización del monómero.

25 Posteriormente, se retira una cantidad suficiente de monómero sin reaccionar y, cuando está presente, de diluyente orgánico del artículo curado para mejorar la bio-compatibilidad del artículo. La liberación de monómeros no polimerizados en el interior del ojo tras la colocación de la lente puede provocar irritación y otros problemas. A diferencia de otras mezclas monoméricas que se deben extraer con disolventes inflamables tales como alcohol isopropílico, debido a las propiedades de los nuevos monómeros de siloxano cuaternizados descritos en el presente documento, se pueden usar disolventes no inflamables que incluyen agua para el proceso de extracción.

30 Una vez que se han formado los bio-materiales a partir de la mezcla monomérica polimerizada que contiene monómeros que contienen silicio catiónico descritos en el presente documento, posteriormente se someten a extracción para prepararlos para el envasado y uso común. La extracción se consigue mediante la exposición de los materiales polimerizados a varios disolventes tales como agua, terc-butanol, etc., durante períodos de tiempo variables. Por ejemplo, un proceso de extracción consiste en sumergir los materiales polimerizados en agua durante aproximadamente tres minutos, retirar el agua y posteriormente sumergir los materiales polimerizados en otra alícuota de agua durante aproximadamente tres minutos, retirar esta alícuota de agua y posteriormente someter a tratamiento en autoclave el material polimerizado en agua o una disolución tampón.

35 Después de la extracción de los monómeros sin reaccionar y cualquier diluyente orgánico, de manera opcional, se somete a mecanizado el artículo conformado, por ejemplo una lente de RGP, por medio de diferentes procesos conocidos en la técnica. La etapa de mecanizado incluye el corte con torno de la superficie de la lente, corto con torno del borde de la lente, pulido del borde de la lente o pulido del borde de la lente o de la superficie. El presente proceso resulta particularmente ventajoso para procesos en los cuales la lente se corta con torno, ya que el mecanizado de la superficie de la lente resulta especialmente difícil cuando la superficie de la lente es adherente o gomosa.

40 De manera general, dichos procesos de mecanizado se llevan a cabo antes de que el artículo sea liberado de la parte del molde. Tras la operación de maquinizado, se puede liberar la lente de la parte del molde y se puede hidratar. De manera alternativa, se puede mecanizar el artículo tras la retirada de la parte del molde y posteriormente se puede hidratar.

55 Ejemplos

Se obtuvieron todos los disolventes y reactivos a partir de Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI y se usaron tal como se recibieron con la excepción de poli(dimetilsiloxano) con terminación de aminopropilo, 900-1000 y 3000 g/mol, obtenido en Gelest, Inc., Morrisville, PA y metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano, obtenido en Silar Laboratories, Scotia, NY, que se usaron ambos sin purificación adicional. Los monómeros de metacrilato de 2-(hidroxietilo) y 1-vinil-2-pirrolidona se purificaron usando técnicas estándar.

Mediciones analíticas

65 *RMN*: Se llevó a cabo la caracterización por Resonancia Magnética Nuclear ^1H usando un espectrómetro Varian de 400 Hz por medio del uso de técnicas estándar. Se disolvieron las muestras en cloroformo-d (99,8 % en átomo de

D), a menos que se especifique lo contrario. Se determinaron los cambios químicos asignando el pico de cloroformo residual a 7,25 ppm. Se determinaron las áreas de pico y las proporciones de protón por medio de integración de los picos separados de la línea base. Se presentaron los patrones de desdoblamiento (s= singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = amplio) y las constantes de acoplamiento (J/Hz) cuando estuvieron presentes y fueron claramente distinguibles.

SEC: los análisis de Cromatografía de Exclusión por Tamaño (SEC) se llevaron a cabo mediante inyección de 100 μ l de muestra disuelta en tetrahidrofurano (THF) (5-20 mg/ml) en una columna de Lecho Mixto E de Gel PL de Polymer Labs (x2) a 35 °C usando una bomba de HPLC 515 de Waters y un caudal de fase móvil de THF de calidad de HPLC de 1,0 ml/min, y se detectó mediante un Refractómetro-Diferencial Waters 410 a 35 °C. Se determinaron los valores de M_n , M_w y polidispersidad (PD) mediante comparación con estándares estrechos de poliestireno de Polymer Lab.

ESI-TOF MS: El análisis de MS de tiempo de vuelo (TOF) con electropulverización (ESI) se llevó a cabo en un instrumento de Applied Biosystems Mariner. El instrumento operó en modo de ionización positiva. El instrumento se calibró por masas con una disolución estándar que contenía lisina, angiotensinógeno, bradiquinina (fragmento 1-5) y des-pro bradiquinina. La presente mezcla proporciona una calibración de siete puntos de 147 a 921 m/z. Se optimizaron los voltajes aplicados a partir de la señal obtenida a partir de la misma solución estándar.

Se prepararon las disoluciones de reserva de las muestras de polímero como 1 mg/ml en tetrahidrofurano (THF). A partir de las presentes disoluciones de reserva, se prepararon las muestras para análisis de ESI-TOF MS en forma de disoluciones 30 μ M en isopropanol (IPA) con la adición de 2 % en volumen de NaCl saturado en IPA. Se sometieron las muestras a infusión de forma inmediata en el interior del instrumento ESI-TOF MS a una velocidad de 35 μ l/min.

Propiedades mecánicas y permeabilidad frente a oxígeno: se llevaron a cabo los ensayos de módulo y estiramiento de acuerdo con ASTM D-1708a, empleando un instrumento Instron (Modelo 4502) en el cual se sumergió la muestra de película de hidrogel en una disolución salina tamponada de borato; un tamaño apropiado de la muestra de película es una longitud de calibre de 22 mm y una anchura de 4,75 mm, presentando la muestra además extremos con forma de hueso de perro para acomodar la sujeción de la muestra con las pinzas del instrumento Instron, y un espesor de 200+50 micrómetros.

Se determinó la permeabilidad frente a oxígeno (también denominada Dk) por medio del siguiente procedimiento. Se pueden usar otros métodos y/o instrumentos con tal de que los valores de permeabilidad frente a oxígeno obtenidos a partir de los mismos sean equivalentes a los del método descrito. La permeabilidad frente a oxígeno de los hidrogeles de silicona se mide por medio del método polarográfico (ANSI Z80.20-1998) usando un instrumento permeómetro Modelo 201 T 02 (Createch, Albany, California, EE.UU.) que presenta una sonda que contiene un cátodo de oro central y circular en su extremo y un ánodo de plata aislado del cátodo. Las mediciones únicamente se toman en las muestras de película de hidrogel, de silicona, lisas, carentes de orificios y pre-inspeccionadas de tres espesores centrales diferentes que varían de 150 a 600 micrómetros. Las mediciones de espesor central de las muestras de película se pueden llevar a cabo usando un medidor de espesor electrónico ET-1 Rehder. De manera general, las muestras de película presentan una forma de disco circular. Las mediciones se toman con la muestra y la sonda sumergidas en un baño que contiene una disolución salina tamponada con fosfato en circulación (PBS) equilibrada a 35 °C \pm 0,2°. Antes de la inmersión de la sonda y la muestra de película en el baño de PBS, se coloca la muestra de película y se centra sobre el cátodo pre-humedecido con PBS equilibrado, garantizando que no existen burbujas de aire o que existe un exceso de PBS entre el cátodo y la muestra de película, y posteriormente se fija la muestra de película a la sonda con un tapa de montaje, estando únicamente la parte del cátodo de la sonda en contacto con la muestra de película. Para las películas de hidrogel de silicona, con frecuencia, resulta útil emplear una membrana de polímero de Teflon, por ejemplo, que presenta una forma de disco circular, entre el cátodo de sonda y la muestra de película. En dichos casos, en primer lugar se coloca la membrana de Teflon sobre el cátodo pre-humedecido, y posteriormente se coloca la muestra de película sobre la membrana de Teflon, garantizando que no se forman burbujas de aire o que exista un exceso de PBS entre la membrana de Teflon o la muestra de película. Una vez que se han recogido las mediciones, únicamente los datos con valor de coeficiente de correlación (R2) de 0,97 o más elevado se deben introducir en el cálculo del valor de Dk. Se obtienen al menos dos mediciones de Dk por espesor, que satisfacen el valor de R2. Mediante el uso de análisis de regresión conocidos, se calcular la permeabilidad frente a oxígeno (Dk) a partir de las muestras de película que presentan al menos tres espesores diferentes. En primer lugar, se sumergen cualesquiera muestras de película hidratadas con disoluciones diferentes de PBS en agua purificada y se permite el equilibrio durante al menos 12 horas, y posteriormente se sumergen en PHB y se permite el equilibrio durante al menos 12 horas. Los instrumentos de limpias de forma regular y se calibran de forma regular usando estándares de RGP. Los límites superior e inferior se establecen mediante el cálculo de $a \pm 8,8$ % de los valores de almacenamiento establecidos por William J. Benjamin y col., The Oxygen Permeability of Reference Materials, *Optom Vis Sci* 7 (12s): 95 (1997), cuya descripción se incorpora en su totalidad en el presente documento:

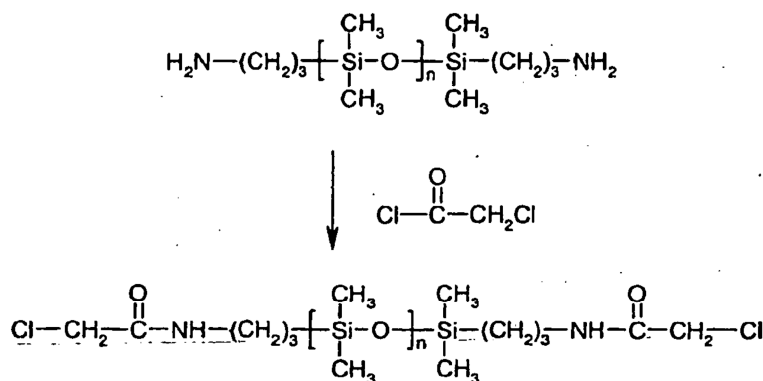
Nombre del material	Valores de almacenamiento	Límite inferior	Límite superior
Fluoroperm 300	26,2	24	29
Menicon EX	62,4	56	66
Quantum II	92,9	85	101

Abreviaturas

NVP	1-vinil-2-pirrolidona
TRIS	metacriloxipropiltris(trimetoxisiloxi)silano
HEMA	metacrilato de 2-hidroxietilo
v-64	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
PG	1,3-propanodiol
EDDMA	dimetacrilato de etilenglicol
SA	metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etilo
IMVT	1,4-bis[4-(2-metacriloxietil)fenilamino]antraquinona

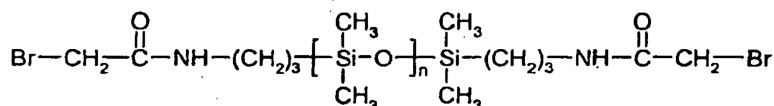
5 A menos que se afirme específicamente lo contrario o quede calor mediante su uso, debería considerarse que todos los números usados en los ejemplos se modifican por el término "aproximadamente" y están en porcentaje en peso.

10 **Ejemplo 1. Síntesis de poli(dimetilsiloxano) con terminación de 3-(cloroacetilamido)propilo.** Se añadió una disolución de cloruro de cloroacetilo (8 ml, 0,1 mol) en diclorometano (50 ml) gota a gota a un mezcla bifásica agitada intensamente de una disolución de poli(dimetilsiloxano) con terminación de 3-aminopropilo (97,7 g, 3000 g/mol) obtenida en Gelest, Inc., Morrisville, PA en diclorometano (350 ml) y NaOH_(ac) (0,75 M, 150 ml) a 0 °C. Tras 1 hora a temperatura ambiente, se separó la fase orgánica y se agitó durante 5 horas sobre gel de sílice (25 g) y Na₂SO₄ (25 g) y se filtró. Se retiraron los disolventes a presión reducida para permitir la obtención del producto en forma de líquido incoloro (85 g, 83 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,64 (a, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,29 (q, J= 7 Hz, 4 H), 1,60-152 (m, 4H), 0,56-0,52 (m, 4 H), 0,06 (s, aproximadamente 264 H); GPC: Mw 3075 g/mol, PD 1,80. El espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros cargados de forma sencilla que presentaban masa unitaria de repetición de 74 Da. Esto se corresponde con la química de unidad de repetición de dimetil siloxano marcado(C₂H₆SiO). La masa nominal del grupo terminal marcado para la presente muestra es de 326 Da (C₁₂H₂₄N₂O₂SiCl₂) y el agente de carga de sodio requerido presenta una masa de 23 Da (Na). Los picos de masa de la distribución para la presente mezcla corresponden a una secuencia de masa nominal de (74 x n + 326 + 23) en la que n es el número de unidades de repetición. Existe un ajuste bueno entre los patrones de distribución isotópica experimental y teórico para los oligómeros evaluados.

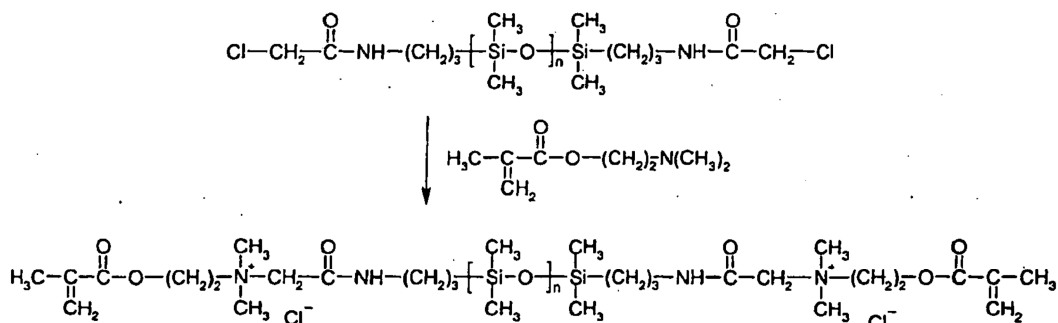


25 **Ejemplo 2. Síntesis de poli(dimetilsiloxano) con terminación de 3-(bromoacetilamido)propilo.** Se hizo reaccionar un poli(dimetilsiloxano) con terminación de aminopropilo (50,2 g, 3000 g/mol) con cloruro de bromoacetilo sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 1 para permitir la obtención del producto en forma de un aceite incoloro viscoso (40 g, 74 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,55 (a, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,27 (q, J= 7 Hz, 4 H), 1,60-152 (m, 4H), 0,54 (t, J = 7 Hz, 4 H), 0,06 (s, aproximadamente 348 H). GPC: Mw 5762 g/mol, PD 1,77. El espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros cargados de

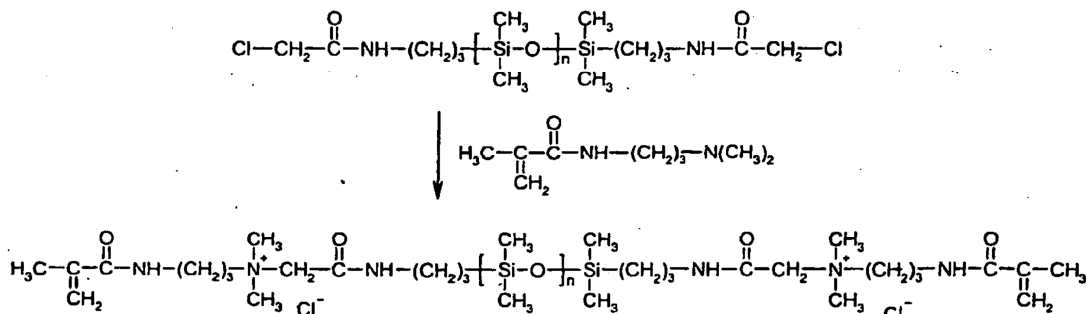
forma sencilla que presentaban masa unitaria de repetición de 74 Da. Esto se corresponde con la química de unidad de repetición de dimetil siloxano marcado (C_2H_6SiO). La masa nominal del grupo terminal marcado para la presente muestra es de 414 Da ($C_{12}H_{24}N_2O_2SiBr_2$) y el agente de carga de sodio requerido presenta una masa de 23 Da (Na). Los picos de masa de la distribución para la presente mezcla corresponden a una secuencia de masa nominal de $(74 \times n + 414 + 23)$ en la que n es el número de unidades de repetición. Existe un ajuste bueno entre los patrones de distribución isotópica experimental y teórico para los oligómeros evaluados.



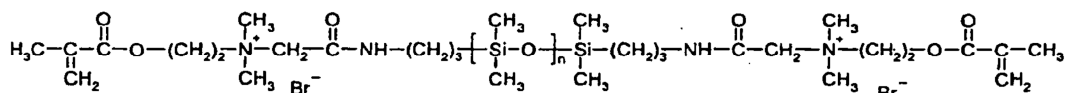
Ejemplo 3. Síntesis de poli(dimetilsiloxano) con terminación de cloruro de metacrilato catiónico. Se añadió metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (3,40 ml, 20,1 mmol) a una solución de poli(dimetilsiloxano) con protección terminal de 3-(cloroacetilamido)propilo (19,96 g) del ejemplo 1 en acetato de etilo (25 ml) y se calentó la mezcla durante 39 horas a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno en la oscuridad. Se separó el disolvente de la disolución resultante y/o el reactivo a presión reducida permitiendo la obtención del producto (23,1 g) que contenía una cantidad residual de metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (< 10 % peso/peso) que se cuantificó de forma sencilla por medio de análisis de RMH 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,23 (a, 2H), 6,07 (a, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,65-4,63 (m, 4H), 4,18 (a, 4H), 3,47 (s, 12 H), 3,19-3,13 (m, 4H), 1,88 (2, 6H), 1,53-3,49 (m, 4H), 0,51-0,47 (m, 4H), 0,01 (s, aproximadamente 327 H). El espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros cargados de forma doble que presentaban masa unitaria de repetición de 37 Da. Cuando se desenrolla, esto corresponde a una masa de unidad de repetición de 74 Da ($37 \text{ Da} \times 2$). Esto se corresponde con la química de unidad de repetición de dimetil siloxano marcado (C_2H_6SiO). La masa nominal del grupo terminal marcado para la presente muestra es de 570 Da ($C_{28}H_{54}N_4O_6Si$). La química del grupo terminal contiene dos átomos de nitrógeno cuaternario y de este modo no se requiere agente de carga adicional. Los dos átomos de nitrógeno cuaternario (N^+) también explican la presencia de los picos de masa con carga doble. Los picos de masa de la distribución para la presente mezcla corresponden a una secuencia de masa nominal de $((74/2) \times n + 570)$ en la que n es el número de unidades de repetición. Existe un ajuste bueno entre los patrones de distribución isotópica experimental y teórico para los oligómeros evaluados.



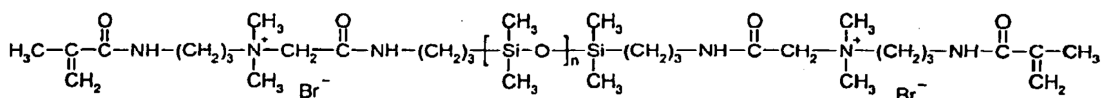
Ejemplo 4. Síntesis de poli(dimetilsiloxano) con terminación de cloruro de metacrilamida catiónico. Se hizo reaccionar poli(dimetilsiloxano) con protección terminal de 3-(cloroacetilamido)propilo del ejemplo 1 (36,9 g) con N-[3-(dimetilamino)propil]metacrilamida (4,90 ml, 27,0 mmol) de una forma sustancialmente igual a la que se describe en el ejemplo 3 para permitir la obtención de poli(dimetilsiloxano) con terminación de cloruro de metacrilamida catiónico (41,5 g) con una cantidad residual de N-[3-(dimetilamino)propil]metacrilamida (< 10 % en peso) que se cuantifica de forma sencilla por medio de análisis de RMN 1H : RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,19 (a, 2H), 7,68 (a, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,33 (a, 2H), 4,45 (2, 4H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,44-3,40 (m, 4H), 3,33 (s, 12 H), 3,21-3,16 (m, 4H), 2,21-2,17 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 4H), 0,54-0,49 (m, 4H), 0,04 (s, aproximadamente 312 H). El espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros con carga doble que presentaba un masa de unidad de repetición de 37 Da. Cuando se desenrolla esto corresponde a una masa de unidad de repetición de 74 Da ($37 \text{ Da} \times 2$). Esto corresponde a una química de unidad de repetición de dimetil siloxano (C_2H_6SiO) marcado. La masa nominal del grupo terminal marcado para el presente ejemplo es de 596 Da ($C_{30}H_{60}N_6O_4Si$). La química del grupo terminal contiene dos átomos de nitrógeno cuaternarios y de este modo no se requiere agente de carga adicional. Los dos átomos de nitrógeno cuaternarios (N^+) también explican la presencia de los picos de masa cargada de forma doble. Los picos de masa de la distribución en el presente ejemplo corresponden con una secuencia de masa nominal de $((74/2) \times n + 596)$ en la que n es el número de unidades de repetición. Existe un buen ajuste entre los patrones de distribución isotópica experimental y teórica de los oligómeros evaluados.



5 **Ejemplo 5. Síntesis de poli(dimetilsiloxano) con terminación de bromuro de metacrilato catiónico.** Se hizo reaccionar poli(dimetilsiloxano) con protección terminal de 3-(bromoacetilamido)propilo del ejemplo 2 (15,0 g) de una forma sustancialmente igual a la que se describe en el ejemplo 3 para permitir la obtención de poli(dimetilsiloxano) con terminación de bromuro de metacrilato catiónico (17,8 g) en forma de líquido altamente viscoso. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,79 (a, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,76 (s, 4H), 4,66 (a, 4H), 4,20 (a, 4H), 3,49 (s, 12H), 3,21 (t, J = 7 Hz, 4H), 1,93 (s, 6H), 1,59-1,51 (m, 4H), 0,55-0,51 (m, 4H), 0,04 (s, aproximadamente 400 H). El espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros con carga doble que presentaba una masa de unidad de repetición de 37 Da. Cuando se desarrolla esto corresponde a una masa de unidad de repetición de 74 Da (37 Da x 2). Esto corresponde a una química de unidad de repetición de dimetil siloxano (C₂H₆SiO) marcado. La masa nominal del grupo terminal marcado para el presente ejemplo es de 570 Da (C₂₈H₅₄N₄O₆Si). La química del grupo terminal contiene dos átomos de nitrógeno cuaternarios y de este modo no se requiere agente de carga adicional. Los dos átomos de nitrógeno cuaternarios (N⁺) también explican la presencia de los picos de masa cargada de forma doble. Los picos de masa de la distribución para el presente ejemplo corresponden con una secuencia de masa nominal de ((74/2) x n + 570) en la que n es el número de unidades de repetición. Existe un buen ajuste entre los patrones de distribución isotópica experimental y teórica de los oligómeros evaluados.



20 **Ejemplo 6. Síntesis de poli(dimetilsiloxano) con terminación de bromuro de metacrilamida catiónico.** Se hizo reaccionar poli(dimetilsiloxano) con protección terminal de 3-(bromoacetilamido)propilo del ejemplo 2 (15,0 g) de una forma sustancialmente igual a la que se describe en el ejemplo 3 para permitir la obtención de poli(dimetilsiloxano) con terminación de bromuro de metacrilamida catiónico (17,8 g) en forma de líquido altamente viscoso (16,7 g). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,76 (a, 2H), 7,44 (a, 2H), 5,87 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,47 (s, 4H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,43-3,40 (s, 4H), 3,35 (s, 12 H), 3,22-3,17 (m, 4H), 3,24-3,00 (m, 4H), 1,96 (s, 6H), 1,58-1,50 (m, 4H), 0,54-0,50 (m, 4H), 0,04 (s, aproximadamente 387 H). El espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros con carga doble que presentaba una masa de unidad de repetición de 37 Da. Cuando se desarrolla esto corresponde a una masa de unidad de repetición de 74 Da (37 Da x 2). Esto corresponde a una química de unidad de repetición de dimetil siloxano (C₂H₆SiO) marcado. La masa nominal del grupo terminal marcado para el presente ejemplo es de 596 Da (C₃₀H₆₀N₆O₄Si). La química del grupo terminal contiene dos átomos de nitrógeno cuaternarios y de este modo no se requiere agente de carga adicional. Los dos átomos de nitrógeno cuaternarios (N⁺) también explican la presencia de los picos de masa cargada de forma doble. Los picos de masa de la distribución para el presente ejemplo corresponden con una secuencia de masa nominal de ((74/2) x n + 596) en la que n es el número de unidades de repetición. Existe un buen ajuste entre los patrones de distribución isotópica experimental y teórica de los oligómeros evaluados.



40 **Ejemplo 7. Síntesis de poli(dimetilsiloxano) con terminación de cloruro de metacrilato catiónico.** Se hizo reaccionar poli(dimetilsiloxano) con terminación de 3-aminopropilo (g, 900-1000 g/mol) en dos etapas de una forma sustancialmente igual a la descrita en los ejemplos 1 y 3 para permitir la obtención de poli(dimetilsiloxano) con terminación de cloruro de metacrilato catiónico en forma de fluido altamente viscoso: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,26 (a, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,66 (a, 4H), 4,14 (a, 4H), 3,47 (s, 12H), 3,22 (a, 4H), 2,06 (a, 4H), 1,93 (s, 6H), 1,59-1,52 (m, 4H), 0,56-0,52 (m, 4H), 0,05 (s, aproximadamente 192 H).

Ejemplos 8-12. Polimerización, procesado y propiedades de las películas que contienen prepolímeros de siloxano catiónico. Se sujetaron con abrazaderas disoluciones monoméricas líquidas que contenían prepolímeros de poli(dimetilsiloxano) con protección terminal catiónicos de los ejemplos anteriores, junto con otros aditivos comunes a materiales oftálmicos (diluyente, iniciador, etc.) entre placas de vidrio silanizado a varios espesores y se polimerizaron usando descomposición térmica del aditivo generador de radicales libres mediante calentamiento durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Cada una de las formulaciones listada en la Tabla 1 permitió la obtención de una película insoluble transparente y no adherente.

Tabla 1. Formulaciones que contienen poli(dimetilsiloxano) catiónico con protección terminal

Ejemplo	3	4	5	6	7	NVP	HEMA	TRIS	PG	EGDMA	v-64
8	19,2					34,4		48,9			0,5
9	14,2					37,8	18,9	23,6	5,0		0,5
10		14,2				37,9	19,0	23,7	4,7		0,5
11			17,3			39,4	16,8	27,9	3,6	0,2	0,5
12				25,8		24,3	24,9	24,2		0,2	0,5
13	7,0				7,0	36,9	19,4	23,1	4,9		0,5

Se retiraron las películas de las placas de vidrio y se hidrataron/extrajeron con H₂O desionizada durante un mínimo de 4 horas, se transfirieron a H₂O desionizada nueva y se sometieron a tratamiento en autoclave durante 30 min a 121 °C. Posteriormente se analizaron las películas frías en cuanto a las propiedades de interés en materiales oftálmicos como se describe en la Tabla 2. Se llevaron a cabo los ensayos mecánicos en disolución salina tamponada de borato de acuerdo con ASTM D-1708a, como se ha comentado anteriormente. Se midieron las permeabilidades frente a oxígeno, se presentaron en unidades de Dk (o barrera) en disolución salina tamponada de fosfato a 35 °C, usando películas aceptables con tres espesores diferentes, como se ha comentado anteriormente.

Tabla 2. Propiedades de las películas procesadas que contienen poli(dimetilsiloxano) catiónico con protección terminal

Ejemplo	Contenido de agua (% en peso/peso)	Dk (barreras)	Módulo (g/mm ²)*	Desgarro (g/mm)*
8	36,5	117	210(21)	16(2)
9	52,1	60	75(3)	7,0(5)
10	51,4	62	101(14)	5(1)
11	41,5	74	123(13)	9(1)
12	31,9	89	180(12)	8,0(4)
13	49,4	53	111(4)	4,0(3)

* el número entre paréntesis indica la desviación estándar del dígito(s) final(es)

Ejemplo 14. Polimerización y procesado de lentes oftálmicas que contiene poli(dimetilsiloxano) catiónico con protección terminal. Se sellaron alícuotas de 40 ul de una mezcla monomérica líquida soluble que contiene 13,9 partes en peso del producto del ejemplo 3, 23,3 partes de TRIS, 41,8 partes de NVP, 13,9 partes de HEMA, 5 partes de PG, 0,5 partes de v-64, 1,5 partes de SA, y 60 ppm de IMVT entre lentes de contacto de poli(propileno) anterior y posterior bajo atmósfera de nitrógeno inerte, se transfirieron a un horno y se calentaron bajo atmósfera de nitrógeno inerte durante 2 h a 100 °C. Se separaron pares de moldes fríos y se liberaron las lentes secas del molde, se hidrataron/sometieron a extracción dos veces en H₂O desionizada durante un mínimo de 3 min, se transfirieron y se sellaron en un vial de autoclave que contenía una disolución salina tamponada y se sometieron a tratamiento en autoclave 30 min a 121 °C, permitiendo la obtención de lentes oftálmicas, con tinte azul y ópticamente transparentes con un índice de refracción de 1,4055 +/- 0,0005.

Ejemplo 15. Preparación de R-1778

Visión de conjunto

Materiales

Se adquirieron los reactivos de bromuro de alilo, metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (98 %; IMPORTANTE; Estabilizado por medio de 2000 ppm de MEHQ), complejo de platino-1,3-divinil-1,1,1,3,3,-tetrametildisiloxano de 10 % en xilenos, cloroformo-d (99,8 % en átomos de D), n-pentano (calidad de HPLC), acetato de etilo anhidro (99,8 %), tetrahidrofurano anhidro, 1,4-dioxano anhidro, gel de sílice 60 (ASTM de tamaño de malla 70-230) en Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI y se usaron sin posterior purificación. Se adquirió el reactivo de poli(dimetilsiloxano) con terminación de hidruro (peso molecular medio 1000-1100 g/mol) en Gelest, Inc., Morrisville, PA.

Métodos analíticos

RMN: Se llevó a cabo la caracterización RMN-¹H usando un espectrómetro Varian de 400 MHz usando técnicas estándar en la técnica. Se disolvieron las muestras en cloroformo-d (99,8 % en átomos de D), a menos que se afirme

lo contrario. Se determinaron los cambios químicos por medio de asignación del pico de cloroformo residual a 7,25 ppm. Se determinaron las áreas de picos y las proporciones de protón mediante la integración de los picos separados de la línea base. Se presentaron los patrones de desdoblamiento (s= singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = amplio) y las constantes de acoplamiento (J/Hz) cuando estuvieron presentes y fueron claramente distinguibles.

SEC: los análisis de Cromatografía de Exclusión por Tamaño (SEC) se llevaron a cabo mediante inyección de 100 µl de muestra disuelta en tetrahidrofurano (THF) (5-20 mg/ml) en una columna de Lecho Mixto E de Gel PL de Polymer Labs (x2) a 35 °C usando una bomba de HPLC 515 de Waters y un caudal de fase móvil de THF de calidad de HPLC de 1,0 ml/min, y se detectó mediante un Refractómetro-Diferencial Waters 410 a 35 °C. Se determinaron los valores de M_n , M_w y polidispersidad (PD) mediante comparación con estándares estrechos de poliestireno de Polymer Lab.

Preparación

Etapas 1: Hidrosilación. Se añadió complejo de platino-1,3-divinil-1,1,3,3,-tetrametildisiloxano de 10 % en xilenos (0,7 ml) a una disolución de poli(dimetilsiloxano) con terminación de hidruro (99,3 g, 1000-1100 Mn) y bromuro de alilo (25 ml, 287 mmol, 3,0 eq.) en tetrahidrofurano/1,4-dioxano (2:1 v/v, 570 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un aparato de agitación, condensador de agua y purga de nitrógeno y se calentó la disolución durante 4 h a 60 °C. Se concentró la disolución fría a presión reducida, se re-disolvió en pentano (250 ml), se hizo pasar a través de una columna cromatográfica rellena con gel de sílice (200 g), para los detalles véase sección de materiales y pentano, y se lavó con 300 ml adicionales de pentano. Se concentró la disolución incolora a presión reducida (aproximadamente 25 Torr), posteriormente se sometió a extracción a vacío (aproximadamente 1 Torr) hasta peso constante para permitir la obtención de 112,12 g (90,1 % de rendimiento) de producto líquido transparente (1316 g/mol).

Etapas 2. Cuaternización. El producto líquido incoloro de la etapa 1 (112,12 g) se disolvió a continuación en acetato de etilo (150 ml, 1,3 ml/g) y se trató con metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (116 ml, 680 mmol, aproximadamente 8 eq.) en un matraz de fondo redondo equipado con barra de agitación magnética y se selló con purga de nitrógeno Torr una media hora. La reacción permaneció bajo presión de nitrógeno positiva tras la retirada de la purga de nitrógeno de manera que el recipiente aguante la presión suave del espacio de cabecera durante el posterior calentamiento. A continuación, se calentó la reacción durante 100 h a 60 °C y en oscuridad. (NOTA: Debido a la presencia de un resto polimerizable, la reacción se debe controlar con precaución y vigilar para evitar la formación de gel, por ejemplo, usando un matraz de fondo redondo equipado con camisa, un baño de aceite, etc.). Posteriormente, se concentró a vacío la disolución fría a presión reducida (aproximadamente 25 Torr y 40 °C). Se sometió a extracción de alto vacío (< 1 Torr) y 60 °C la mezcla del producto resultante, que variaba desde un líquido viscoso hasta un sólido parcial y desde transparente hasta ámbar en cuanto a color, para retirar el acetato de etilo residual y N,N-dimetilamino(metacrilato de etilo). El líquido caliente comienza a solidificar para dar lugar a un sólido amorfo durante la extracción, lo que requiere agitación/raspado/trituración frecuente de la mezcla de producto, especialmente hacia el final de la extracción. La extracción es completa cuando el producto se solidifica por completo mediante observación visual y no se recoge más monómero residual. Posteriormente, se almacena el producto sólido céreo resultante, que varía desde incoloro hasta ámbar claro en cuanto a color, en viales ámbar a baja temperatura.

Datos analíticos

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,19 (s, 0,01 H), 5,66 (s, 0,01), 4,64 (a, 0,02 H), 1,76 (a, 0,02 H), 3,70-3,64 (m, 0,04 H), 3,50 (0,06, H), 1,94-1,83 (m, 0,05 H), 1,63-1,55 (m, 0,02 H), 0,05 (s, 0,78 H). Se estiman la longitud de cadena PDMS (x), el peso molecular, el porcentaje de conversión y el monómero/disolvente residual usando las integraciones de los picos de producto a δ 5,66 (H de vinilo de protección de producto, **V**), 5,55 (H de vinilo de N,N-dimetilamino(metacrilato de etilo) residual), 1,59 (CH₂ de la protección terminal de alquil PDMS, **A**) y 0,05 ppm (-CH₃ de la estructura de PDMS, **P**) usando los siguientes cálculos:

$$\text{Longitud de cadena (n)} = (\text{P} \times 2) / (\text{A} \times 3)$$

$$\text{Peso molecular (g/mol)} = n \times 74 + 558$$

$$\text{Conversión (\%)} = [(\text{V} \times 2) / (\text{A})] \times 100$$

$$\text{Fracción molar de DMAEMA residual (d)} = (\text{D}) / [(\text{V}/2) + (\text{D})]$$

$$\text{DMAEMA residual (\% peso/peso)} = [(d \times 157) / (d \times 157) + [(1-d) \times MW]] \times 100$$

ESI-TOF MS: El espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros con carga doble que presentaban una masa unitaria de repetición de 37 Da. Cuando se desenrolla, esto corresponde con una masa de unidad de repetición de 74 Da (37 Da x 2). Esto corresponde a la química de unidad de repetición

de dimetil siloxano marcado (C_2H_6SiO). La química de grupo terminal contiene dos átomos de nitrógeno cuaternarios y de este modo no se requiere un agente de carga adicional. Los dos átomos de nitrógeno cuaternario (N^+) también explican la presencia de los picos de masa doblemente cargados.

5 Ejemplo 16. Preparación de RD-1799

Visión de conjunto

Materiales

10 Se adquirieron los reactivos de cloruro de cloroacetilo (98 %), metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (98 %; IMPORTANTE: estabilizado por medio de MEHQ de 2000 ppm), cloroformo-d (99,8 % en átomos de D), n-pentano (calidad de HPLC), acetato de etilo anhidro (99,8 %), hidróxido de sodio, gel de sílice 60 (ASTM tamaño de malla e 70-230) en Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI, y se usaron sin purificación posterior. El reactivo poli(dimetilsiloxano) con
15 terminación de aminopropilo (peso molecular medio de 2500 g/mol) se adquirió en Gelest, Inc., Morrisville, PA.

Métodos analíticos

20 **ESI-TOF MS:** El análisis de MS de tiempo de vuelo (TOF) con electropulverización (ESI) se llevó a cabo en un instrumento de Applied Biosystems Mariner. El instrumento operó en modo de ionización positiva. El instrumento se calibró por masas con una disolución estándar que contenía lisina, angiotensinógeno, bradiquinina (fragmento 1-5) y des-pro bradiquinina. La presente mezcla proporciona un calibración de siete puntos de 147 a 921 m/z. Se optimizaron los voltajes aplicados a partir de la señal obtenida a partir de la misma solución estándar. Para las mediciones exactas de masa, se añadió poli(etilenglicol) (PEG), que tenía un valor de Mn nominal de 400 Da, a la
25 muestra de interés y se usó como estándar interno de masa. Se usaron dos oligómeros que actuaron como soporte de la masa de muestra de interés para calibrar la escala de masas. Se prepararon las muestra en forma de disoluciones 30 μ M en isopropanol (IPA) con la adición de 2 % en volumen de NaCl saturado en IPA. Se sometieron las muestras a infusión de forma inmediata en el interior del instrumento ESI-TOF MS a una velocidad de 35 μ l/min. Se logró un poder de resolución suficiente (6000 RP m/ Δ m FWHM) en el análisis para obtener la masa
30 monoisotópica para cada muestra. En cada análisis se comparó la masa monoisotópica experimental con la masa monoisotópica teórica tal y como se determinó por medio de las composiciones elementales. En cada análisis, la comparación de la masa monoisotópica fue menor que un error de 10 ppm. Debe notarse que las muestras no cargadas presentan un átomo de sodio (Na) incluido en su composición elemental. Este átomo de Na tiene lugar como agente de carga necesario añadido en el procedimiento de preparación de muestra. Algunas muestras no
35 requieren una agente de carga añadido ya que contienen una carga del nitrógeno cuaternario inherente a su respectiva estructura.

40 **RMN:** se llevó a cabo la caracterización de RMN-1H usando un espectrómetro Varian 400 MHz usando técnicas estándar en la técnica. Se disolvieron las muestras en cloroformo-d (99,8 % en átomos de D), a menos que se especificara lo contrario. Se determinaron los cambios químicos asignando el pico de cloroformo residual en 7,25 ppm. Se determinaron las áreas de pico y las proporciones de protón por medio de integración de los picos separados de la línea base. Se presentaron los patrones de desdoblamiento (s= singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = amplio) y las constantes de acoplamiento (J/Hz) cuando estuvieron presentes y fueron claramente distinguibles.
45

SEC: los análisis de Cromatografía de Exclusión por Tamaño (SEC) se llevaron a cabo mediante inyección de 100 μ l de muestra disuelta en tetrahidrofurano (THF) (5-20 mg/ml) en una columna de Lecho Mixto E de Gel PL de Polymer Labs (x2) a 35 °C usando una bomba de HPLC 515 de Waters y un caudal de fase móvil de THF de calidad de HPLC de 1,0 ml/min, y se detectó mediante un Refractómetro-Diferencial Waters 410 a 35 °C. Se determinaron los
50 valores de M_n , M_w y polidispersidad (PD) mediante comparación con estándares estrechos de poliestireno de Polymer Lab.

Preparación

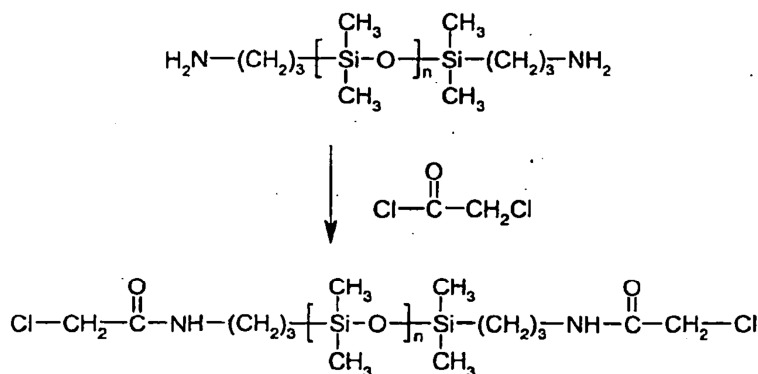
55 **Etapas 1: Amidación.** Se añadió una disolución de cloruro de cloroacetilo (9,31 ml, 0,117 mol) en diclorometano (23 ml) gota a gota durante 30 minutos a una mezcla bifásica agitada de forma intensa de poli(dimetilsiloxano) con terminación de 3-aminopropilo (97,7 g) en diclorometano (122 ml) y NaOH_(ac) (5,0 M, 62 ml) a 0 °C. Tras 1,5 hora a 0 °C, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Se decantó el líquido transparente y se hizo
60 pasar a través de una columna cromatográfica rellena con gel de sílice (150 g) y cloruro de metileno. Se hicieron pasar 200 ml de cloruro de metileno a través de la columna y se retiraron los disolventes a presión reducida para permitir la obtención del producto en forma de líquido incoloro, viscoso (85 g, 83 %).

65 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,64 (a, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,29 (q, J= 7 Hz, 4 H), 1,60-1,52 (m, 4H), 0,56-0,52 (m, 4 H), 0,06 (s, aproximadamente 264 H).

SEC: Mw 3075 g/mol, PD 1,80.

ESI-TOF: el espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros cargados de forma sencilla que tenía una masa de unidad de repetición de 74 Da. Esto corresponde a la química de unidad de repetición de dimetil siloxano (C₂H₆SiO) marcado. La masa nominal del grupo terminal marcado para la presente muestra es de 326 Da (C₁₂H₂₄N₂O₂SiCl₂) y el agente de carga de sodio requerido presenta una masa de 23 Da (Na). Los picos de masa de la distribución para la presente muestra corresponden a una secuencia de masa nominal de (74 x n + 326 + 23) en la que n es el número de unidades de repetición. Existe un buen ajuste entre los patrones de distribución isotópica experimental y teórico para los oligómeros evaluados.

10



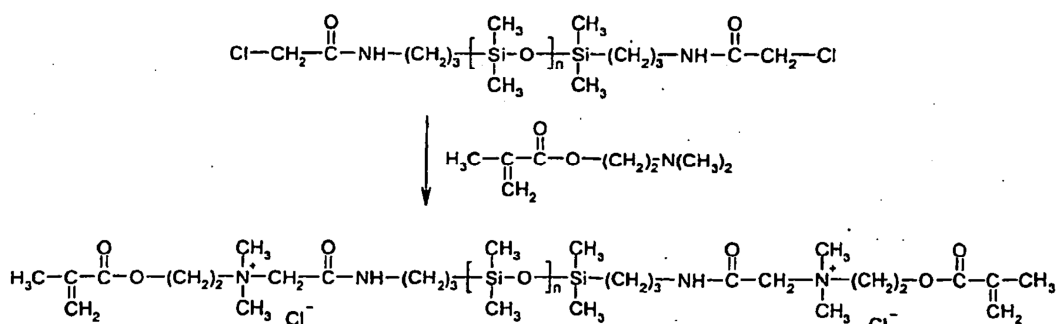
Etapas 2: Cuaternización. Se trató la disolución de poli(dimetilsiloxano) con protección terminal de 3-(cloroacetilamido)propilo (19,96 g, 3200 g/mol) de la etapa 1, acetato de etilo (19 ml) y para-metoxifenol (20 mg, 1000 rpm) en un matraz de fondo redondo con una barra de agitación, con 2,25 equivalentes de metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo. Para contabilizar las ligeras diferencias en cuanto a las distribuciones de pesos moleculares, se añadió metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo en pequeñas cantidades, se homogenizó con agitación, posteriormente se retiraron alícuotas de la mezcla de reacción, de diluyó en cloroformo-d y se analizó por medio de integración de RMN 1H del pico de multiplete a 0,56-0,52 ppm (4 protones por cada PDMS con protección terminal) frente al pico de singlete a 5,55 ppm (1 protón por cada metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo) para obtener una cuantificación precisa de estequiometría, posteriormente se ajustó según fue necesario con metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo. Se selló el recipiente y se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se retiró la purga y permaneció la presión positiva de nitrógeno de manera que el recipiente soportase la presión suave del espacio de cabecera durante el calentamiento posterior. A continuación se calentó la reacción 80 h a 60 °C y en oscuridad. (NOTA: Debido a la presencia de un resto polimerizable, la reacción se debe controlar con precaución y vigilar para evitar la formación de gel, por ejemplo, usando un matraz de fondo redondo equipado con camisa, un baño de aceite, etc.). Posteriormente, se concentró la disolución fría a presión reducida (aproximadamente 25 Torr y 40 °C), posteriormente se sometió a extracción de alto vacío (< 1 Torr) y temperatura ambiente hasta peso constante (4-15 h) permitiendo la obtención de un producto en forma de líquido altamente viscoso que varió desde incoloro hasta amarillo que contenía una cantidad residual de metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (< 10 % en peso/peso) que posteriormente es transferido al interior de botellas de color ámbar y se almacenó en frío.

15

20

25

30



Datos analíticos

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,23 (a, 2H), 6,07 (a, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,65-4,63 (m, 4H), 4,18 (a, 4H), 3,47 (s, 12 H), 3,19-3,13 (m, 4H), 1,88 (s, 6H), 1,53-3,49 (m, 4H), 0,51-0,47 (m, 4H), 0,01 (s, aproximadamente 327 H). Se estimaron la longitud de cadena PDMS (x), el peso molecular, la conversión en porcentaje y el monómero/disolvente residual usando las integraciones de los picos de producto a δ 5,60 (H de vinilo de la protección terminal del producto, **V**), 5,55 (H de vinilo de N,N-dimetilamino(metacrilato de etilo) residual), 0,51-0,47 (CH₂ de la protección terminal de alquil PDMS, **A**) y 0,01 ppm (-CH₃ de la estructura de PDMS, **P**) usando los siguientes cálculos:

$$\text{Longitud de cadena (n)} = (\text{P} \times 2) / (\text{A} \times 3)$$

$$\text{Peso molecular (g/mol)} = n \times 74 + 584$$

$$\text{Conversión (\%)} = [(V \times 2) / (A)] \times 100$$

$$\text{Fracción molar de DMAEMA residual (d)} = (D) / [(V/2) + (D)]$$

$$\text{DMAEMA residual (\% peso/peso)} = [(d \times 157) / ((d \times 157) + [(1-d) \times MW])] \times 100$$

ESI-TOF MS: El espectro de masas de la presente muestra indicó una distribución de masas de oligómeros con carga doble que presentaban una masa unitaria de repetición de 37 Da. Cuando se desenrolla, esto corresponde con una masa de unidad de repetición de 74 Da (37 Da x 2). Esto corresponde a la química de unidad de repetición de dimetil siloxano marcado (C₂H₆SiO). La masa nominal de grupo terminal marcado para la presente muestra es de 570 Da (C₂₈H₅₄N₄O₆Si). La química de grupo terminal contiene dos átomos de nitrógeno cuaternarios y de este modo no se requiere un agente de carga adicional. Los dos átomos de nitrógeno cuaternario (N⁺) también explican la presencia de los picos de masa doblemente cargados. Los picos de masa de la distribución para la presente muestra corresponden con una secuencia de masa nominal de ((74/2) x n + 570) en la que n es el número de unidades de repetición. Existe un buen ajuste entre los patrones de distribución isotópica experimental y teórico para los oligómeros evaluados.

Ejemplo 17. Preparación de RD-1799-B y RD-1778-B**Visión general****Materiales**

Se adquirieron los reactivos de metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (98 %; IMPORTANTE; Estabilizado por medio de 2000 ppm de MEHQ), ácido trifluoroacético, cloroformo-d (99,8 % de átomos de D), n-pentano (calidad de HPLC), acetato de etilo anhidro (99,8 %), hidróxido de sodio, gel de sílice 60 (ASTM de tamaño de malla 70-230) en Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI y se usaron sin posterior purificación. Se adquirió el reactivo de octametildiclotetrasiloxano (D₄) en Gelest, Inc., Morrisville, PA, y el reactivo de 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano en Silar Laboratories (Scotia, NY).

Métodos analíticos

ESI-TOF MS: El análisis de MS de tiempo de vuelo (TOF) con electropulverización (ESI) se llevó a cabo en un instrumento de Applied Biosystems Mariner. El instrumento operó en modo de ionización positiva. El instrumento se calibró por masas con una disolución estándar que contenía lisina, angiotensinógeno, bradiquinina (fragmento 1-5) y des-pro bradiquinina. La presente mezcla proporciona un calibración de siete puntos de 147 a 921 m/z. Se optimizaron los parámetros de voltaje aplicados a partir de la señal obtenida a partir de la misma solución estándar. Para las mediciones exactas de masa, se añadió poli(etilenglicol) (PEG), que tenía un valor de M_n nominal de 400 Da, a la muestra de interés y se usó como estándar interno de masa. Se usaron dos oligómeros que actuaron como soporte de la masa de muestra de interés para calibrar la escala de masas. Se prepararon las muestra en forma de disoluciones 30 μM en isopropanol (IPA) con la adición de 2 % en volumen de NaCl saturado en IPA. Se sometieron las muestras a infusión de forma directa en el interior del instrumento ESI-TOF MS a una velocidad de 35 μl/min. Se logró un poder de resolución suficiente (6000 RP m/Δm FWHM) en el análisis para obtener la masa monoisotópica para cada muestra. En cada análisis se comparó la masa monoisotópica experimental con la masa monoisotópica teórica tal y como se determinó por medio de las composiciones elementales. En cada análisis, la comparación de la masa monoisotópica fue menor que un error de 10 ppm. Debe notarse que las muestras no cargadas presentan un átomo de sodio (Na) incluido en su composición elemental. Este átomo de Na tiene lugar como agente de carga necesario añadido en el procedimiento de preparación de muestra. Algunas muestras no requieren una agente de carga añadido ya que contienen una carga del nitrógeno cuaternario inherente a su respectiva estructura.

RMN: se llevó a cabo la caracterización de RMN-¹H usando un espectrómetro Varian 400 MHz usando técnicas estándar en la técnica. Se disolvieron las muestras en cloroformo-d (99,8 % en átomos de D), a menos que se especificara lo contrario. Se determinaron los cambios químicos asignando el pico de cloroformo residual en 7,25 ppm. Se determinaron las áreas de pico y las proporciones de protón por medio de integración de los picos separados de la línea base. Se presentaron los patrones de desdoblamiento (s= singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = amplio) y las constantes de acoplamiento (J/Hz) cuando estuvieron presentes y fueron claramente distinguibles.

SEC: los análisis de Cromatografía de Exclusión por Tamaño (SEC) se llevaron a cabo mediante inyección de 100 µl de muestra disuelta en tetrahidrofurano (THF) (5-20 mg/ml) en una columna de Lecho Mixto E de Gel PL de Polymer Labs (x2) a 35 °C usando una bomba de HPLC 515 de Waters y un caudal de fase móvil de THF de calidad de HPLC de 1,0 ml/min, y se detectó mediante un Refractómetro-Diferencial Waters 410 a 35 °C. Se determinaron los valores de M_n, M_w y polidispersidad (PD) mediante comparación con estándares estrechos de poliestireno de Polymer Lab.

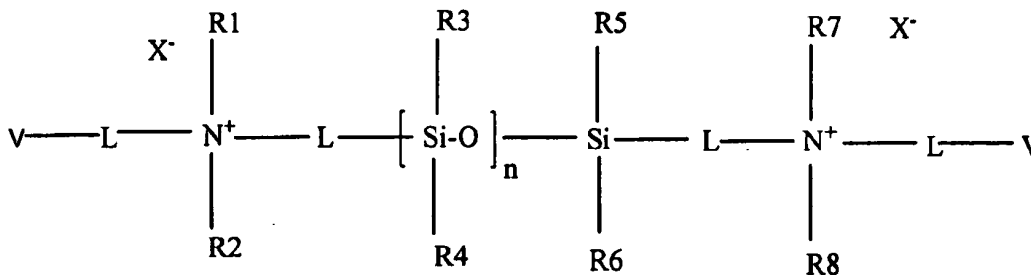
Preparación

Etapas 1: Polimerización con apertura de anillo. Se trató una disolución de 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano y octametilciclotetrasiloxano en un matraz equipado con una barra de agitación y columna de secado, con ácido trifluoroacético y se agitó 24 h a T ambiente. Se añadió NaHCO₃ a la reacción y se dejó la mezcla agitar 24 h adicionales a T ambiente. Posteriormente, se filtró la mezcla con presión a través de un filtro de PTFE de 5 µm, posteriormente se sometió a extracción 2 h a 80 °C y 1-5 Torr para permitir la obtención de un producto en forma de líquido transparente, incoloro y viscoso.

Etapas 2: Cuaternización. El producto líquido incoloro de la etapa 1 se disolvió a continuación en acetato de etilo y se trató con metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo en un matraz de fondo redondo equipado con barra de agitación magnética. Se selló el recipiente de reacción de forma que aguantase la presión suave del espacio de cabecera durante el calentamiento posterior. A continuación, se calentó la reacción durante 100 h a 60 °C y en oscuridad. (NOTA: Debido a la presencia de un resto polimerizable, la reacción se debe controlar con precaución y vigilar para evitar la formación de gel, por ejemplo, usando un matraz de fondo redondo equipado con camisa, un baño de aceite, etc.). Posteriormente, se concentró la disolución fría a presión reducida (aproximadamente 25 Torr y 40 °C). Se sometió a extracción de alto vacío (< 1 Torr) y 60 °C la mezcla del producto resultante, que variaba desde un líquido viscoso hasta un sólido parcial y desde transparente hasta ámbar en cuanto a color, para retirar el acetato de etilo residual y N,N-dimetilamino(metacrilato de etilo). Debido a la solidificación parcial durante la extracción, se puede requerir la agitación/raspado/trituración frecuente de la mezcla de producto, especialmente hacia el final de la extracción y especialmente para M₂D₁₄más-B. La extracción es completa cuando no se recoge más monómero residual, y no debe exceder 8 h. Posteriormente, se almacena el producto sólido céreo resultante, que varía desde incoloro hasta ámbar claro en cuanto a color, en viales ámbar a baja temperatura.

REIVINDICACIONES

1. Un monómero que contiene silicio con protección terminal de grupos hidrófilos, catiónicos, insaturados etilénicamente y aptos para polimerización por radicales libres, en el que el monómero presenta la estructura de la fórmula (I):



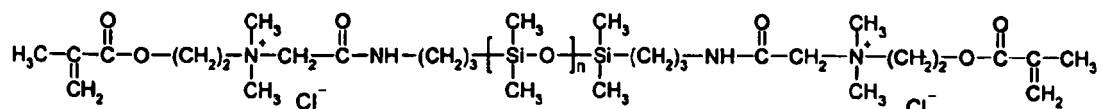
fórmula (I),

en la que L puede ser igual o diferente y está seleccionado entre el grupo que consiste en uretanos, carbonatos, carbamatos, carboxil ureidos, sulfonilos, un radical divalente alquilo C1-C30 lineal o ramificado, un radical divalente fluoroalquilo C1-C30, un radical divalente éster C1-C20, radical divalente de éter de alquilo, un radical divalente de éter de cicloalquilo, un radical divalente de éter de cicloalqueno, un radical divalente de éter de arilo, un radical divalente de éter de arilalquilo, un radical divalente que contiene poliéter, un radical divalente de ureido, un radical divalente de amida, un radical divalente de amina, un radical divalente alcoxi C1-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente cicloalquilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente cicloalquilarquilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente cicloalqueno C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente arilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente de arilalquilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente heteroarilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente de anillo heterocíclico C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente heterocicloalquilo C4-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente heteroarilalquilo C6-C30 sustituido o no sustituido, un radical divalente fluoroarilo C5-C30 o un radical divalente de éter de alquilo con sustitución de hidroxilo y sus combinaciones; X⁻ es al menos un contra ión con carga sencilla; n es un número entero de 1 a 300; R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son cada uno de forma independiente hidrógeno, un radical alquilo C1-C30 lineal o ramificado, un radical fluoroalquilo C1-C30, un radical éster C1-C20, un radical de éter de alquilo, un radical de éter de cicloalquilo, un radical de éter de cicloalqueno, un radical de éter de arilo, un radical de éter de arilalquilo, un radical que contiene un poliéter, un radical ureido, un radical de amida, un radical de amina, un radical alcoxi C1-C30 sustituido o no sustituido, un radical cicloalquilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical cicloalquilarquilo C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical cicloalqueno C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical arilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical arilalquilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical heteroarilo C5-C30 sustituido o no sustituido, un radical de anillo heterocíclico C3-C30 sustituido o no sustituido, un radical heterocicloalquilo C4-C30 sustituido o no sustituido, un radical heteroarilalquilo C6-C30 sustituido o no sustituido, flúor, un radical fluoroarilo C5-C30 o un radical hidroxilo; y V es de forma independiente un radical orgánico insaturado etilénicamente apto para polimerización por medio de radicales libres.

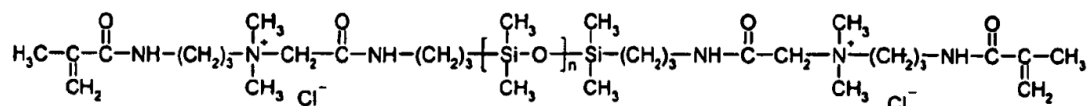
2. El monómero de la reivindicación 1, en el que X⁻ está seleccionado entre el grupo que consiste en Cl⁻, Br⁻, I⁻, CF₃CO₂⁻, CH₃CO₂⁻, HCO₃⁻, CH₃SO₄⁻, p-toluensulfonato, HSO₄⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻, CH₃CH(OH)CO₂⁻, SO₄²⁻, CO₃²⁻, HPO₄²⁻ y sus mezclas.

3. El monómero de la reivindicación 1, en el que X⁻ es al menos un contra ión de carga sencilla y está seleccionado entre el grupo que consiste en Cl⁻, Br⁻, I⁻, CF₃CO₂⁻, CH₃CO₂⁻, HCO₃⁻, CH₃SO₄⁻, p-toluensulfonato, HSO₄⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻, CH₃CH(OH)CO₂⁻ y sus mezclas.

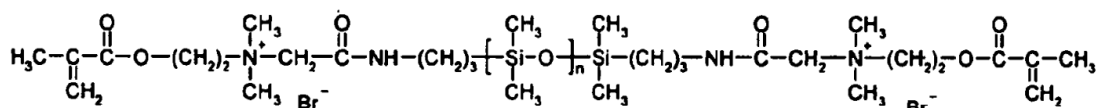
4. El monómero de la reivindicación 1, en el que el monómero está seleccionado entre el grupo que consiste en monómeros que tienen la siguiente fórmula:



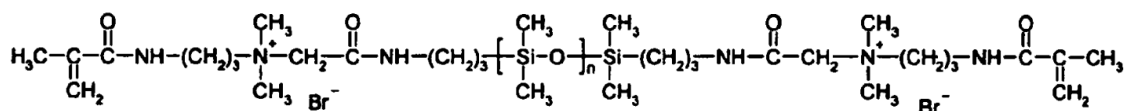
fórmula (II),



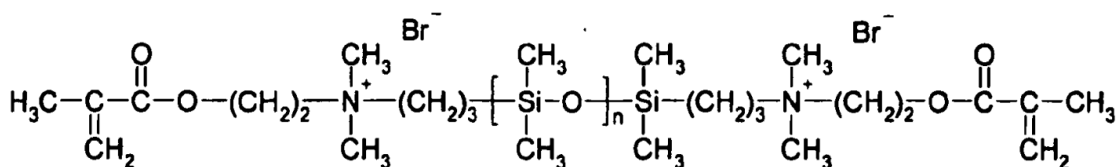
fórmula (III),



fórmula (IV),



fórmula (V), y



fórmula (VI).

5. Una mezcla monomérica útil para la preparación de bio-materiales polimerizables que comprende al menos un monómero de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un segundo monómero.
6. La mezcla monomérica de la reivindicación 5, que comprende además del segundo monómero un monómero hidrófobo y un monómero hidrófilo.
7. La mezcla de monómeros de la reivindicación 5, en el que el segundo monómero está seleccionado entre el grupo que consiste en ácidos carboxílicos insaturados; ácidos metacrílicos, ácidos acrílicos, alcoholes acrílicos sustituidos; 2-hidroxiethylmetacrilato, 2-hidroxiethylacrilato, lactamas de vinilo; N-vinil pirrolidona (NVP), N-vinil caprolactona; acrilamidas; metacrilamida; N,N-dimetilacrilamida; metacrilatos; dimetacrilato de etilenglicol, metacrilato de metilo, metacrilato de alilo; carbonatos de vinilo hidrófilos, monómeros de carbamato de vinilo hidrófilos; monómeros de oxazolona hidrófilos, metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano, dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), metacrilato de alilo (AMA) y sus mezclas.
8. Un dispositivo que comprende uno cualquiera de los monómeros de una de las reivindicaciones 1 a 4 en forma de comonómero polimerizado.
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el dispositivo es una lente de contacto.
10. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que la lente de contacto es una lente de contacto rígida permeable a gases.
11. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que la lente de contacto es una lente de contacto blanda.
12. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que la lente de contacto es un lente de contacto de hidrogel.
13. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el dispositivo es una lente intraocular.
14. El dispositivo de la reivindicación 13, en el que la lente intraocular es una lente intraocular fáquica.

15. El dispositivo de la reivindicación 13, en el que la lente intraocular es una lente intraocular afáquica.
16. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el dispositivo es un implante córneo.
- 5 17. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el dispositivo está seleccionado entre el grupo que consiste en
válvulas para el corazón, lentes intraoculares, películas, dispositivos quirúrgicos, sustitutivos para vasos sanguíneos,
dispositivos intra-uterinos, membranas, diafragmas, implantes quirúrgicos, vasos sanguíneos, uréteres artificiales,
tejidos mamarios artificiales, membranas para máquinas de diálisis renales, membranas para máquinas de
10 corazón/pulmón, catéteres, protecciones para la boca, dispositivos de alineamiento dental, dispositivos oftálmicos y
lentes de contacto.
18. Un método para la preparación de un dispositivo que comprende:
- 15 proporcionar una mezcla monomérica que comprende el monómero de acuerdo con una de las
reivindicaciones 1 a 4 y al menos un segundo monómero;
someter la mezcla monomérica a condiciones de polimerización para proporcionar un dispositivo
polimerizado;
someter a extracción el dispositivo polimerizado; y
20 envasar y esterilizar el dispositivo polimerizado.
19. El método de la reivindicación 18, en el que la etapa de extracción se lleva a cabo con disolventes no
inflamables.
20. El método de la reivindicación 18, en el que la etapa de extracción se lleva a cabo con agua.