

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 083**

51 Int. Cl.:

**C08F 220/38** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2008 E 08801888 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 2188317**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de polímeros teñidos**

30 Prioridad:

**13.09.2007 GB 0717877**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.06.2013**

73 Titular/es:

**GEO SPECIALTY CHEMICALS UK LIMITED  
(100.0%)  
One Glass Wharf  
Bristol BS2 0ZX, GB**

72 Inventor/es:

**MCKENNA, PETER;  
GRAHAM, MICHAEL BRETT y  
MATTHEWS, MELISSA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 407 083 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**

Procedimiento mejorado para la preparación de polímeros teñidos

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de materiales poliméricos teñidos, especialmente aquellos para uso en dispositivos de la técnica médica, especialmente lentes de contacto.

5 Las lentes de contacto ya se utilizan desde hace muchos años como ayudas ópticas. Ocasionalmente se ha deseado proveer estas lentillas de una tonalidad de color, para lo cual se conocen varias posibilidades. Una técnica anterior para teñir lentillas se basaba en la incorporación de pigmento mediante suspensión de pigmento coloidal en el monómero antes de su polimerización. Ejemplos de pigmento de este tipo son C.I. Pigment Blue 15, C.I. Pigment Violet 23, C.I. Pigment Blue 36, C.I. Vat Orange 1, C.I. Vat Brown 1, C.I. Vat Yellow 3, C.I. Vat Blue 6 y C.I. Vat Green 1. Era desventajoso en los pigmentos la dificultad para alcanzar tamaños de partícula suficientemente pequeños, de manera que el pigmento fuera invisible y homogéneo, y presentara la estabilidad durante el almacenamiento limitada del coloide.

15 Según un procedimiento convencional, la lentilla se fabrica, a continuación se aplica una disolución de un colorante y el colorante se une al polímero que forma la lentilla. Un procedimiento de este tipo se describe, por ejemplo, en el documento US-PS 4.553.975. Después, las lentes de contacto preformadas fabricadas a partir de un material de lentilla polimérico se hacen reaccionar con un colorante reactivo de forma que el colorante se una lateralmente con grupos hidroxilo, amino, amido o mercapto presentes en el polímero.

20 Alternativamente a esto, según el documento US-PS 4.553.975 también es posible hacer reaccionar un monómero como HEMA con el colorante reactivo antes de la polimerización. A este respecto, el colorante reacciona de nuevo con el grupo hidroxilo del HEMA; un monómero utilizado en el procedimiento también debe contener al menos un grupo funcional que está capacitado para reaccionar con un colorante reactivo. Ejemplos de grupos funcionales de este tipo son grupos hidroxilo, amino, amida y tio. A este respecto, el colorante reactivo debe estar capacitado para formar un enlace tipo éter.

25 Un procedimiento especial de esta técnica anterior se describe en el documento EP 0 595 575, según el cual una lente de contacto blanda se provee de una tonalidad haciendo reaccionar un colorante de halogenotriazina con un monómero hidrófilo antes de la polimerización dando un producto de colorante-monómero que a continuación se polimeriza con otro monómero. A este respecto, el colorante reacciona en la etapa de reacción inicial con el grupo hidroxilo de un monómero como HEMA, copolimerizándose el monómero formado a este respecto, que todavía contiene el grupo vinilo procedente del HEMA, mediante cualquier grupo vinilo con otro HEMA. En el documento EP 0 963 761 se usa una tecnología similar, y un procedimiento similar se describe en el documento JP 08 327954, uniendo un colorante con un monómero antes de la polimerización con ayuda de una disolución alcalina.

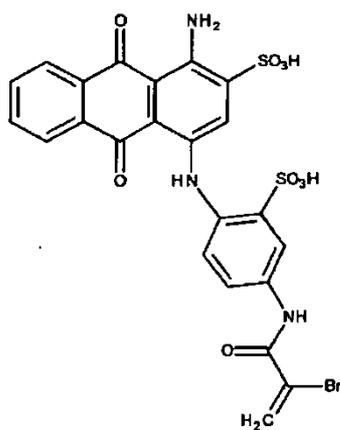
30 También se conocen ensayos para incorporar en la lentilla el colorante mediante polimerización del monómero hidrófilo en presencia del colorante. Así, por ejemplo, en el documento US-PS 5.151.106 se describe un procedimiento en el que un colorante reactivo se incorpora en su interior en la formación del polímero, estando incluido el colorante reactivo en el polímero. Después de la polimerización, el producto se trata con una base y así se une el colorante con el polímero.

40 En el documento US-PS 5.055.602 se sigue otro camino. Conforme a ello se da a conocer un monómero de antraquinona difuncional en el que ambos grupos amino de un colorante de antraquinona están funcionalizados dando un resto orgánico insaturado polimerizable. Los compuestos de este tipo, para los cuales es típica la 1,4-bis(4-(2-metacriloxietil)fenilamino)antraquinona, pueden copolimerizarse a continuación con otros monómeros dando polímeros en los que la agrupación de antraquinona está transversalmente reticulada en el polímero.

En el antiguo documento GB 1.400.892 se describe un procedimiento para la fabricación de una lente de contacto en el que al menos un éster de ácido metacrílico se copolimeriza con un colorante reactivo definido.

45 Se ha encontrado ahora que mediante la utilización de un colorante monofuncional especial, que puede copolimerizarse con monómeros adecuados, puede obtenerse un valioso producto. La invención es especialmente adecuada para el uso en la preparación de polímeros para lentes de contacto y otros dispositivos de la técnica médica.

Por tanto, es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de un polímero teñido, en el que un compuesto de fórmula I:



( I )

o una sal el mismo se copolimeriza con un monómero polimerizable que contiene un grupo vinilo.

Preferiblemente se usa el compuesto de fórmula (I) en forma de una sal, especialmente de una sal de metal alcalino, por ejemplo, de una sal de sodio.

5 En la Figura 1 está representada la forma de sal de sodio del compuesto usado en la presente invención. A este respecto se trata del colorante habitual en el comercio Reactive Blue 69.

Según la invención, a diferencia del documento US-PS 4.553.975, ni el colorante debe fijarse a un grupo hidroxilo del polímero ni, a diferencia del documento EP 595 575, un colorante debe hacerse reaccionar previamente con el grupo hidroxilo del monómero utilizado para la preparación del polímero. Como además el colorante también está  
10 incorporado en la cadena principal del polímero, el colorante tampoco puede eliminarse del polímero después de la formación.

Los polímeros preparados según la invención son nuevos. Por tanto, la invención también se refiere a un polímero que contiene en la cadena principal unidades que se derivan de un compuesto de fórmula (I), así como unidades que se derivan de al menos otro monómero que contiene grupos vinilo polimerizable.

15 El polímero preparado según el procedimiento según la invención es preferiblemente adecuado para uso en dispositivos de la técnica médica como, por ejemplo, catéteres, implantes, prótesis endovasculares, lentes intraoculares y lentes de contacto, especialmente lentes de contacto, y muy especialmente lentes de contacto, especialmente lentes de contacto blandas. Una ventaja de la presente invención radica en que las lentes de contacto blandas fabricadas según la invención se hidratan y están listas para ser usadas inmediatamente después  
20 de sacarse del molde en el que se fabricaron. A diferencia del documento GB-PS 1.400.982, pág. 3, línea 8-10, "... el polímero metacrílico copolimerizado con un colorante reactivo se convierte en la lentilla coloreada deseada mediante moldeado y pulido", no se requiere pulido.

En el caso de lentes de contacto blandas se trata de lentillas de tipo gel fabricadas mediante la polimerización de monómeros hidrófilos. A los monómeros hidrófilos adecuados pertenecen, por ejemplo, ésteres hidroxílicos de ácido acrílico, metacrílico, itacónico, fumárico y maleico, N,N-dimetilacrilamida (DMA), N-vinilpirrolidona (NVP) y ácido estirenosulfónico.  
25

Como monómero hidrófilo sirve preferiblemente un éster hidroxílico de ácido acrílico o metacrílico como, por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo (HEMA) o hidroxiacrilato de etilo (HEA), metacrilato de glicerilo, hidroximetacrilato de propilo, acrilato de hidroxipropilo y acrilato de hidroxitrimetileno. Como monómero hidrófilo se  
30 utiliza de manera muy especialmente preferida HEMA.

El monómero hidrófilo puede copolimerizarse en el mejor de los casos con un comonómero adecuado como, por ejemplo, con un comonómero hidrófobo, para alcanzar propiedades deseadas. Así, además de los monómeros hidrófilos, pueden utilizarse, por ejemplo, ácido acrílico y metacrílico, acrilato y metacrilato de alquilo y cicloalquilo, N-(1,1-dimetil-3-oxobutil)acrilamida y compuestos de N-vinilo heterocíclicos, que contienen un grupo carbonilo  
35 adyacente al nitrógeno en el anillo como, por ejemplo, N-vinilpirrolidona. Así, en el uso de ácido metacrílico (MAA) como comonómero puede elevarse el contenido de agua en equilibrio de la lentilla. Adicionalmente, para mejorar la estabilidad dimensional de la lentilla pueden utilizarse en pequeñas cantidades monómeros de reticulación polifuncionales como dimetacrilato de etilenglicol (EGMDA) y trimetacrilato de trimetilopropano (TMPTMA). Además, para mejorar las propiedades de los polímeros pueden utilizarse agentes de reticulación. A los ejemplos  
40 de agentes de reticulación convencionales pertenecen, por ejemplo, trimetacrilato de trimetilopropano,

dimetacrilatos de etilenglicol (EDMA), dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol y bis-alilcarbonato de dietilenglicol.

5 Según el procedimiento según la invención también pueden fabricarse lentes de contacto teñidas basadas en hidrogeles de silicona. Información sobre éstos se encuentran, por ejemplo, en los documentos US-PSen 4.139.513, 4.711.943, 5.070.215, 5.610.252, 6.867.425, 6.020.445, 5.998.498 y 6.822.016.

Además, según el procedimiento según la invención también pueden fabricarse lentes de contacto duras teñidas. Como monómero para la fabricación de lentes de contacto duras es adecuado metacrilato de metilo, acetato-butirato de celulosa (CAB), metacrilato de alquilo, metacrilato de siloxanilo, metacrilato de polisiloxano y metacrilato de fluoroalquilo.

10 Para fines de aplicación ajenos a las lentes de contacto, el procedimiento según la invención también puede realizarse en un monómero que contiene vinilo discrecional.

15 Bajo todos los aspectos de la presente invención, la mezcla de reacción también puede contener, además de colorante y monómero, un iniciador para la reacción de polimerización, y concretamente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0,05 al 1%. A ejemplos típicos de iniciadores pertenecen peróxido de lauroilo, peróxido de benzoilo, percarbonato de isopropilo, azobisisobutironitrilo, benzoína y sus ésteres, así como sistemas rédox como persulfato de amonio/metabisulfito de sodio. En lugar de éstos o también adicionalmente, la reacción de polimerización también puede iniciarse mediante la acción de radiación ionizante o actínica como, por ejemplo, luz UV, luz visible, rayos X, haces electrónicos o una fuente radiactiva.

20 Como es sabido, la polimerización puede realizarse en sustancia o en presencia de un disolvente o diluyente. Para la preparación de polímeros para uso en dispositivos de la técnica médica pueden utilizarse disolventes o diluyentes biocompatibles como, por ejemplo, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, agua y mezclas de los mismos.

25 Condiciones de polimerización adecuadas son suficientemente conocidas para el experto. En el presente caso es importante elegir las condiciones de forma que el colorante se copolimerice con el monómero y no reaccione, por ejemplo, con un grupo hidroxilo presente en el monómero como, por ejemplo, un grupo hidroxilo en HEMA, dando un enlace éter con el monómero. También deben evitarse apropiadamente condiciones básicas.

La cantidad de colorante reactivo que va a añadirse a la mezcla de reacción depende de la intensidad de color requerida. Muy en general puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo del 0,01 a aproximadamente el 0,75, preferiblemente del 0,05 al 0,5% en peso, referido al peso del monómero.

30 Según un procedimiento preferido para la fabricación de una lente de contacto, una cantidad formadora de lentilla de una mezcla polimerizable se dosifica en un molde correspondiente a la forma de la lente de contacto final en estado hidratado. Después, la mezcla polimerizable se cura en el molde, por ejemplo, mediante aplicación de radiación ionizante o actínica como se ha descrito anteriormente.

Los siguientes ejemplos explicarán más detalladamente la invención.

35 **EJEMPLO 1**

**Fabricación de lentes de contacto teñidas basadas en HEMA**

Se preparó una mezcla de monómeros homogénea a partir de la composición citada en la Tabla 1. Gotas de la misma se dispusieron en moldes de lentes de contacto y a continuación se polimerizaron durante dos horas bajo una fuente de luz UV fluorescente (Radio Spares: número de catálogo 497-656).

40 Tabla 1

|                               |                |
|-------------------------------|----------------|
| HEMA ULTRA                    | 98,44% en peso |
| Pluronic F147                 | 1,00% en peso  |
| Dimetacrilato de etilenglicol | 0,34% en peso  |
| Éter metílico de benzoína     | 0,17% en peso  |
| Colorante (Reactive Blue 69)  | 500 ppm        |

Las lentillas fabricadas a continuación a partir de la anterior formulación se hincharon en una disolución de cloruro sódico tamponada. A continuación se comprobó la estabilidad del color hirviendo en disolución de cloruro sódico tamponada e investigando la disolución de cloruro sódico para colorante fugado.

5 No se liberó colorante en la disolución de cloruro sódico. La disolución de cloruro sódico permaneció clara (blanco agua).

**EJEMPLO 2**

Comparación de lentes de contacto teñidas

10 Se prepararon dos mezclas de monómeros homogéneas filtradas a partir de las composiciones citadas en la Tabla 2. Gotas de la misma se dispusieron en moldes de lentes de contacto y a continuación se polimerizaron durante dos horas bajo una fuente de luz UV fluorescente (Radio Spares: número de catálogo 497-656).

Tabla 2

|                               | Lentillas A con Reactive Blue 69 | Lentillas B con Reactive Blue 4 |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| HEMA ULTRA                    | 98,48% en peso                   | 98,39% en peso                  |
| Pluronic F147                 | 1,00% en peso                    | 1,00% en peso                   |
| Dimetacrilato de etilenglicol | 0,34% en peso                    | 0,34% en peso                   |
| Éter metílico de benzoína     | 0,17% en peso                    | 0,17% en peso                   |
| Colorante                     | 100 ppm                          | 1000 ppm                        |

15 Las lentillas secas fabricadas a continuación a partir de la anterior formulación se compararon, correspondiéndose las lentillas A con 100 ppm de Reactive Blue 69 visualmente en intensidad de color con las de 1000 ppm de Reactive Blue 4 (usado en lentes de contacto habituales en el comercio).

**EJEMPLO 3**

Fabricación de lentes de contacto teñidas basadas en GMMA

20 Se prepararon dos preparados para lentillas distintos con metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo (monometacrilato de glicerina) como componente principal según la siguiente Tabla 3. Las lentillas se curaron análogamente al Ejemplo 1 y se hidrataron con disolución de cloruro sódico habitual en el comercio dando un hidrogel estable.

Tabla 3

| Material                      | Lentilla a<br>composición | Lentilla b<br>composición |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Monometacrilato de glicerol   | 91,9%                     | 32,8%                     |
| Metacrilato de hidroxietilo   | -                         | 65,63%                    |
| N-metilpirrolidona            | 8,2%                      | -                         |
| Pluronic F-127                | -                         | 1,00%                     |
| Dimetacrilato de etilenglicol | -                         | 0,34%                     |
| Éter metílico de benzoína     | 0,33%                     | 0,17%                     |
| Reactive Blue 69              | 500 ppm                   | 500 ppm                   |

En ambos preparados, el colorante fue retenido en el polímero y no se liberó en la disolución de cloruro sódico.

**EJEMPLO 4**

Preparación de lentes de contacto ricas en agua teñidas basadas en HEMA

Se preparó un preparado rico en agua según la formulación según la Tabla 4. Las lentillas se curaron análogamente al Ejemplo 8 y se hidrataron con disolución de cloruro sódico habitual en el comercio dando un hidrogel estable.

5

Tabla 4

| Material                      | Composición |
|-------------------------------|-------------|
| Metacrilato de hidroxietilo   | 96,44%      |
| Ácido metacrílico             | 2,00%       |
| Pluronic F-127                | 1,00%       |
| Dimetacrilato de etilenglicol | 0,34%       |
| Éter metílico de benzoína     | 0,17%       |
| Reactive Blue 69              | 500 ppm     |

En el preparado, el colorante fue retenido en el polímero y no se liberó en la disolución de cloruro sódico.

**EJEMPLO 5**

Preparación de lentes de contacto teñidas basadas en hidrogel de silicona

10

Se preparó un preparado de hidrogel de silicona según la Tabla 5. Las lentillas se curaron análogamente al Ejemplo 8 y se hidrataron con disolución de cloruro sódico habitual en el comercio dando un hidrogel estable.

Tabla 5

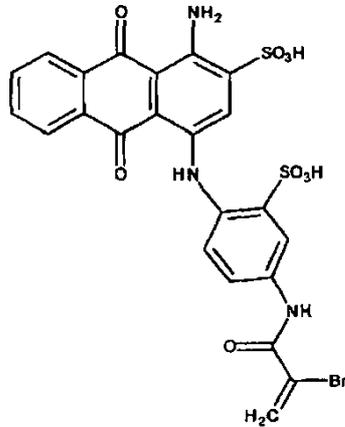
| Material                                       | Composición |
|--|-------------|
| Dimetacrilamida                                | 39,21%      |
| Metacrilato de tris(trimetilsiloxi)siilpropilo | 55,32%      |
| N-metilpirrolidona                             | 4,04%       |
| Dimetacrilato de etilenglicol                  | 1,01%       |
| Éter metílico de benzoína                      | 0,41%       |
| Reactive Blue 69                               | 500 ppm     |

En el preparado, el colorante fue retenido en el polímero y no se liberó en la disolución de cloruro sódico.

15

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de un polímero teñido en el que un compuesto de fórmula I:



( I )

o una sal el mismo se copolimeriza con un monómero polimerizable que contiene un grupo vinilo.

- 5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se utiliza una sal de un compuesto de fórmula (I).
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que como sal se utiliza una sal de sodio.
- 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el monómero polimerizable que contiene un grupo vinilo se selecciona del grupo constituido por ésteres hidroxílicos de ácido acrílico, metacrílico, itacónico, fumárico y maleico, N,N-dimetilacrilamida, N-vinilpirrolidona y ácido estirenosulfónico.
- 10 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, en el que como monómero polimerizable se utiliza un éster hidroxílico de ácido acrílico o metacrílico.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, en el que como monómero polimerizable se utiliza metacrilato de hidroxietilo.
- 15 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que como monómero polimerizable que contiene un grupo vinilo se utiliza un hidrogel de silicona.
- 8.- Polímero que contiene en la cadena principal unidades que se derivan de un compuesto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, así como unidades que se derivan de al menos otro monómero que contiene grupos vinilo polimerizable.
- 20 9.- Dispositivo de la técnica médica que contiene un polímero según la reivindicación 8, seleccionándose los dispositivos de la técnica médica de catéteres, implantes, prótesis endovasculares, lentes intraoculares y lentes de contacto.
- 10.- Lentes de contacto de un polímero según la reivindicación 8.

Figura 1

