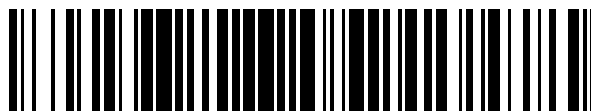


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 873**

51 Int. Cl.:

G02B 1/04 (2006.01)

A61F 2/16 (2006.01)

C08F 220/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09178944 .6**

96 Fecha de presentación: **11.12.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2199834**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Composición oftálmica y lente oftálmica**

30 Prioridad:
18.12.2008 DE 102008063742

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2012

73 Titular/es:
CARL ZEISS MEDITEC AG (100.0%)
Göschwitzer Strasse 51-52
07745 Jena , DE

72 Inventor/es:
NACHBAUR, JÜRGEN

74 Agente/Representante:
TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

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

ES 2 391 873 T3

DESCRIPCIÓN

5 Composición oftálmica y lente oftálmica

Campo técnico

[0001] La invención se refiere a una composición oftálmica así como una lente oftálmica.

Estado de la técnica

[0002] Es conocido, que luz violeta, es decir, la luz en el rango de longitudes de ondas entre aproximadamente 400-430 nm, juega un papel marcado en la degeneración macular asociada a la edad. Bajo degeneración macular se entiende en este caso un grupo de enfermedades del ojo humano y animal, que se conecta con una pérdida de funcionamiento gradual del tejido situado en el ojo. Punto de salida de la enfermedad es la circunstancia de que la radiación de luz violeta lleva a una acumulación de residuo molecular (lipofuscina). Esta lipofuscina lleva a su vez a la formación de llamadas drusas, que a su vez induce la degeneración macular, que puede conducir a la ceguera total. Por este motivo la luz violeta se considera fototóxica.

[0003] Además es conocido, que la luz azul, es decir, la luz en el rango de longitudes de ondas entre aproximadamente 450- 500nm, es de gran importancia para ver en condiciones de luz reducidas, particularmente para la visión nocturna y crepuscular. Aquí el pigmento visual rodopsina existente en la retina del ojo juega un papel fundamental. Rodopsina, que pertenece al grupo de los receptores acoplados a la proteína G, con ello se localiza en los fotoreceptores (bastones) de la retina. Una incidencia de luz conduce a una isomerización del retinal ligado de la rodopsina (11-cis-Retinal -> all-trans-Retinal).

[0004] Lentes oftálmicas se conocen del estado de la técnica en configuraciones diferentes. Como lentes intraoculares (IOLs) se implantan generalmente después de la eliminación de la lente natural (afaquia) o en casos de ametropía. Las IOLs, que comprenden habitualmente una parte óptica y una no-óptica (háptica), se distinguen entre otras cosas por su composición oftálmica utilizada para su fabricación. Se distingue particularmente entre IOLs, que se fabrican de un material de metacrilato o de acrilato, y IOLs, que se fabrican de material de silicona. Además las IOLs se pueden formar de una sola pieza o de varias piezas. En el caso de lentes intraoculares de una pieza las partes ópticas y no ópticas consisten de un único material. En el caso de IOLs de varias piezas las partes ópticas y no-ópticas pueden consistir en materiales diferentes. Las partes no-ópticas se denominan también como partes hápticas y sirven para la fijación. Alternativamente las lentes oftálmicas pueden ser formadas también como lentes de contacto, que conforme a ello se diseñan sólo para una permanencia temporal en el ojo.

[0005] Para evitar un deterioro de los diferentes tejidos en el ojo, las lentes oftálmicas o las composiciones oftálmicas utilizadas para su fabricación comprenden habitualmente un colorante como absorbedor, que debe absorber luz violeta tanto como sea posible. El colorante en el caso de una configuración de la lente como lente intraocular (IOL) está previsto particularmente en su zona óptica.

[0006] Del documento WO 2009/074520 A2 se conoce una composición oftálmica, que presenta un copolímero con una capacidad de absorción de agua entre 1 y 59 porcentaje en peso.

[0007] El documento WO 2007/147599 A1 divulga una composición oftálmica, que presenta un absorbedor de violeta y de ultravioleta.

[0008] Sin embargo, los colorantes existentes en el mercado para lentes intraoculares (IOLs) absorben particularmente en la zona de la luz violeta sólo en parte. Según el orden de tamaño, 25% hasta 35% de la luz fototóxica atraviesa el material de lentes fabricado con colorantes convencionales. Además los colorantes conocidos son sólo adecuados respectivamente para un tipo de material de lente, de modo que son utilizable bien para composiciones oftálmicas sobre la base de acrilato /metacrilato o para composiciones oftálmicas sobre la base de silicona.

[0009] A la inversa, el colorante o en su caso la lente oftálmica provista del mismo, debería absorber tan poca luz azul como sea posible para poder asegurar una radiación de luz máxima y con ello una visión crepuscular óptima.

[0010] Colorantes existentes en el mercado para IOLs presentan en este rango de longitudes de ondas (p.ej. a 475 nm) sin embargo sólo una transmisión de aproximadamente 70% hasta 75%.

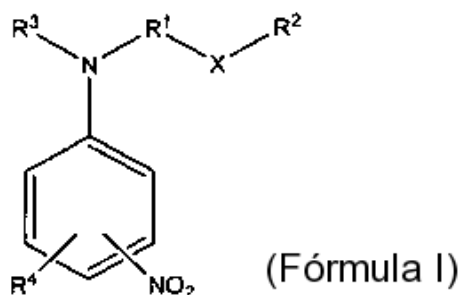
Representación de la invención

[0011] La tarea de la presente invención es proveer una lente oftálmica con un colorante, que sea utilizable de manera

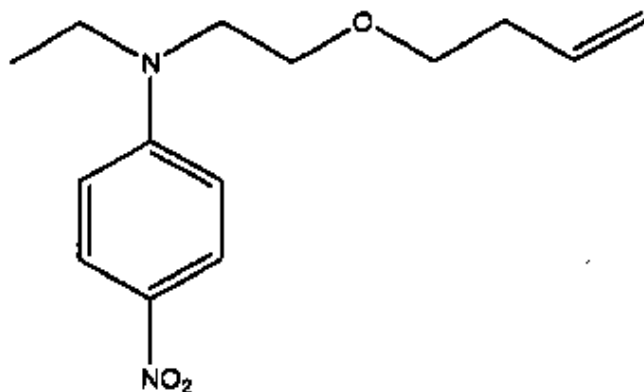
más flexible y que absorba por lo menos en su mayoría luz violeta en el rango de longitudes de ondas hasta aproximadamente 430 nm, y que sin embargo sea permeable por lo menos en su mayoría a luz azul en el rango de longitudes de ondas a partir de aproximadamente 450-460 nm.

5 [0012] Esta tarea se soluciona según la invención con una composición oftálmica según la reivindicación 1, con una composición oftálmica según la reivindicación 2 y con una lente oftálmica según la reivindicación 6. Configuraciones ventajosas con perfeccionamientos útiles se indican en las respectivas reivindicaciones secundarias.

10 [0013] La invención se refiere a una composición oftálmica, que es utilizable de manera más flexible y que absorbe por lo menos en su mayoría luz violeta en el rango de longitudes de ondas hasta aproximadamente 430 nm, y que sin embargo sea permeable por lo menos en su mayoría para luz azul en el rango de longitudes de ondas a partir de aproximadamente 450-460 nm, en cuanto comprende un colorante de la fórmula general I



15 poseyendo el colorante la estructura

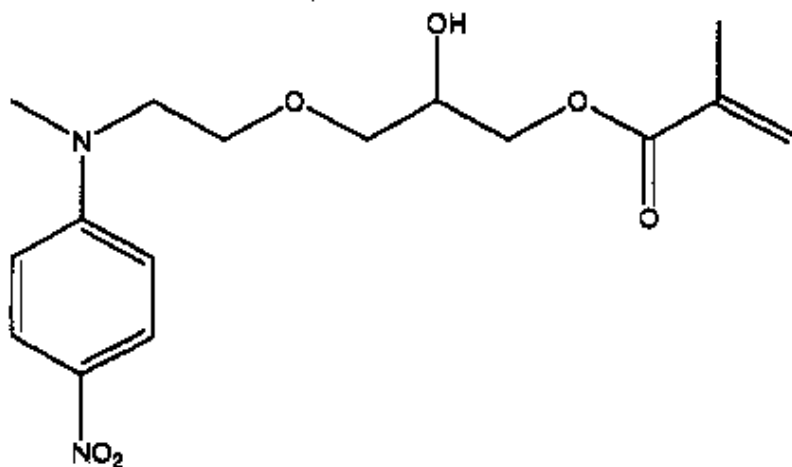


con:

20 $R^1 = C_2H_4$, $R^2 = C_4H_7$, $R^3 = C_2H_5$, $R^4 = H$ y $X = O$.

25 [0014] El colorante es adecuado por ello especialmente bien para composiciones oftálmicas sobre base de silicona y puede ser polimerizado, por ejemplo junto a siloxanos, que poseen grupos reactivos como enlace de cadena situado en la extremidad. Siloxanos adecuados comprenden particularmente H-siloxanos.

[0015] Alternativamente está previsto, que el colorante de la fórmula general posea la estructura



con:

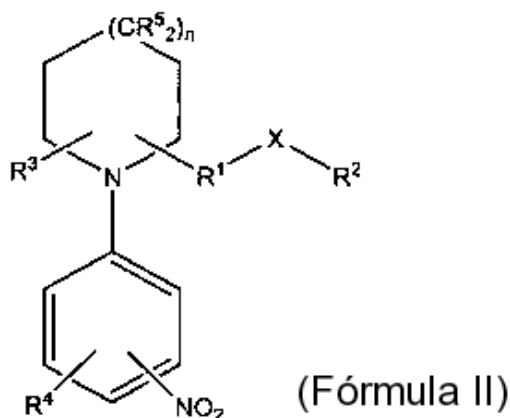
$R^1 = C_5H_{10}O_2$, $R^2 = C_4H_5O$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$ y $X = O$. El colorante es adecuado por ello especialmente bien para composiciones oftálmicas sobre de base de acrilato y/o base de metacrilato y se puede polimerizar por ejemplo junto con monómeros de acrilato /metacrilato hidrófobos y/o hidrófilos. Fundamentalmente en vez del grupo de metacrilato mostrado se puede prever un grupo de acrilato.

[0016] Particularmente como una composición oftálmica se entiende una composición química o preparado para la oftalmología.

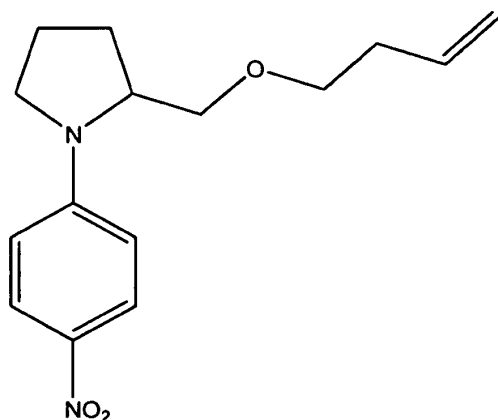
[0017] Con ello se deben considerar como revelados fundamentalmente todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas de los colorantes. En el caso de los colorantes amarillos se trata en otras palabras de monómeros polimerizables con un grupo de nitroanilina como elemento de estructura esencial, que es utilizable especialmente flexible para materiales de diferentes polímeros. Los colorantes absorben por una parte luz violeta en el rango de longitudes de ondas hasta aproximadamente 430 nm por lo menos en su mayoría, pero por otra parte son permeables por lo menos en su mayoría para luz azul en el rango de longitudes de ondas a partir de aproximadamente 450-460 nm. De esta manera particularmente utilizando los colorantes para composiciones oftálmicas o para lentes oftálmicas se garantiza una protección macular ventajosa del ojo de un paciente con simultáneamente buena capacidad visual de crepúsculo.

[0018] Bajo una base en el contexto de la presente invención se debe entender en este caso fundamentalmente un porcentaje en peso de por lo menos 51% del polímero total o de una composición total. Preferiblemente la proporción de la base es mayor que 90%, particularmente mayor que 95%, particularmente mayor que 98%.

[0019] Una composición oftálmica según otro aspecto de la invención, que es utilizable de manera más flexible y que absorbe luz violeta en el rango de longitudes de ondas hasta aproximadamente 430 nm por lo menos en su mayoría, es sin embargo permeable a luz azul en el rango de longitudes de ondas a partir de aproximadamente 450-460 nm por lo menos en su mayoría, comprende un colorante de la fórmula general II



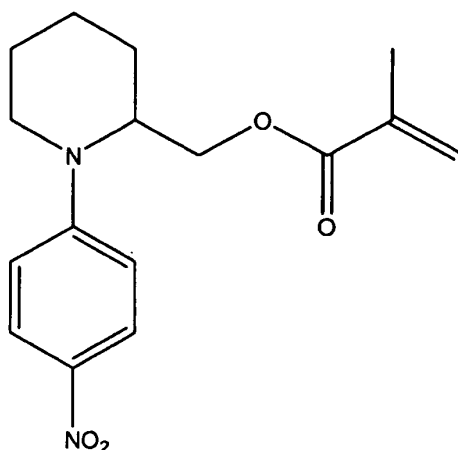
poseyendo el colorante la estructura



con:

$R^1 = CH_2$, $R^2 = C_4H_7$, R^3 y $R^4 = H$, $n = 0$ y $X = O$. El colorante es adecuado por ello especialmente bien para composiciones oftálmicas sobre base de silicona y puede ser polimerizado por ejemplo junto a siloxanos, que poseen grupos reactivos como enlace de cadena situado en la extremidad. Siloxanos adecuados comprenden particularmente H-siloxanos.

[0020] Alternativamente se ha mostrado como ventajoso, cuando el colorante posee la estructura



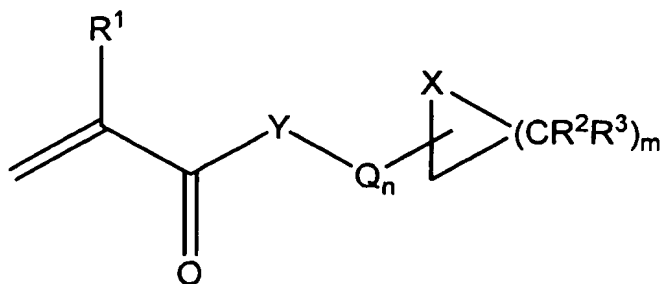
con:

$R^1 = CH_2$, $R^2 = C_4H_5O$, R^3 y $R^4 = H$, $n = 1$, $R = H$ y $X = O$. El colorante es adecuado por ello especialmente bien para composiciones oftálmicas sobre base de acrilato y/o de metacrilato y se puede polimerizar por ejemplo junto a monómeros de acrilato /metacrilato hidrófobos y/o hidrófilos. Fundamentalmente en vez del grupo de metacrilato mostrado se puede preveer un grupo de acrilato.

[0021] Con ello se deben considerar como revelados fundamentalmente todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas de los colorantes de la fórmula general II. En el caso de los colorantes amarillos de la fórmula general II se trata en otras palabras de monómeros polimerizables con un grupo de nitroanilina y una estructura anular saturada como elementos estructurales esenciales, que es utilizable especialmente flexible para diversos materiales de polímeros. Los colorantes absorben por una parte luz violeta, pero por otra parte son permeables por lo menos en su mayoría a luz azul. De esta manera particularmente utilizando los colorantes para composiciones oftálmicas o para lentes oftálmicas se garantiza una protección macular ventajosa del ojo de un paciente con simultáneamente buena capacidad visual de crepúsculo.

[0022] En este caso se ha mostrado como ventajoso, cuando el colorante se inserta covalentemente en un polímero. Esto minimiza o imposibilita una liberación indeseada del colorante en muchas aplicaciones de forma especialmente segura.

[0023] Preferiblemente la composición oftálmica comprende un monómero según la fórmula general III sucesiva



(fórmula general III),

en la que

R^1 , R^2 y R^3 significan respectivamente de forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo;

Y: significa O o NR^4 con R^4 seleccionado de hidrógeno o alquilo;

X: significa O, S, SO o SO_2 ;

Q: significa una unidad de estructura seleccionada de CHR^5 o $(CHR^5CHR^6O)_iCH_2$, donde R^5 y R^6 significan respectivamente de forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo;

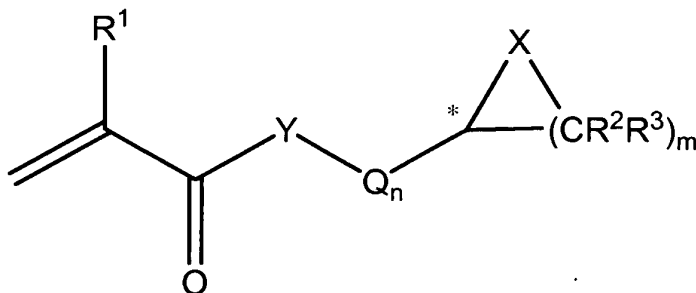
n e i significan de forma independiente entre sí un número entero entre 1 y 10 y

m un número entero entre 2 y 6.

Con ayuda del monómero de la fórmula general III pueden ser producidas composiciones oftálmicas o lentes oftálmicas, que son especialmente adecuadas para la llamada cirugía de catarata por microincisión (MICS).

Esto significa, que es posible una implantación de una lente oftálmica correspondiente con una incisión de menos de 2,0 mm, particularmente de menos de 1,7 mm.

[0024] En una configuración ventajosa está previsto, que el monómero de la fórmula general III presente la siguiente estructura:



[0025] Por ello el monómero además de las ventajas precedentes explicadas posee adicionalmente características mecánicas mejoradas, cuando se incorpora en una lente oftálmica.

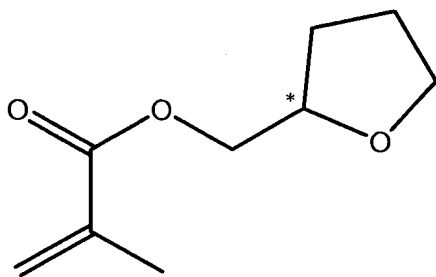
[0026] En una forma de realización preferida los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son seleccionados respectivamente de manera independiente entre sí a partir de grupos alquilo no ramificados y/o ramificados con preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 8, 7, 8, 9 y/o 10 átomos de carbono. Además son preferibles los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 respectivamente de forma independiente entre sí un grupo de metilo, grupo de etilo, grupo de n-propilo, grupo de isopropil, grupo de n butil, grupo de isobutil y/o grupo de tert-butilo.

[0027] En otra forma de realización preferida amplia la unidad de estructura Q es un grupo de metileno y en una forma de realización más preferida la unidad de estructura Q es un grupo $-CH(CH_3)CH_2OCH_2-$.

[0028] En una forma de realización más preferida n y i son respectivamente independientes 1, 2, 3, 4, 5, 8, 7, 8, 9 y/o 10. En otra forma de realización preferida m es 2, 3, 4, 5 o 6.

[0029] En otra forma de realización preferida el resto R^1 es un grupo de metilo, cuando la unidad de estructura Y es un átomo O. Es además preferible, que el resto R^1 represente hidrógeno, cuando el grupo Y es NH.

[0030] Es además preferible, que el monómero de la fórmula general III presente la siguiente estructura.

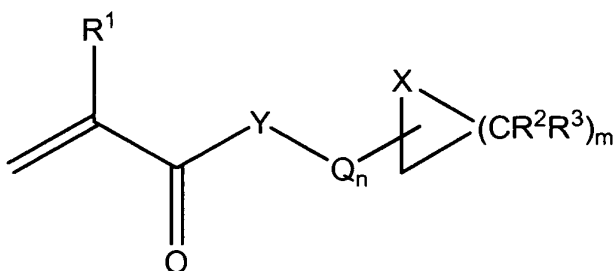


Este monómero (tetrahydrofurano-2-yl)-metilmetacrilato es también conocido bajo el nombre trivial metacrilato de tetrahydrofurilo (THFMA). Alternativa o adicionalmente se puede preveer aquí también el isómero de posición (tetrahydrofurano-3-yl)-metilmetacrilato.

[0031] Puede preverse, que la composición oftálmica presente un copolímero, comprendiendo el copolímero:

a) referido al peso total del copolímero 20 hasta 95 % en peso de unidades de estructura, proviniendo de por lo menos un monómero hidrófilo, y

b) referido al peso total del copolímero 5 hasta 80 % en peso de unidades de estructura, proviniendo de por lo menos un monómero según la fórmula general III



donde

R^1 , R^2 y R^3 significan respectivamente de forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo,

Y: significa O o NR^4 con R^4 seleccionado de hidrógeno o alquilo,

X: significa O, S, SO o SO_2 ,

Q: significa una unidad de estructura seleccionada a partir de CHR^5 o (CHR^5CHR^6O) ; CH_2 , donde R^5 y R^6 significan respectivamente de forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo,

n y i respectivamente de forma independiente entre sí significan un número entero entre 1 y 10 y

m un número entero entre 2 y 6,

y presentando el copolímero referido al peso total de los copolímeros un contenido de agua de 1 hasta 59 porcentaje en peso. Todas las mezclas estereoisómeras y racémicas de los monómeros a) y b) han de considerarse con ello fundamentalmente incluidas. Particularmente el copolímero presenta características mejoradas, cuando se incorpora en una lente oftálmica o se usa para la fabricación de una lente de este tipo. Una lente oftálmica y particularmente una lente intraocular se deja plegar mejor en la implantación, de manera que la intervención quirúrgica antes de la introducción de la lente intraocular en el ojo requiere un corte especialmente más pequeño. La lente por lo tanto es especialmente buena para la llamada cirugía de catarata por microincisión (MICS). Además, la tolerancia de un copolímero de este tipo en el ojo es muy buena.

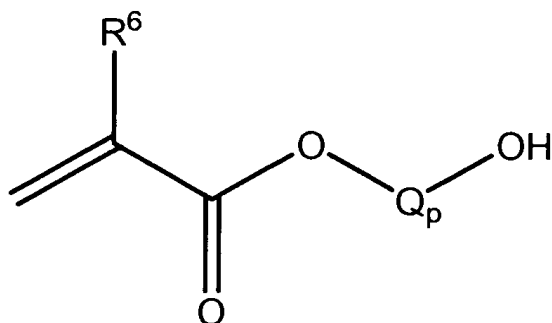
[0032] Es además preferible que en referencia al peso total del copolímero 30 hasta 79 % en peso de unidades de estructura provengan de por lo menos un monómero hidrófilo a) y además es preferible que 50 hasta 79 % en peso de unidades de estructura provengan del al menos un monómero hidrófilo a) en el copolímero.

[0033] En otra forma de realización preferida, en referencia al peso total del copolímero en el copolímero provienen 10 hasta 79 % en peso, particularmente 21 hasta 60 % en peso, preferiblemente 21 hasta 50 % en peso y más preferiblemente 21 hasta 35 % en peso de por lo menos un monómero b) según la fórmula general III. Particularmente, también en referencia al peso total referido del copolímero en el copolímero 10 hasta 35 % en peso puede provenir del al menos un monómero b) según la fórmula general III.

[0034] Preferiblemente el copolímero presenta un contenido de agua de 2 hasta 50 % en peso, más preferiblemente de 5 hasta 40 % en peso y especialmente preferible entre 10 y 30 % en peso referido al peso total del copolímero.

[0035] Los porcentajes de unidades de estructura indicados dentro del marco de la divulgación procedentes de monómeros se refieren al peso total del copolímero y estos componentes individuales y el contenido de agua se elige preferiblemente de tal manera que se obtiene en suma el 100 % en peso. Para el caso de que estén contenidos otros compuestos en el copolímero, estos porcentaje en peso ser y el contenido de agua se eligen de tal manera, que resulte un peso total del copolímero incluidos los otros compuestos da 100 porcentaje en peso.

[0036] Es además preferible, que el monómero hidrófilo a) sea un monómero de la fórmula general IV



(fórmula general IV)

donde

Q: significa una unidad de estructura seleccionada de CHR^7 o $(\text{CHR}^7\text{CHR}^8)_k\text{CH}_2$, donde R^7 y R^8 significan respectivamente de forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo, y

p y k significan respectivamente de forma independiente entre sí un número entero entre 1 y 10.

También en este caso todas las mezclas estereoisómeras y racémicas se han de considerar incluidas.

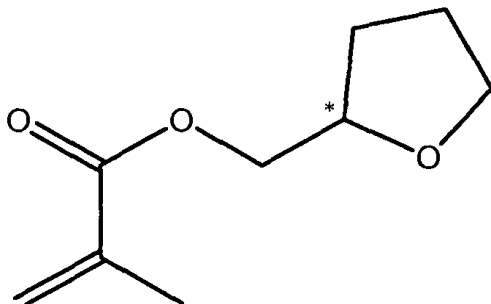
[0037] En una forma de realización preferida los restos R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados respectivamente de forma independiente entre sí a partir de grupos alquilo no ramificados y/o ramificados con preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 8, 7, 8, 9 y/o 10 átomos de carbono. Además se prefieren los restos R^6 , R^7 y R^8 respectivamente de forma independiente entre sí un grupo de metilo, grupo de etilo, grupo de n-propilo, grupo de isopropil, grupo de n-butilo, grupo de isobutil y/o grupo de tert-butilo. Independientemente de ello es especialmente preferible para R^6 que R^6 sea metilo o H.

[0038] Para algunos casos puede ser preferible, que el copolímero no contenga unidades de estructura, que provienen de por lo menos un monómero de metacrilato de alcoxilalquilo y/o un monómero de acrilato de alcoxilalquilo.

[0039] En una forma de realización preferida adicional k y p son independientes uno del otro 1, 2, 3, 4, 5, 8, 7, 8, 9 y/o 10.

[0040] En una forma de realización más preferida el monómero hidrófilo de la fórmula general IV es hidroxietilmetacrilato (HEMA) y/o metacrilato de hidroxipropilo (HPMA). De forma alternativa o adicional se puede preveer monometacrilato de glicerol como monómero hidrófilo.

[0041] Es además preferible, que el monómero b) de la fórmula general III presente la siguiente estructura



Este monómero (tetrahydrofurano-2-yl)-metilmetacrilato es con ello conocido también bajo el nombre trivial de

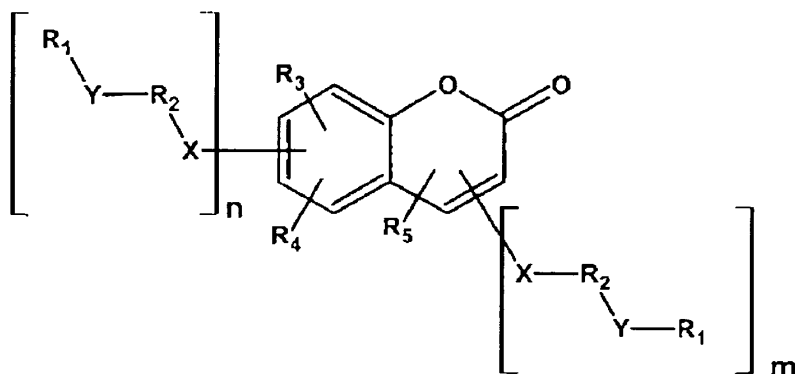
metacrilato de tetrahidrofurfurilo (THFMA). Alternativa o adicionalmente se puede preveer aquí también el isómero de posición (tetrahidrofurano-3-yl)-metilmetacrilato.

[0042] En una forma de realización preferida los monómeros de la fórmula general III y/o IV existen en forma enantioméricamente pura. En otra alternativa preferida los monómeros de la fórmula general III y/o IV pueden existir como mezcla racémica.

[0043] En otra forma de realización preferida el copolímero comprende por lo menos uno o varios reticulantes. Como reticulantes adecuados se pueden proporcionar monómeros de vinilo u oligómeros de vinilo, que muestran dos o más grupos polimerizables. De esta manera el copolímero puede ser reticulado de manera intencionada tridimensionalmente y el grado de reticulación ser ajustado óptimamente en dependencia del propósito de aplicación respectivo. Por ejemplo como reticulantes pueden estar previstos etilenglicol dimetacrilato (EGDMA), trimetilol propantri (met)acrilato, 1,3-glicerindi(met) acrilato y/o butandioldi(met)acrilato.

[0044] En otra forma de realización preferida la composición oftálmica contiene un absorbedor de rayos UV. Por absorbedores de rayos UV se entienden en este caso compuestos orgánicos o inorgánicos, que absorben radiación en un rango de longitudes de ondas entre 200 nm y 400 nm por lo menos en su mayoría y preferentemente de forma cuantitativa. Como absorbedor de rayos UV está previsto un protector de luz ultravioleta biocompatible, para lo que se usan derivados de cumarina, que se enlazan eventualmente sobre espaciadores de alquilo con una o varias funciones acrílicas o metacrílicas.

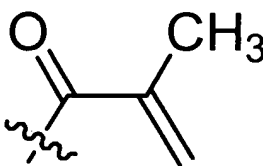
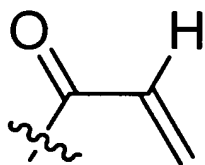
[0045] En otra configuración ventajosa de la invención está previsto, que el absorbedor de rayos UV sea una unión de la fórmula general V, en la que se conecta un cuerpo básico de cumarina sobre espaciadores diferentes con uno o varios restos de acrílo o de metacrilo:



(fórmula general V)

posee, donde

R₁: significan restos de acrílo y/o de metacrilo,



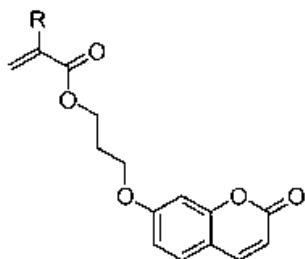
R₂: significan sustituyentes orgánicos de alquilo y/o de arilo ramificados y/o no ramificados con hasta 30 átomos seleccionados a partir de C, H, Si, O, N, P, S, F, Cl, Br,

R₃, R₄ y R₅: significan H y/o sustituyentes orgánicos de alquilo y/o arilo ramificados y/o no ramificados con hasta 30 átomos seleccionados a partir de C, H, Si, O, N, P, S, F, Cl, Br,

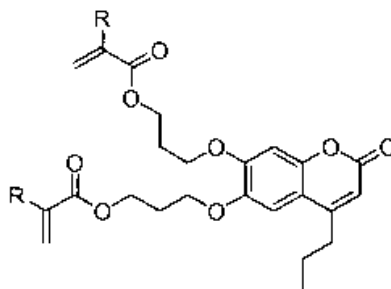
X, Y: significan O, S, NH o NR⁶, donde R⁶ es un sustituyente orgánico de alquilo y/o arilo ramificado y/o no ramificado con hasta 30 átomos seleccionados a partir de C, H, Si, O, N, P, S, F, Cl, Br, y n un número entero entre 0 y 2 así como m es 0 o 1, con lo cual la suma n+m siempre es mayor a 1.

[0046] También con ello todas las mezclas estereoisómeras y racémicas han de considerarse incluidas.

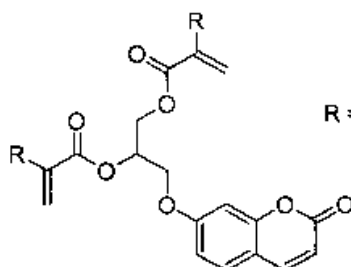
Ejemplos de estructuras adecuadas según la fórmula V son:



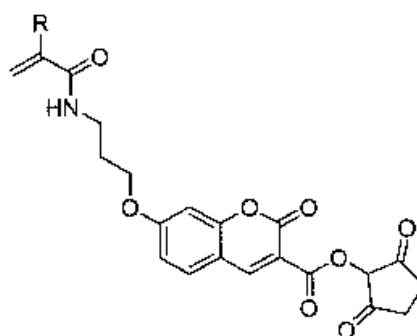
Estructura 1



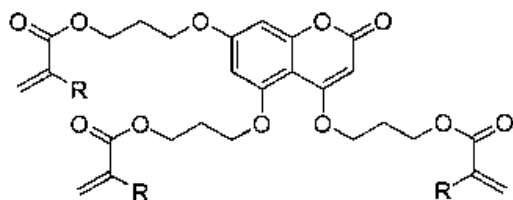
Estructura 2



Estructura 3



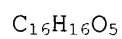
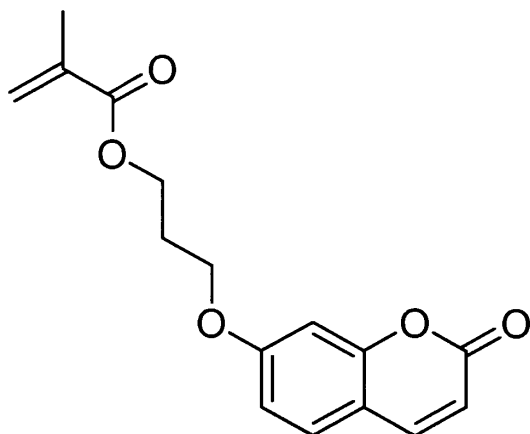
Estructura 4



Estructura 5

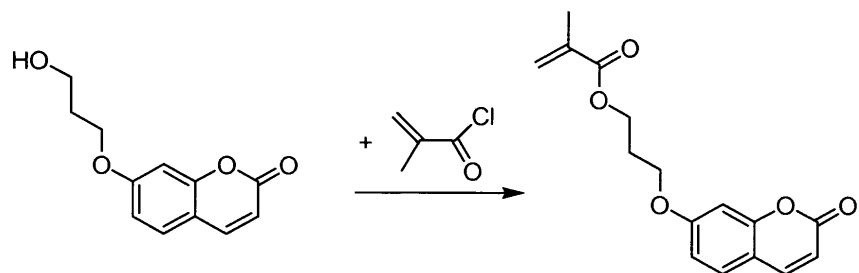
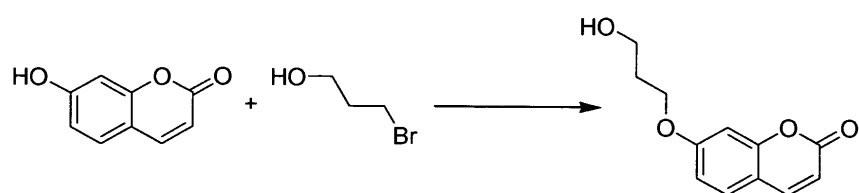
5 [0047] Absorbedores de rayos UV, cuyas estructuras básicas se basan en las estructuras 2, 3 o 5, tienen la ventaja de que debido a la existencia de varios grupos terminales polimerizables permiten una instalación cuantitativa en el material de lentes y además poseen características de reticulación. En una fabricación de lentes se puede renunciar así en el caso ideal a la adición de un reticulante suplementario.

10 [0048] Un absorbedor de rayos UV preferido es cumarina-7-propoximetacrilato con $n = 1$, $m = 0$, $X = O$, $R_2 = C_3H_6$, $Y = O$, $R_1 =$ resto de metacrilato, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ con la estructura:

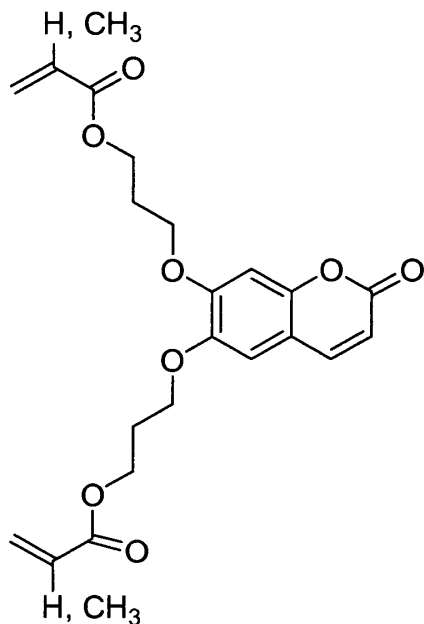


Peso molecular 288,0 g/mol

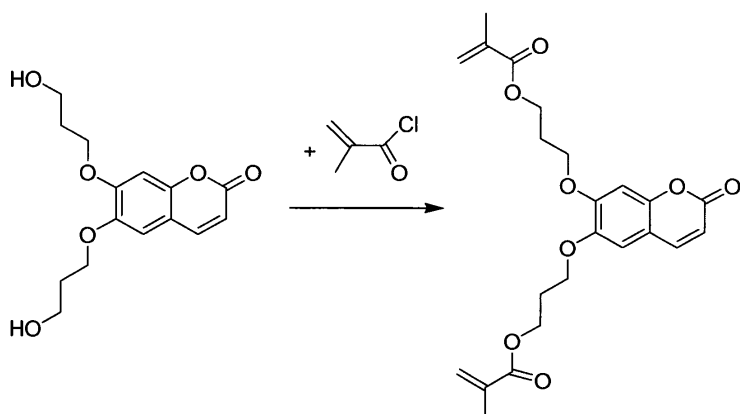
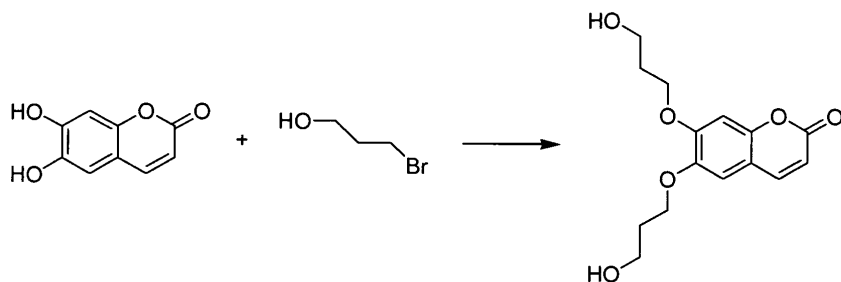
5 [0049] La fabricación de esta unión se realiza en dos etapas, donde la 7-Hidroxycumarina está disponible comercialmente:



[0050] Un ejemplo adicional de absorbedor de rayos UV de la fórmula general V es la unión con $n = 2$, $m = 0$, $X = \text{O}$, $R_2 = \text{C}_3\text{H}_6$, $Y = \text{O}$, $R_1 =$ resto de acrílo y/o de metacrilo, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{H}$ en la fórmula general V, de lo que resulta la estructura siguiente:

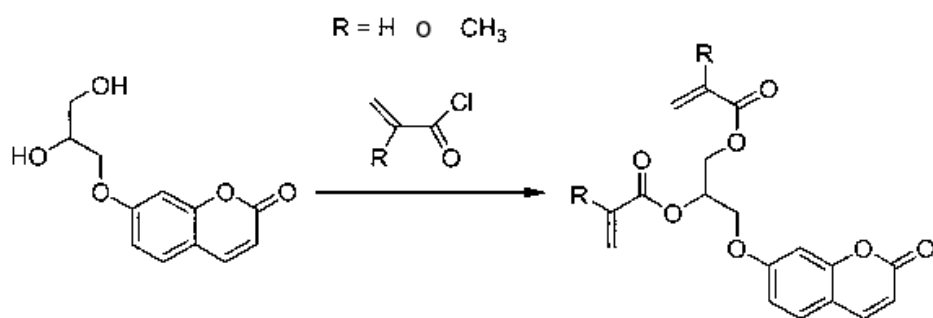
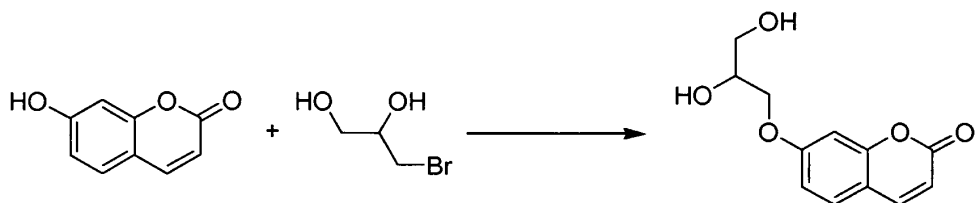


[0051] Un ejemplo de realización adicional para un absorbedor de rayos UV es cumarina-6,7-dipropoximetacrilato. También este se puede representar por vía sintética sencilla de forma similar a la cumarina-7-propoximetacrilato en una reacción de 2 etapas. La 6,7-Dihidroxicumarina necesaria para ello está también disponible comercialmente. De esta manera se puede producir una unión, en la que fue introducida un grupo de metacrilato de anclaje adicional. La unión de este segundo grupo de anclaje a través de un espaciador de alcoxi tiene sólo una influencia escasa sobre las características de espectro del absorbedor, sin embargo permite introducirlo igualmente como reticulador en la fabricación del material de lentes.



[0052] Otro ejemplo para un absorbedor de rayos UV de la fórmula general V es una estructura con $n = 1$, $m = 0$, $X = O$, $R_2 = -CH_2-CH(OR_1)CH_2-$, $Y = O$, $R_1 =$ resto de acrílo o de metacrilo, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$.

5 [0053] Otra posibilidad de producir un absorbedor de rayos UV con dos grupos de anclaje resulta de la aplicación de un dihidroxihaluro ramificado. Si se traspone 7-hidroxycumarina en una primera fase con 3-brom-1,2-propandiol disponible comercialmente y a continuación se acríla o metacrila el alcoxiol resultante, se obtiene otro absorbedor de rayos UV bifuncional.

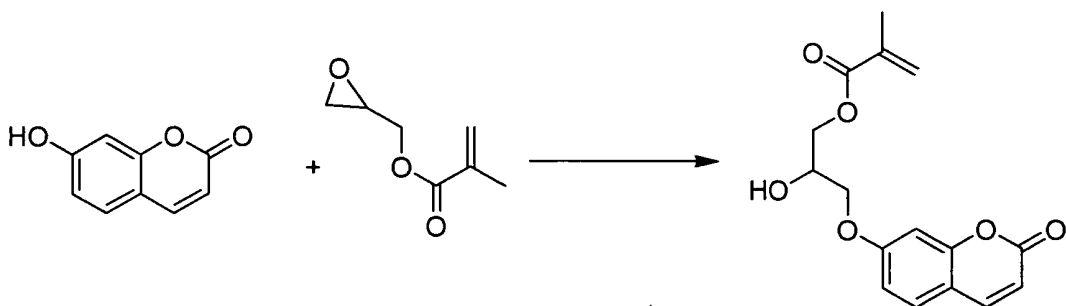


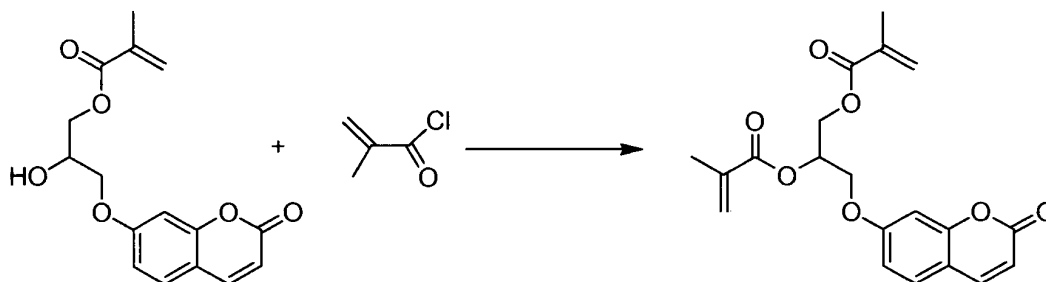
10

[0054] Otro ejemplo para un absorbedor de rayos UV de la fórmula general V es una estructura con $n = 1$, $m = 0$, $X = O$, $R^2 = -CH_2-CH(OR^1)CH_2-$, $Y = O$, $R_1 =$ resto de metacrilo, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = H$.

15

[0055] Si no se traspone 7-hidroxycumarina con ácido acrílico o cloruro de ácido metacrílico, sino con glicidiléster de ácido metacrílico disponible comercialmente, así se obtiene en una única fase de reacción otro filtro de rayos UV, en el que se separa el cuerpo básico de cumarina a través de una cadena alifática de resto de metacrilato. Por eterificación consecutiva con metaciloilcloruro puede ser introducida otra función de metacrilato en el grupo de alcohol secundario.



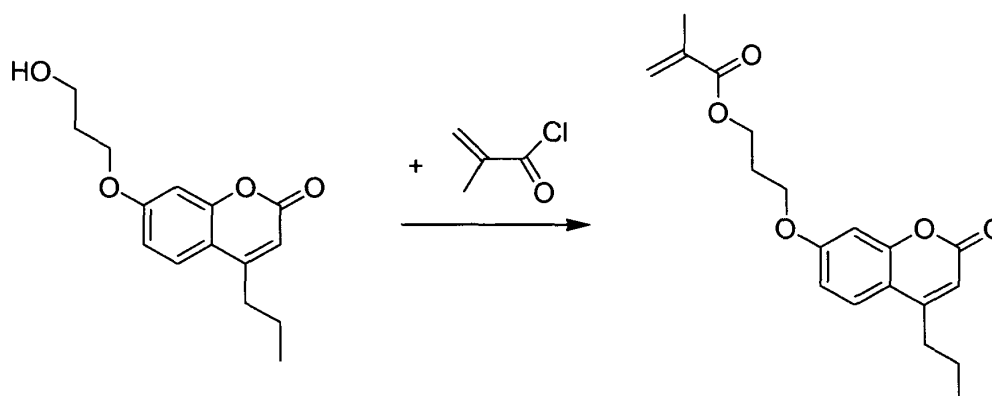
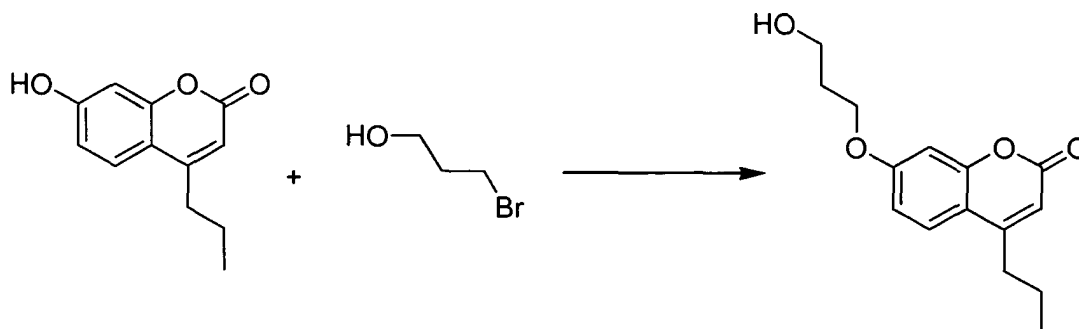


[0056] Otro ejemplo para un absorbedor de rayos UV de la fórmula general V es una estructura con $n = 1$, $m = 0$, $X = O$, $R_2 = C_3H_6$, $Y = O$, $R_1 =$ Resto de acilo o de metacrilato, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = C_3H_7$.

5

[0057] Aquí R_5 es un grupo de propilo, que posee un efecto inductivo débil (+I-Efecto). La introducción de un grupo de propilo suplementario en el absorbedor de rayos UV preferido previamente descrito es de superar sintéticamente sin problemas y solo modifica en pequeña medida las características de espectro del cromóforo. Si en la síntesis no se traspone 7-Hidroxycumarina sino la 7-Hidroxi-4-propilcumarina igualmente disponible comercialmente, después de la metacrilación se obtiene un derivado de cumarina, que se distingue del absorbedor de rayos UV preferido sólo por una cadena lateral de propilo.

10

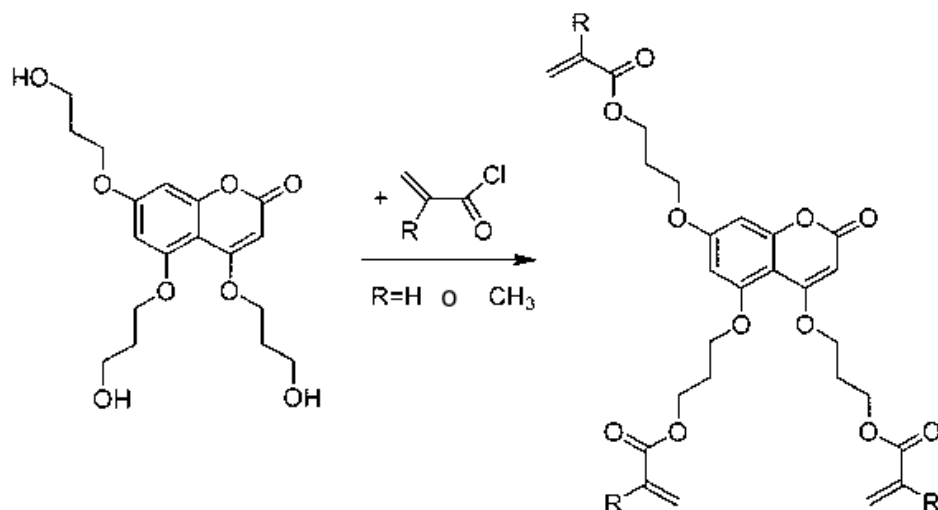
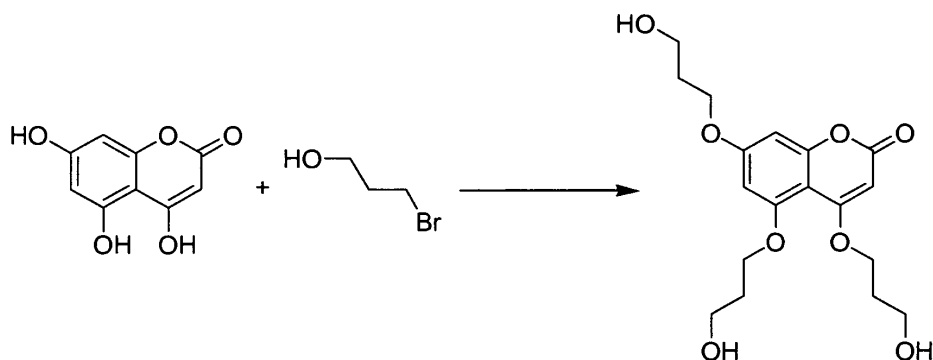


15

[0058] Otro ejemplo para un absorbedor de rayos UV es una estructura de la fórmula general V con $n = 2$, $m = 1$, $X = O$, $R_2 = C_3H_6$, $Y = O$, $R_1 =$ resto de acilo o de metacrilato, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$.

[0059] También un absorbedor de rayos UV trifuncional se puede producir por vía sintética sencilla. Partiendo de la 4,5,7-Trihidroxycumarina se obtiene después de la alcoxilación con 3-bromo-1-propanol y la subsiguiente acrilación o metacrilación un absorbedor de rayos UV de la fórmula general V con tres grupos de anclaje.

20



5 [0060] Se puede prever también, que el absorbedor de rayos UV sea ácido metacrílico-(2-[3-(2H-benzotriazol-2-yl)4-hidroxifenilo]-etil-éster).

[0061] La composición oftálmica puede mostrar por ejemplo una configuración de componentes que sigue:

10	EOEMA (Etoxietilmetacrilato)	85 - 97 % en peso
	MMA (Metilmetacrilato)	0 - 15 % en peso
	EEEA (etoxietoxietilacrilato)	0 - 5 % en peso
	EGDMA (etilenglicol dimetacrilato)	0 - 0,7 % en peso
	Absorbedor de rayos UV	0,1 - 1,0 % en peso
15	Absorbedor de violeta	0,03 - 0,16 % en peso

[0062] Con ello el absorbedor de violeta es un colorante de las fórmulas I y/o II o una realización ventajosa de ellas.

20 [0063] En otra configuración ventajosa de la invención la composición oftálmica comprende 50-90%, preferiblemente 70-85%, de forma especialmente preferible 70-80% de HEMA (metacrilato de etilo de hidroxilo), 10- 40%, preferiblemente 16-40%, preferiblemente 16-30% MMA (metilmetacrilato), 0, 25-1,5%, preferiblemente 0,4%-0,6%, particularmente 0,5% de reticulantes, 0,01-0,3% iniciador radical, 0,1-3,0%, preferiblemente 0,70-0,80%, preferiblemente 0,75% absorbedores de ultravioleta y 0,02-0,3%, preferiblemente 0,16-0,30% de colorante como absorbedor de violeta. Los datos porcentuales son en este caso fundamentalmente porcentajes en peso. Preferiblemente el contenido de agua de la composición está entre 20% y 35%, preferiblemente entre 24% y 30%.

25 [0064] Se puede prever, que la composición oftálmica presente los componentes siguientes:

HEMA (hidroxietil metacrilato)	50 - 85 % en peso
EOEMA (etoxietil metacrilato)	30 - 40 % en peso

THFMA (tetrahidrofurfuril metacrilato)	5 - 20 % en peso
EGDMA (etilenglicol dimetacrilato)	0 - 0,7 % en peso
Absorbedor de rayos UV	0,1 - 1,0 % en peso
Absorbedor de violeta	0,03 - 0,16 % en peso

5

[0065] Con ello el absorbedor de violeta es un colorante de las fórmulas I y/o II o una realización ventajosa de ellas.

10

[0066] En otra realización la proporción del THFMA puede ser mayor que 20%, particularmente hasta 50%, con lo cual la proporción del componente HEMA puede entonces ser menor que 50% y/o la proporción de EOEMA puede ser menor que 30%. EOEMA puede también no estar presente.

15

[0067] En todas las formas de realización los porcentajes en peso de los componentes en la composición respectiva en suma se eligen de manera que resultan 100%, con lo cual eventualmente están incluidos iniciadores radicales o sus componentes insertados en el polímero aún presentes.

20

[0068] Un reticulante apropiado es por ejemplo EGDMA (etilenglicoldimetacrilato). Como iniciador radical puede - eventualmente en dependencia de las temperaturas de reacción - sin embargo por ejemplo estar previsto también AIBN (Azo-bis-(isobutironitril)) y/o V65.

25

[0069] La composición oftálmica posee una biocompatibilidad alta y un valor de rotura de vértice alto (dioptría). Además la composición oftálmica es adecuada especialmente bien para la fabricación de lentes oftálmicas para aplicaciones de sección pequeñas, particularmente para aplicaciones MICS. La composición oftálmica posee además preferiblemente un contenido de agua de entre 20% y 35%, particularmente entre 24% y 30%.

30

[0070] Otro aspecto de la invención se refiere a una lente oftálmica, que según la invención es utilizable de manera más flexible y que absorbe luz violeta en el rango de longitudes de ondas hasta aproximadamente 430 nm por lo menos en su mayoría, que sin embargo es permeable a luz azul en el rango de longitudes de ondas a partir de aproximadamente 450-460 nm por lo menos en su mayoría, en cuanto comprende una composición oftálmica según uno de los ejemplos de realización anteriores con uno de los colorantes citados precedentemente de la fórmula general I y/o la fórmula general II.

35

[0071] La lente según la invención dispone por ello de un índice de refracción alto y de una plegabilidad especialmente buena con biocompatibilidad alta y se puede formar fundamentalmente de una sola pieza o de varias piezas. En este caso se puede prever fundamentalmente, que la lente consista exclusivamente en la composición oftálmica. Otras características y sus ventajas se deducen de la descripción anterior y valen correspondientemente para la lente oftálmica, con lo cual particularmente las formas de realización ventajosas de la composición oftálmica según el aspecto arriba citado se deben considerar como formas de realización ventajosas de la otra composición oftálmica.

40

[0072] En una configuración ventajosa de la invención se ha mostrado como ventajoso, cuando la lente está formada como lente intraocular. Se puede prever también una configuración como lente de contacto.

45

[0073] Un colorante de la fórmula general I y/o la fórmula general II y/o una composición oftálmica según uno de los ejemplos de realización anteriores puede utilizarse para la fabricación de una lente oftálmica, particularmente una lente intraocular o de contacto, y/o un implante medicinal, particularmente un implante de ojos. Las características resultantes y sus ventajas se deducen de las descripciones anteriores.

50

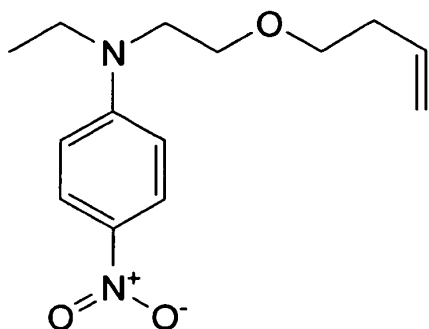
[0074] Otras características de la invención resultan de las reivindicaciones y los ejemplos de realización. Las características y combinaciones de características citadas precedentemente en la descripción así como las características y combinaciones de características citadas sucesivamente en los ejemplos de realización son no sólo utilizables en la respectiva combinación indicada, sino también en otras combinaciones, sin abandonar el marco de la invención.

55

Ejemplo 1

[0075] En el primer ejemplo para un colorante amarillo de la fórmula general I se establece la siguiente unión 1:

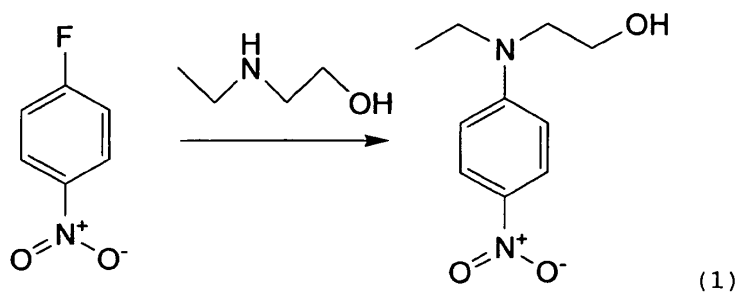
60



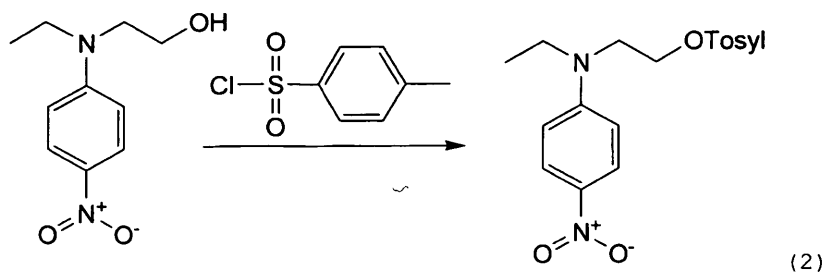
Unión 1: N-(2-(but-3-eniloxy)etil)-N-etil-4-nitrobenzenamina

Con: $R^1 = C_2H_4$, $R^2 = C_4H_7$, $R^3 = C_2H_5$, $R^4 = H$ y $X = O$. La síntesis de la unión 1 comienza con la transposición de 1-fluor-4-nitrobenzeno asequible comercialmente con el 2-etanol de etilamina igualmente disponible comercialmente según el esquema de reacción general

5

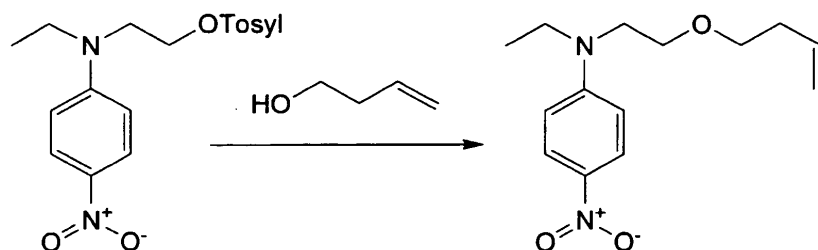


[0076] La etapa intermedia obtenida (1) (2-(Etil(4-nitrofenil)amino)etanol) es traspuesta a continuación con p cloruro de ácido toluenosulfónico según el esquema de reacción general



10

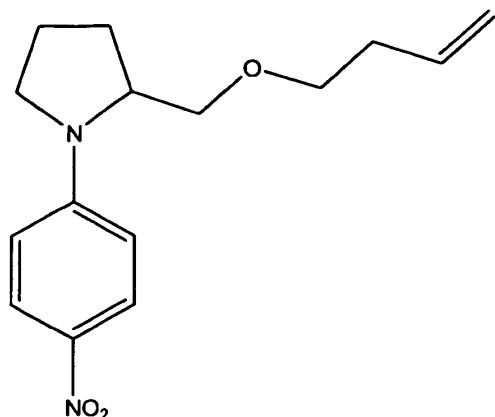
al grado intermedio (2) [2-(Etil(4-nitrofenil)amino)etil-4-metilbencenosulfonato]. La unión 1 con un grupo de vinilo polimerizable es finalmente obtenido por la sustitución de la etapa intermedia (2) con 1-Hidroxi-3-Buteno:



15

Ejemplo 2

[0077] En el segundo ejemplo para un colorante amarillo de la fórmula general II con un grupo de vinilo se establece la unión 2

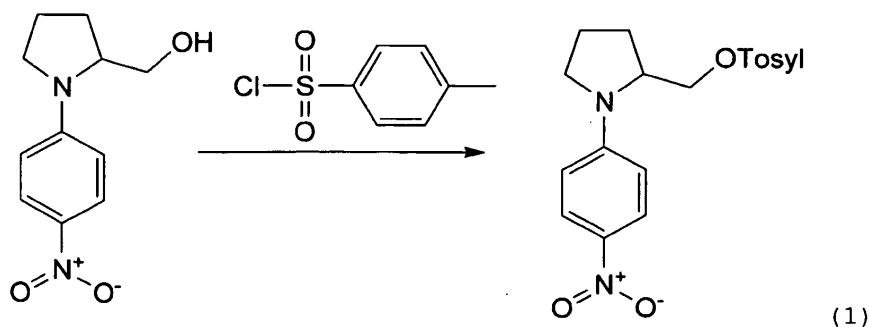


Unión 2: 2-((But-3-eniloxy)metilo)-1-(4-nitrofenilo)pirrolidina con:

$R^1 = \text{CH}_2$, $R^2 = \text{C}_4\text{H}_7$, R^3 y $R^4 = \text{H}$, $n = 0$ y $X = \text{O}$

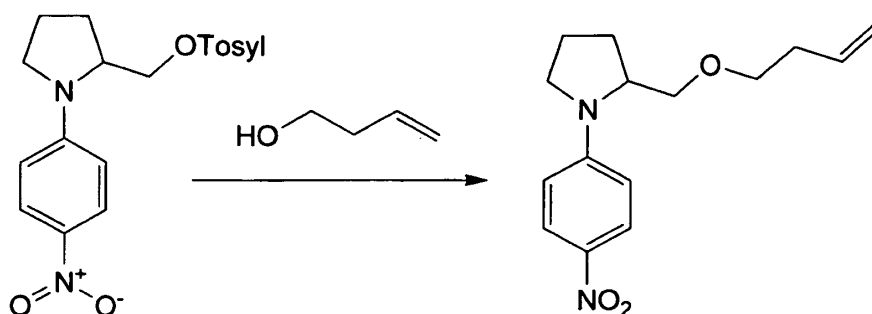
5

La síntesis de la unión 2 comienza con la transposición de (1-(4-Nitrofenil) pirrolidina-2-yl)metanol disponible comercialmente con cloruro de ácido de p-toluenosulfonil para el producto intermedio (1).



10

[0078] La unión 2, que comprende un grupo de vinilo polymerizable, se obtiene con una sustitución sucesiva del producto intermedio (1) con 1-Hidroxi-3-Buteno:



15

Descripción de síntesis detallada:

[0079] (S)-[1-(4-Nitrofenil)pirrolidina-2-yl]metanol (11,5 g, 51,7 mmol), hidrogensulfato de tetrabutilamonio (TBAHS, 2,8 g, 8,2 mmol) e hidróxido de sodio pulverizado (14,3 g, 357 mmol) se unen en 120 ml de tetrahidrofurano (THF). A continuación se añade a la deposición a 5°C-10°C cloruro de ácido de p-toluenosulfon en porciones (11,5 g, 60,3 mmol) durante 10 minutos. La mezcla reactiva se remueve durante 2 horas a 5°C.

20

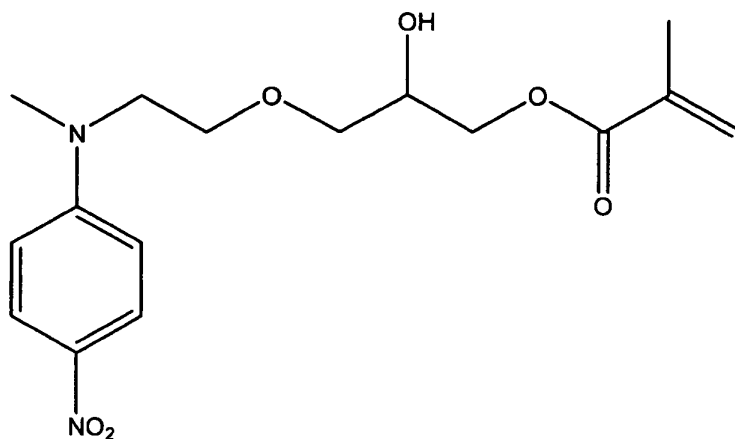
[0080] Para la reelaboración la mezcla se diluye con solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada (75 ml) y se remueve 10 minutos a temperatura ambiente. Las fases se separan. La fase acuosa es extraída con diclorometano (3x15 ml). Las fases orgánicas unidas se secan con Na_2SO_4 y luego se filtran. Los componentes volátiles del filtrado son eventualmente completamente eliminados en el vacío. Permanece el producto intermedio amarillo (1) (Tolueno-4-ácido sulfónico-(S)-1-(4-nitrofenilo)pirrolidina-2-ilmetil-éster) (21,3 g, aprox. 100%) como sustancia sólida, que puede

25

utilizarse sin otra limpieza para la reacción consecutiva. El producto intermedio (1) (21,3 g, aprox. 51,7 mmol), Toluol (175 ml), 1-Hidroxi-3-butenol (26,2 g, 36,3 mmol), sulfato tetrabutiloamoniohidrógeno (5,2 g, 15,3 mmol) y solución de hidróxido de sodio de 50% (70 g, 873 mmol) son unidos. Entonces la mezcla reactiva se remueve 90 minutos a 65°C hasta 70°C. Para la reelaboración la mezcla se traslada con 65 ml de agua. Las fases se separan. La fase acuosa es extraída con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas unidas se secan con Na₂ SO₄ y luego se filtran. Los componentes volátiles del filtrado pueden ser completamente eliminados en el vacío. El residuo (aceite castaño, 21,6 g) es depurado cromatográficamente en columna (disolvente ciclohexano/etilacetato 11:1). El aceite amarillo obtenido (8,58 g) preferiblemente puede ser cristalizado durante la noche. Para la limpieza completa el producto es recrystalizado de metanol dos veces. Los cristales son disueltos en metanol (50 ml) a temperatura ambiente. La solución a continuación es enfriada lentamente a -55°C hasta -60°C y después es removida durante 10 minutos. Los cristales caídos se aspiran y se lavan con hexano frío (-75°C, 3x10 ml). Este procedimiento fue repetido de nuevo. La unión 2 ((S)-2-But-3-eniloximetil-1-(4-nitro-fenil)pirrolidina) se obtiene como sustancia sólida amarilla en un rendimiento de 57% (8,20 g) con un punto de fusión de 35-36°C (pureza HPLC 99,7%). Sin embargo hay que destacar, que la síntesis no se tiene que realizar con eductos enantioméricamente puros y se pueden utilizar también mezclas racémicas.

Ejemplo 3

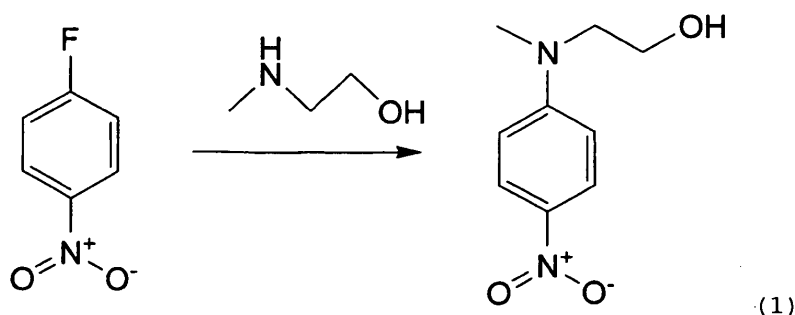
[0081] En el tercer ejemplo de un colorante amarillo de la fórmula general I con un grupo de metacrilato se establece la unión 3



Unión 3: 2-Hydroxy-3-(2-(metil(4-nitrofenil)-amino)etoxi)propilmetacrilato con:

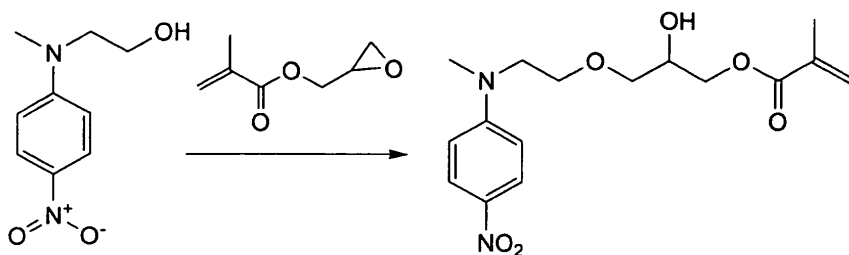
$R^1 = C_5H_{10}O_2$, $R^2 = C_4H_5O$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$ y $X = O$

La síntesis de la unión 3 comienza a su vez con la transposición del 1-fluoro 4-nitrobenzénico asequible comercialmente con el 2-Metilaminoetanol disponible comercialmente para el producto intermedio (1) [2 (metilo (4 nitrofenil)amino)-etanol].



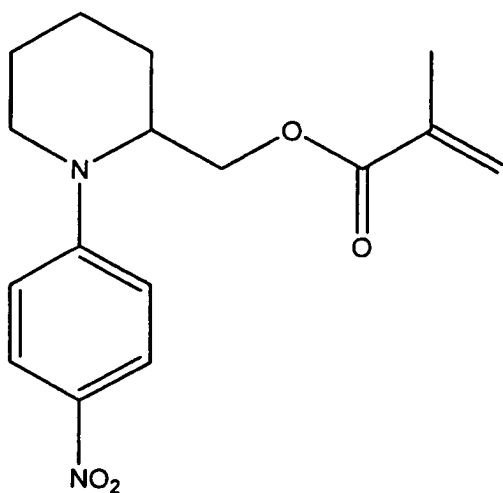
30

[0082] El producto intermedio obtenido (1) es traspuesto a continuación con glicidilésteres de ácido metacrílico para la unión 3:



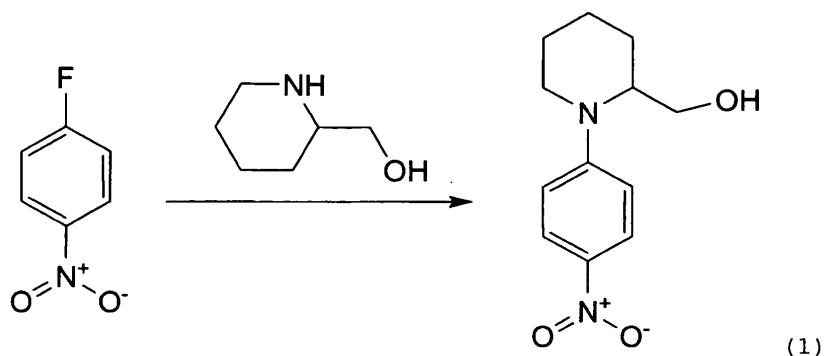
Ejemplo 4

- 5 [0083] En el cuarto ejemplo para un colorante amarillo de la fórmula general II con un grupo de metacrilato se establece la unión 4:

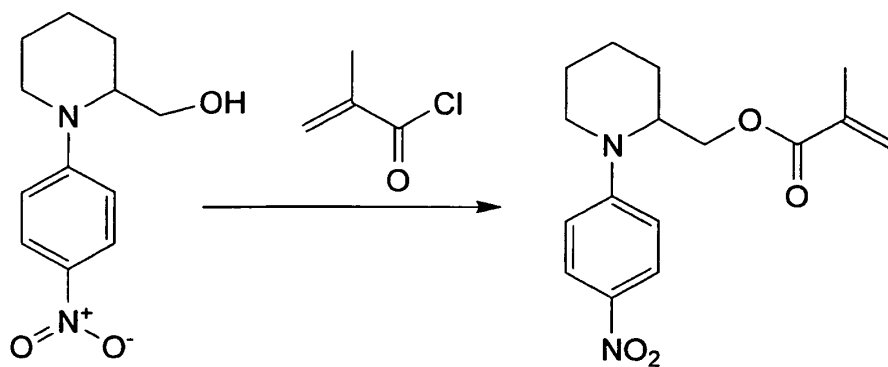


- 10 Unión 4: (1-(4-Nitrofenil)piperidina-2-yl)-metilmetacrilato
con:
 $R^1 = \text{CH}_2$, $R^2 = \text{C}_4\text{H}_5\text{O}$, R^3 y $R^4 = \text{H}$, $n = 1$, $R^5 = \text{H}$ y $X = \text{O}$.

- 15 [0084] La síntesis de la unión 3 comienza con la transposición 1-Fluor-4- nitrobenceno asequible comercialmente con el Piperidina-2-metanol igualmente disponible comercialmente para el producto intermedio (1) ((1-(4- nitrofenil)piperidina-2-yl)metanol).



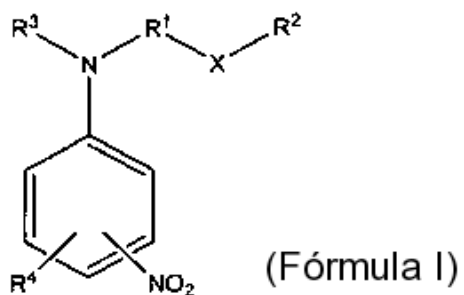
- [0085] El producto intermedio obtenido (1) se esterifica entonces con cloruro de ácido metacrílico para la unión 4.



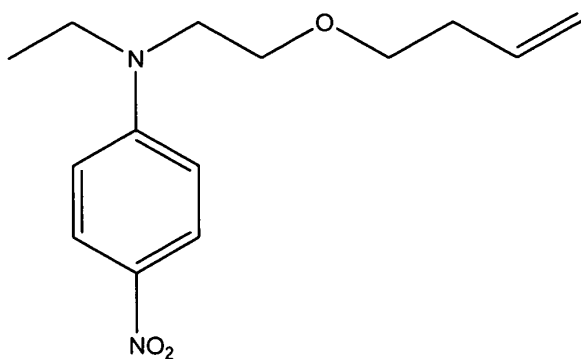
5 [0086] Los valores de parámetros indicados en los documentos para la definición de condiciones de medición y de proceso para la caracterización de características específicas del objeto de la invención también en el marco de desviaciones - por ejemplo en base a errores de medición, defectos de sistema, errores de balanza, tolerancias DIN y similares - se consideran como incluidos dentro del marco de la invención.

REIVINDICACIONES

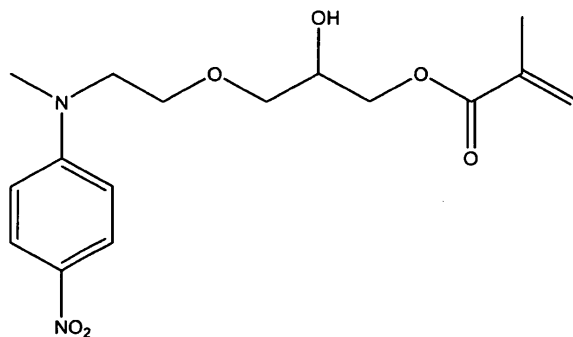
1. Composición oftálmica con un colorante de la fórmula general I



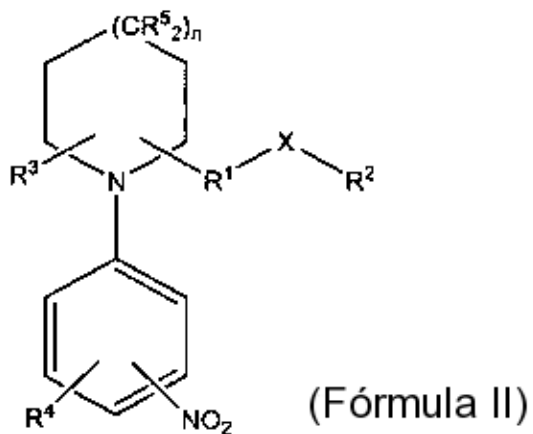
5 donde el colorante de la fórmula general I posee la estructura



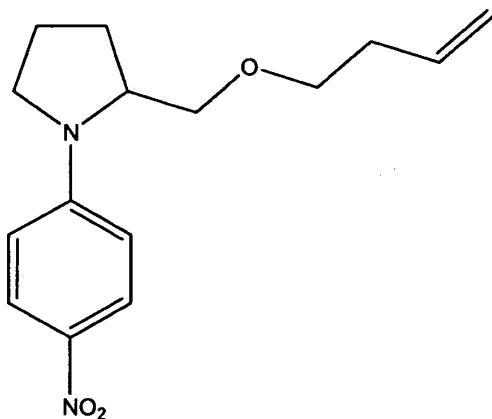
o la estructura



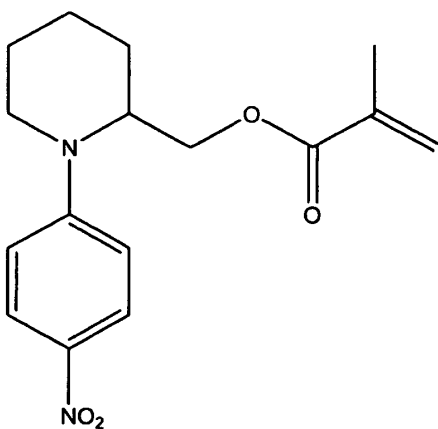
10 2. Composición oftálmica con un colorante de la fórmula general II



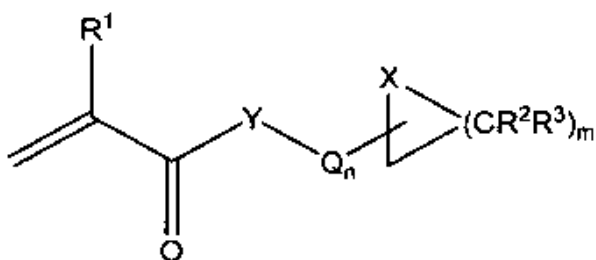
donde el colorante de la fórmula general II posee la estructura



o la estructura



- 5 3. Composición oftálmica según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual el colorante se inserta covalentemente en un polímero.
4. Composición oftálmica según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, que comprende un monómero según la fórmula general III que sigue



(fórmula general III)

10

donde

R^1 , R^2 y R^3 significan, respectivamente independiente, hidrógeno o alquilo,

Y: significa O o NR^4 con R^4 seleccionado de hidrógeno o de alquilo,

X: significa O, S, SO o SO_2 ,

15

Q: significa una unidad de estructura seleccionada a partir de CHR^5 o $(CHR^5CHR^6O)_i$ CH_2 , donde R^5 y R^6 significan, respectivamente independiente, hidrógeno o alquilo,

n e i, significan, respectivamente independiente, un número entero entre 1 y 10 y

m un número entero entre 2 y 6.

20

5. Composición oftálmica según una de las reivindicaciones 1 hasta 4, que comprende:

- 50-90%, preferiblemente 70-85% de HEMA;
 - 10-40%, preferiblemente 15-30% de MMA;
 - 5 - 0,25-1,5%, preferiblemente 0,4%-0,6% de reticulante;
 - 0,01-0,3% de iniciador radical;
 - 0,1-3,0%, preferiblemente 0,70-0,80% de absorbedor de rayos UV; y
 - 10 - 0,02-0,3%, preferiblemente 0,15-0,17% de colorante.
6. Lente oftálmica, que comprende una composición oftálmica según una de las reivindicaciones 1 hasta 5.
- 15 7. Lente oftálmica según la reivindicación 6, **caracterizada por el hecho de que** está formada como lente intraocular o como lente de contacto.