

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 754**

51 Int. Cl.:

**C08F 212/32** (2006.01)

**C08F 210/10** (2006.01)

**C08F 297/00** (2006.01)

**A61F 2/16** (2006.01)

**C08J 3/24** (2006.01)

**C08F 210/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2008 E 08797379 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2225291**

54 Título: **Poliiolefinas reticuladas para aplicaciones biomédicas y método para fabricarlas**

30 Prioridad:

**08.11.2007 US 986384 P**

**25.06.2008 US 145704**

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

**21.06.2013**

73 Titular/es:

**INNOLENE LLC (100.0%)  
12415 SW 136 Avenue Unit 3  
Miami, FL 33186, US**

72 Inventor/es:

**ZHOU, YONGHUA y  
PINCHUK, LEONARD**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 408 754 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

Poliolefinas reticuladas para aplicaciones biomédicas y método para fabricarlas.

### Antecedentes de la invención

#### Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a materiales poliméricos. Los materiales poliméricos son particularmente adecuados para aplicaciones biomédicas, tales como un componente de una lente intraocular.

#### Estado de la técnica

10 Los polímeros se han utilizado en aplicaciones biomédicas durante mucho tiempo. Los primeros estudios *in vivo* de implantes poliméricos revelaron que los polímeros son susceptibles a degradación en entornos fisiológicos y pierden integridad con el transcurso del tiempo. Un análisis detallado de la relación entre la estructura y las biopropiedades condujo al descubrimiento de Pinchuk de la bioestabilidad superior de los materiales basados en poliisobutileno. La aplicación biomédica de los materiales basados en poliisobutileno se describe en las patentes de Estados Unidos núm. 5.741.331; 6.102.939; 6.197.240; 6.545.097; y 6.855.770. La primera aplicación comercial de dichos materiales es el uso de SIBS en el Stent TAXUS® de Boston Scientific Corporation, que se considera el lanzamiento más exitoso de la historia de un dispositivo biomédico.

15 SIBS es un copolímero de tres bloques termoestable que consiste en poliisobutileno (PIB) como el bloque central de caucho y poliestireno (PS) como los bloques laterales duros. Debido a la inmiscibilidad de PIB y PS, el material SIBS tiene una morfología separada de microfases en la que la fase de PS forma reticulaciones físicas en la matriz de la fase PIB de caucho. Debido a la naturaleza termoplástica de la reticulación, el material SIBS se deforma y puede perder su dimensión. SIBS no tolera la alta temperatura de esterilización en autoclave debido a la limitación por la temperatura de transición vítrea del PS. Como consecuencia, la esterilización de SIBS es difícil, ya que la gamma-esterilización rompe el SIBS y la esterilización de óxido de etileno es engorrosa.

20 PIB se reticula comúnmente a través de vulcanización. Primero, el isobutileno se copolimeriza con dienos conjugados en una pequeña fracción (1-5%), tales como butadieno, de modo que hay dobles enlaces carbono-carbono en el elemento principal que proporcionan sitios para vulcanización; en segundo lugar, el copolímero isobutileno/butadieno se calienta con azufre y se reticula mediante el azufre. Para acelerar el proceso de vulcanización, o bien el polímero se activa como en el caso de caucho halo-butílico, o se añaden aceleradores tales como resinas, óxido de zinc, xantatos y sistemas quinoides. Un proceso de vulcanización extremadamente rápido implica mezclar disolución de caucho butílico con monocloruro de azufre a temperatura ambiente (Erman et al, Macromolecules, Vol. 33, 2000, 4822-4827). Las sustancias químicas utilizadas para vulcanización de caucho butílico son tóxicas para el cuerpo humano. La extracción por disolvente es necesaria para la eliminación de residuos tóxicos, pero la extracción completa es difícil y demanda mucho tiempo.

25 PIB puede reticularse utilizando química de silicona. Kaneka desarrolló PIB funcional telequímico (marca: Epion) con grupos terminales de sililo o alilo, que pueden reticularse por humedad o añadiendo silanos. Faust et al describieron un PIB de sililo virtualmente telequímico, que se somete a reticulación a temperatura ambiente como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6268451.

Los derivados de benzociclobuteno y 1-hexeno se analizaron en Fishback et al., "A New Non-Toxic, Curing Agent for Synthetic Polyolefins," Bio-Medical Materials and Engineering, Vol. 2, pág. 83-87.

30 Fishback preparó polímeros que contenían 1-hexeno, alil-benzociclobuteno y un dieno, o bien 7-metil-1,6-octadieno o 5-metil-1,4-hexadieno, utilizando técnicas de polimerización de radicales libres. Si bien el polímero demostró mejores propiedades, requiere negro de humo de gas natural como carga, y es polimerizable solamente a través de técnicas de química de radicales libres que necesitan el uso de iniciadores de radicales libres. Además, existe la necesidad de extraer los polímeros no reticulados para quitar los iniciadores del sistema, ya que si no se extraen, los iniciadores dejarían el polímero con un color púrpura indeseable.

35 Los copolímeros de un comonómero de olefina que tienen un grupo benzociclobuteno colgante (en lo sucesivo "grupo BCB") con ciertos otros comonómeros de alqueno (tales como monómeros de alfa-metil-estireno y monómeros de tipo norborneno iso-olefínico) se conocen, respectivamente, de los documentos, WO2004/072133 y WO2004/073018. Los copolímeros, que son reticulables por encima de 180°C y pueden producirse por polimerización catiónica, se proponen para elaborar semiconductores con espacio de aire.

40 Hemos desarrollado ahora otros copolímeros de comonómeros de olefina catiónicamente polimerizables que tienen un grupo BCB colgante con comonómeros de iso-olefina seleccionados, donde los copolímeros son útiles, entre otros, en dispositivos médicos implantables, y en particular para lentes intraoculares.

El copolímero de acuerdo con la presente invención comprende:

(a) una pluralidad de unidades comonoméricas derivadas de por lo menos un monómero de iso-olefina catiónicamente polimerizable seleccionado entre isobutileno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-1-penteno y 2-metil-1-hexeno;

(b) una pluralidad de unidades comonoméricas derivadas de por lo menos un monómero de olefina catiónicamente polimerizable que tiene un grupo BCB colgante; y, opcionalmente

5 (c) una pluralidad de unidades comonoméricas que incluyen por lo menos un monómero formador de vidrio.

El copolímero de acuerdo con la invención se produce por polimerización catiónica, como se describe en las reivindicaciones anejas.

Típicamente, cada una de las unidades comonoméricas respectivas ocurre en la molécula de copolímero a una frecuencia de por lo menos 2 veces, y más típicamente por lo menos 50, 100, 1000 o más veces.

10 El copolímero de acuerdo con lo invención es bioestable, exhibe mayor resistencia a la tracción, no requiere una carga y es adecuado para muchas aplicaciones. El copolímero puede reticularse en un modo tal que tenga mejor resistencia a la deformación y/o estabilidad dimensional, especialmente al tensionarse o a temperaturas elevadas. El copolímero puede reticularse químicamente a temperaturas elevadas (p. ej., superiores a 180°C) sin adición o evolución de pequeñas moléculas y puede soportar esterilización a alta temperatura.

15 El copolímero incluye, en forma copolimerizada, una iso-olefina ramificada que tiene 4 a 7 átomos de carbono que es catiónicamente polimerizable; un comonómero de olefina catiónicamente polimerizable que contiene BCB como grupo colgante; y opcionalmente un comonómero formador de vidrio. El copolímero puede adoptar diversas formas, tales como un copolímero aleatorio lineal, un copolímero de bloque lineal, un copolímero aleatorio estrella y un copolímero de bloque estrella u otras formas de copolímeros hiper-ramificadas. El copolímero preferiblemente se  
20 somete a reacción de reticulación a temperaturas elevadas (preferiblemente encima de 180°C).

Cambiando la composición y la estructura copolimérica pueden obtenerse materiales con dureza y densidad de reticulación variables para diversas aplicaciones biomédicas. Los ejemplos de dichos usos incluyen dispositivos médicos implantables tales como válvulas. Los ejemplos de dichos usos incluyen dispositivos implantables tales como válvulas cardíacas sintéticas, dispositivos de cierre farmacéutico, discos vertebrales, meniscos articulares,  
25 ligamentos artificiales, meniscos artificiales, injertos vasculares, bloques conectores de marcapasos y aislantes de plomo, tubos de drenaje para glaucoma, lentes intraoculares y similares. La presente invención comprende por lo tanto artículos, tales como lentes intraoculares, hechos a partir del copolímero de acuerdo con la invención.

La liberación de moléculas pequeñas que pueden causar inflamación cuando se introducen en el cuerpo es característica de PIB curados y terminados con sililo de la técnica anterior; como moléculas pequeñas incluyen metanol, etanol, ácido acético, cloro y similares. El copolímero de acuerdo con la invención evita la liberación de  
30 dichas moléculas.

Como se indicó, el copolímero de acuerdo con la invención en general se cura a temperaturas elevadas, tal como encima de 180°C. Debido al anillo de cuatro miembros deformado, el benzociclobuteno (BCB), se convierte a oxilileno a temperaturas encima de 180°C. A dichas temperaturas elevadas, el grupo BCB se somete a reacciones  
35 Diels-Alder con dienófilos para formar un anillo de seis miembros, o reacciona consigo mismo para formar un anillo de ocho miembros. Los polímeros que contienen múltiples grupos BCB colgantes por cadena molecular pueden reticularse térmicamente con o sin dienófilos. Cada reticulación consiste en una estructura anular de enlace carbono-carbono, que es más térmicamente estable que el puente de azufre en polímeros vulcanizados y más fuerte que el enlace Si-O en copolímeros de silicona. La reticulación de BCB solamente implica calor. Siempre y cuando el  
40 polímero sea estable a la temperatura de reticulación, no habrá sustancias químicas tóxicas implicadas.

Como se indicó, el comonómero de iso-olefina es catiónicamente polimerizable. Los alquenos que no son catiónicamente polimerizables, tales como 1-hexeno, no deben emplearse. De modo similar, muchos dienos tales como 1,3-butadieno, no pueden propagarse en una reacción de polimerización catiónica, ya que el carbono secundario en el grupo de vinilo frecuentemente causará la finalización de la reacción.

45 Como tales, los dienos típicamente se añaden solamente al elemento principal de un polímero como una cubierta o monoación a un extremo vivo. Véase De et al., "Relative Reactivity of C4 Olefins toward the Polyisobutylene Cation," *Macromolecules*, 39 (2006) pág. 6861-70. Asimismo, la polimerización catiónica eficaz puede ser difícil utilizando dienos que tengan carbonos terciarios estéricamente obstaculizados.

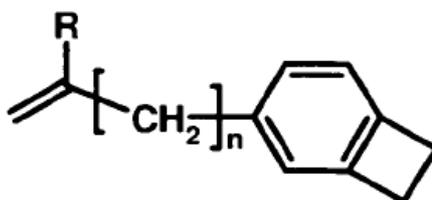
La iso-olefina catiónicamente polimerizable contiene un carbono terciario en el grupo vinilo. Como sabrán los  
50 expertos en la técnica, los cationes son estables en el carbono terciario debido a la capacidad donante de electrones de los carbonos circundantes que estabilizan la carga positiva del catión. Las moléculas tales como propeno contienen carbonos secundarios en el grupo vinilo y, como se sabe en la técnica, no son catiónicamente polimerizables. Específicamente, los carbonos secundarios en el grupo vinilo después de la polimerización dejan indeseablemente hidrógenos terciarios que son fácilmente extraídos por medios de oxidación simple o incluso  
55 medios ácidos para formar dobles enlaces. Por consiguiente, los polímeros de alquenos u olefinas que contienen

hidrógenos terciarios, tales como propileno y 1-hexeno, tienden a oxidarse con el paso del tiempo y a tornarse quebradizos. En consecuencia, los alcanos que tienen carbonos secundarios no son convenientes para reacciones de polimerización catiónica. Por otra parte, los alquenos que contienen carbonos terciarios formarán carbonos cuaternarios alternantes tras la polimerización. Los polímeros basados en estos carbonos cuaternarios alternantes no pueden soportar un doble enlace en su elemento principal; dichos polímeros son por lo tanto mucho más estables con el paso del tiempo y más adecuados para usos tales como implantes, en donde el polímero debe ser idealmente capaz de permanecer en el hospedante por un periodo de tiempo extenso.

El comonomero de iso-olefina que se emplea en el copolímero de acuerdo con la invención es una iso-olefina C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> de cadena pequeña seleccionada entre isobutileno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-1-penteno y 2-metil-1-hexeno.

El comonomero de olefina que tiene un grupo BCB colgante es uno que contiene por lo menos un resto funcional de BCB. La olefina debe ser catiónicamente polimerizable y compatible con la iso-olefina. Dichos monómeros adecuados que tienen un grupo BCB colgante incluyen 4-vinilbenzociclo-buteno, 4-( $\alpha$ -alquilvinil)benzociclobutenos tales como 2-(4-benzociclobutenil)-propeno y 2-(4-benzociclobutenil)-1-buteno y 4-(2-metilalquenil)benzociclobutenos tales como 2-metil-3-(4-benzociclobutenil)-1-propeno y 2-metil-4-(4-benzociclobutenil)-1-buteno.

Los comonomeros de olefina preferidos que tienen un grupo BCB colgante tienen la fórmula



en la que R es hidrógeno y n es 0, o R es un grupo alquilo (preferiblemente metilo, etilo o propilo) y n es 0 a 3. Ejemplos preferidos de este tipo de comonomero de olefina incluyen 4-vinilbenzociclo-buteno, 2-(4-benzociclobutenil)-propeno, 2-metil-3-(4-benzociclobutenil)-1-propeno y 2-metil-4-(4-benzociclobutenil)-1-buteno. Los comonomeros de olefina en los que n es 1-3 y R es hidrógeno (por ejemplo, alil-benzociclobuteno) no se prefieren, ya que no son catiónicamente polimerizables.

Al igual que el comonomero de iso-olefina, el comonomero de olefina que tiene un grupo BCB colgante también debe ser catiónicamente polimerizable. Un mecanismo similar en el comonomero de olefina hace posible esto. Las olefinas que tienen un carbono secundario en el grupo vinilo son catiónicamente polimerizables cuando la electronegatividad del anillo aromático adyacente al grupo vinilo puede estabilizar el catión. Por lo tanto, los comonomeros de olefina tales como 4-vinilbenzociclobuteno, una olefina preferida, pueden polimerizarse catiónicamente. Estos tipos de olefinas pueden incorporarse fácilmente al copolímero, simplemente titulándolos en la reacción durante su polimerización. Esto es diferente, por ejemplo, de alil-BCB, que no puede añadirse a una polimerización catiónica, en parte debido a que el anillo aromático en el grupo BCB no es adyacente al grupo vinilo.

Las olefinas que tienen un grupo BCB colgante y un carbono terciario en el grupo vinilo son también adecuadas para polimerización catiónica, incluso si el grupo vinilo no es adyacente al anillo aromático del BCB. Los carbonos terciarios, que se tornan carbonos cuaternarios durante la polimerización, se estabilizan por electronegatividad de los carbonos circundantes. Por lo tanto, los comonomeros de olefina que tienen carbonos terciarios en los carbonos vinilo pueden incorporarse a una reacción polimerizada catiónica de la misma manera que se incorpora el comonomero de iso-olefina que tiene un carbono terciario. 2-Metil-3-(4-benzociclobutenil)-propeno es un ejemplo de este tipo de comonomero. También se prefieren las olefinas que arrastran la electronegatividad tanto de los carbonos circundantes como del anillo aromático, por ejemplo 2-(4-benzociclobutenil)-propeno. Este tipo de olefinas se polimerizará catiónicamente ya que son estabilizadas tanto por el grupo metilo (como en el caso de 2-(4-benzociclobutenil)-propeno) como por el anillo aromático.

Los ejemplos de comonomeros formadores de vidrio (opcional) adecuados incluyen monómeros estirénicos tales como estireno, alfa-alquil estireno (p. ej., alfa-metilestireno), 4-alquilestireno (p. ej., p-terc-butyl-estireno), 4-alcoxiestireno, y diversos estirenos sustituidos en el anillo benceno. Los comonomeros formadores de vidrio adecuados también incluyen comonomeros formadores de vidrio no reactivos, tales como indeno, norbornadieno o norborneno. Los comonomeros formadores de vidrio no reactivos son preferiblemente sistemas puente bicíclicos que obedecen la regla de Bredt, que especifica que las cabezas de puentes no pueden estar implicadas en un doble enlace. Los comonomeros que están dentro de esta regla son típicamente inertes. Preferiblemente, el comonomero formador de vidrio es estireno.

Las olefinas adicionales que son catiónicamente polimerizables pueden también incluirse en el copolímero. Por ejemplo, el copolímero puede contener una pluralidad de unidades comonoméricas tales como 1,3-dienos, viniléteres, N-viniléteres, N-vinil carbazoles, N-vinilpirrolidona, aldehidos, cetonas o sus combinaciones. En algunas

realizaciones, el copolímero puede incluir uno o más 1,3-dienos, tales como isopreno o 1,3-butadieno. Los 1,3-dienos no pueden homopolimerizarse por polimerización catiónica, pero pueden copolimerizarse con isobutileno u otro monómero de iso-olefina adecuado, como se definió anteriormente.

5 Los métodos para preparar copolímeros mediante polimerización catiónica se conocen en la técnica. Durante el procedimiento de polimerización carbocatiónica, la olefina que tiene un grupo BCB colgante puede añadirse en cualquier momento, es decir, durante la adición de iso-olefina y/o después de completar la polimerización de iso-olefina (con o sin comonómero formador de vidrio).

10 Los copolímeros de la presente invención pueden tener una diversidad de configuraciones, por ejemplo, configuraciones cíclicas, lineales y ramificadas. Las configuraciones ramificadas incluyen configuraciones con forma de estrella (p. ej., configuraciones en las que tres o más cadenas emanan de una sola individual), configuraciones peine (p. ej., copolímeros de injerto que tienen una cadena principal y una pluralidad de cadenas laterales) y configuraciones dendríticas (incluidos copolímeros arborescentes o hiper-ramificados). Los copolímeros de la presente invención pueden ser (a) copolímeros que comprenden una o más cadenas que contienen unidades comonoméricas de repetición de un solo tipo (p. ej., copolímeros de bloque), (b) copolímeros que comprenden una o más cadenas que contienen unidades comonoméricas aleatoriamente distribuidas de dos o más tipos (p. ej., copolímeros aleatorios), (c) copolímeros que comprenden una o más cadenas que contienen dos o más tipos de unidades comonoméricas dentro de una serie continua (p. ej., copolímeros alternados), como tribloques, cuadrobloques, etc.

20 Por ejemplo, en determinadas realizaciones beneficiosas, los copolímeros de la presente invención son copolímeros aleatorios o de bloque que contienen (a) una o más unidades comonoméricas de las iso-olefinas que tienen 4 a 7 átomos de carbono, y (b) una o más unidades comonoméricas de BCB-olefina según lo analizado anteriormente. En algunas realizaciones, los bloques de BCB-olefina pueden además contener una pluralidad de unidades del comonómero formador de vidrio.

25 El peso molecular promedio en número (Mn) de los copolímeros de la presente invención típicamente oscila, por ejemplo, entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 2.000.000, más típicamente entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 300.000, incluso más típicamente 50.000 y 150.000, donde las unidades de BCB-olefina típicamente comprenden 0,01-60% mol, más típicamente 0,5-40% mol, incluso más típicamente 0,5-5% mol del polímero. En algunas realizaciones, los polímeros tienen una distribución de peso molecular estrecha, de modo tal que la relación del peso molecular promedio en peso al peso molecular promedio en número (Mw/Mn) (es decir, el índice de polidispersidad) de los copolímeros oscila entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,5, o incluso entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,2.

30 La polimerización viva, es decir, una polimerización que procede en ausencia práctica de transferencia y terminación de cadena, es un objetivo deseable en la síntesis de polímeros. La polimerización catiónica viva implica que un polímero puede desarrollarse a partir de uno o una pluralidad de sitios activos en un modo controlado (peso molecular controlado, distribución de peso molecular, funcionalidades finales, etc.). Durante este proceso de desarrollo, pueden incorporarse distintas moléculas al elemento principal del polímero, produciendo polímeros con estructuras bien definidas. Por ejemplo, poli(estireno-bloque-isobutileno-bloque-estireno) ("SIBS") es un polímero en el que el isobutileno se desarrolla hasta un cierto tamaño de bloque desde dos extremos de una molécula de siembra difuncional y luego se infundona estireno en la reacción para cubrir la cadena en desarrollo con segmentos monoméricos formadores de vidrio. El resultado es un polímero de tribloque termoplástico de poliestireno-poliisobutileno-poliestireno. Una de las ventajas de este tipo de sistema de polímero es que dependiendo de la relación molar de estireno a isobutileno, los polímeros pueden fabricarse con durómetros a partir de Shore 20A a Shore 90D con un amplio intervalo de estiramientos. Otra ventaja de este tribloque en comparación con una polimerización aleatoria simple de isobutileno y estireno es que el bloque de polímero así formado puede segmentarse en distintos dominios que mejoran extremadamente las propiedades físicas tales como resistencia a la tracción, resistencia al desgarre y propiedades de compresión.

35 La polimerización viva, es decir, una polimerización que procede en ausencia práctica de transferencia y terminación de cadena, es un objetivo deseable en la síntesis de polímeros. La polimerización catiónica viva implica que un polímero puede desarrollarse a partir de uno o una pluralidad de sitios activos en un modo controlado (peso molecular controlado, distribución de peso molecular, funcionalidades finales, etc.). Durante este proceso de desarrollo, pueden incorporarse distintas moléculas al elemento principal del polímero, produciendo polímeros con estructuras bien definidas. Por ejemplo, poli(estireno-bloque-isobutileno-bloque-estireno) ("SIBS") es un polímero en el que el isobutileno se desarrolla hasta un cierto tamaño de bloque desde dos extremos de una molécula de siembra difuncional y luego se infundona estireno en la reacción para cubrir la cadena en desarrollo con segmentos monoméricos formadores de vidrio. El resultado es un polímero de tribloque termoplástico de poliestireno-poliisobutileno-poliestireno. Una de las ventajas de este tipo de sistema de polímero es que dependiendo de la relación molar de estireno a isobutileno, los polímeros pueden fabricarse con durómetros a partir de Shore 20A a Shore 90D con un amplio intervalo de estiramientos. Otra ventaja de este tribloque en comparación con una polimerización aleatoria simple de isobutileno y estireno es que el bloque de polímero así formado puede segmentarse en distintos dominios que mejoran extremadamente las propiedades físicas tales como resistencia a la tracción, resistencia al desgarre y propiedades de compresión.

40 Para otras realizaciones determinadas de la invención, cuando los copolímeros de la presente invención son copolímeros aleatorios, se emplea la polimerización convencional en la síntesis del polímero. Los copolímeros aleatorios se forman polimerizando mezclas de monómeros de (a) especies monoméricas de alqueno ramificado (p. ej., isobutileno) y (b) especies monoméricas de BCB-olefina (p. ej., 4-vinilbenzociclobuteno o 2-(4-benzociclobutenil)-propeno).

45 En algunas realizaciones de la presente invención, los copolímeros de bloque se forman por la técnica de adición monomérica secuencial usando (a) especies monoméricas de alqueno ramificado (p. ej., isobutileno) y (b) especies monoméricas de BCB-olefina (p. ej., 4-vinilbenzociclobuteno o 2-(4-benzociclobutenil)-propeno). Como anteriormente, puede emplearse en algunas realizaciones, una mezcla de BCB-olefina y especies monoméricas formadoras de vidrio en lugar de las especies monoméricas de BCB-olefina solas.

55 En una realización, los copolímeros de la presente invención son copolímeros de bloque que contienen (a) uno o más bloques monoméricos de olefina, que contienen una pluralidad de unidades correspondientes a una o más especies monoméricas de alqueno ramificado, tales como isobutileno, copolimerizado con (b) una o más especies

monoméricas de BCB-olefina, para producir un polímero comprendido por poliisobutileno (u otro polialqueno) dispersado con unidades reticulables de BCB. En presencia de calor, por ejemplo temperaturas por encima de 180°C, estos polímeros de poliisobutileno que contienen unidades reticulables de BCB se reticulan en materiales termoestables tridimensionales.

- 5 En otra realización, los copolímeros anteriormente descritos que contienen poliisobutileno co-polimerizado con BCB pueden mezclarse en la fusión (debajo de 180°C) con otros copolímeros. El otro copolímero puede consistir, por ejemplo, en copolímeros en bloque que contienen (a) uno o más bloques de monómeros formadores de vidrio, que contienen una pluralidad de unidades correspondientes a una o más especies de monómeros formadoras de vidrio, como alfa-metil estireno, copolimerizadas con (b) una o más especies de monómeros de BCB-olefina para producir  
10 un copolímero comprendido por poli(alfa-metil estireno) (u otro monómero formador de vidrio) dispersado con unidades reticulables de BCB. En presencia de calor, por ejemplo temperaturas superiores a 180°C, estos polímeros de poliisobutileno que contienen unidades reticulables de BCB pueden reticularse a los polímeros de poli(alfa-metilestireno) que contienen unidades reticulables de BCB para formar materiales termoestables tridimensionales que, dependiendo de las relaciones de los copolímeros anteriormente mencionados, pueden proporcionar materiales cauchotosos a rígidos con propiedades físico-químicas excepcionales.  
15

En muchas realizaciones, el polímero se forma a baja temperatura a partir de una mezcla de reacción que comprende: (a) un sistema disolvente apropiado para polimerización catiónica, (b) una o más especies monoméricas de alcano ramificado, (c) un iniciador, y (d) un co-iniciador de ácido de Lewis. Además, típicamente se provee también un depurador de protones para asegurar la ausencia práctica de impurezas próticas, como agua, que  
20 pueden conducir a contaminantes poliméricas en el producto final. Una atmósfera de nitrógeno o argón inerte en general se requiere para la polimerización.

La polimerización puede llevarse a cabo, por ejemplo, dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente -100 °C, más típicamente de aproximadamente -50°C a -90°C. Los tiempos de polimerización son típicamente aquellos suficientes para alcanzar la conversión deseada.

- 25 Entre los sistemas disolventes apropiados para polimerización catiónica se incluyen muchos conocidos en la técnica: (a) hidrocarburos halogenados C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como cloruro de metilo y dicloruro de metileno, (b) hidrocarburos alifáticos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, como pentano, hexano y heptano, (c) hidrocarburos cíclicos C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, como ciclohexano y ciclohexano de metilo, y (d) mezclas de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones beneficiosas, el sistema disolvente contiene una mezcla de disolvente polar, como cloruro de metilo y similares.

- 30 Los iniciadores para polimerización carbocatiónica viva son comúnmente éteres orgánicos, ésteres orgánicos, alcoholes orgánicos o haluros orgánicos, incluidos compuestos que contienen terc-éster, terc-éter, terc-hidroxilo y terc-halógeno. Los ejemplos específicos incluyen éteres de alquil cumilo, haluros de cumilo, ésteres de alquil cumilo y compuestos de cumil hidroxilo, y versiones obstaculizadas de los mismos, por ejemplo, cloruro de dicumilo, 5-terc-butilo, cloruro de 1,3-dicumilo y 5-terc-butil-1,3-bis(1-metoxi-1-metiletil)benceno. 5-terc-butil-1,3-bis(1-metoxi-1-metiletil)benceno es el iniciador preferido para polimerización catiónica y puede prepararse a través de métodos descritos en Wang B. et al., "Living carbocationic polymerization XII. Telechelic polyisobutylenes by a sterically hindered bifunctional initiator" Polym. Bull. (1987)17:205-11; o Mishra M.K., et al., "Living carbocationic polymerization VIII.  
35

- Telechelic polyisobutylenes by the MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-p-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> OMe/BCl<sub>3</sub> initiating system" Polym. Bull. (1987) 17:7-13. Los iniciadores utilizados para poliolefinas reticulables descritos en la presente invención incluyen iniciadores mono o multifuncionales.  
40

Los polímeros estrella terminados carbocatiónicamente pueden formarse seleccionando iniciadores que tienen tres o más sitios, por ejemplo, cloruro de tricumilo (es decir, 1,3,5-tris(1-cloro-1-metiletil)benceno), que contiene tres sitios de iniciación.

- 45 Los ejemplos de co-iniciadores de ácido de Lewis incluyen haluros de metal tales como tricloruro de boro, tetracloruro de titanio y haluros de alquil aluminio. El co-iniciador de ácido de Lewis típicamente se utiliza en concentraciones iguales o mayores que, p. ej., 2 a 50 veces o más, que la concentración del iniciador.

- Los ejemplos de depuradores de protones (también denominados trampas de protones) incluyen 2,6-di-terc-butilpiridinas sustituidas o no sustituidas, como 2,6-di-terc-butilpiridina y 4-metil-2,6-di-terc-butilpiridina, como también 1,8-bis(dimetilamino)-naftaleno y diisopropiletilamina. La concentración de la trampa de protones es preferiblemente solo ligeramente superior a la concentración de impurezas próticas tales como agua en el sistema de polimerización.  
50

- Otra información respecto de la preparación de copolímeros de bloque a partir de especies monoméricas que tienen reactividades significativamente diferentes puede hallarse, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 20050187414, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad.  
55

Un aspecto beneficioso de la presente invención es que los polímeros producen excelentes termoplásticos. El polímero termoplástico resultante puede limpiarse por múltiples procedimientos de disolución y precipitación, que pueden ser especialmente útiles en aplicaciones médicas, ya que es todavía soluble en disolventes. Además, el polímero pueden luego moldearse o extruirse o fundirse en la forma deseada y después termocurarse para hacer reaccionar la olefina que tienen el grupo BCB colgante consigo misma para reticular el polímero en una forma termoestable. El producto resultante provee mejor estabilidad al calor, mejor resistencia a la deformación, menos absorción de agua y menos expansión o solubilidad en disolventes orgánicos. Otra ventaja de un polímero termoestable es que el polímero puede calentarse o el disolvente combinarse con plastificantes que incluyen poliisobutieno, aceite mineral, aceite de parafina y similares para ablandar el polímero.

Una vez reticulado, el polímero puede utilizarse para válvulas cardíacas, discos vertebrales, estabilizadores dinámicos, injertos vasculares sellables, injertos de stent, lentes intraoculares (p. ej., alojar lentes intraoculares), implantes para drenaje de glaucoma, bloques conectores de marcapasos, aislantes de plomo de marcapasos y otros dispositivos médicos implantables, como también otros dispositivos médicos en los que son importantes las propiedades excepcionales de compresión o resistencia a la deformación. Asimismo, los polímeros tienen utilidad para diversos usos fuera del campo biomédico, como anillos O, o como componentes de limpiaparabrisas.

La invención se describe en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos en donde se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La FIG. 1 es un gráfico del análisis de Cromatografía de Permeación en gel (GPC) de dos muestras, una muestra que es poliisobutieno y la otra muestra que es un copolímero de acuerdo con la invención, a saber Poly(st-co-4VCB)-PIB-Poly(st-co-4VCB).

La FIG. 2 es un análisis de espectro de RMN de la muestra de Poly(st-co-4VCB)-PIB-Poly(st-co-4VCB) de la FIG. 1.

La FIG. 3 es un análisis del gráfico de GPC RI de tres muestras de Poly(IB-co-4VCB)

La FIG. 4 es un análisis de GPC UV de las muestras de Poly(IB-co-4VCB) de la FIG. 3.

La FIG. 5 es un análisis del espectro de RMN de una muestra de Poly(IB-co-4VCB) sintetizada de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 6 es una vista frontal de una realización ilustrativa de un dispositivo de lente intraocular de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 7 es una vista frontal de una realización alternativa de un dispositivo de lente intraocular de acuerdo con la presente invención.

Las FIG. 8A, 8B y 8C ilustran diferentes diseños hápticos anulares que se pueden utilizar en la realización de la FIG. 6.

Ejemplo 1: Síntesis del copolímero de tribloque poly(st-co-4VBCB)-polyIB-poly(st-co-4VBCB)

Se añadieron 337 ml de metilciclohexano (MeCHx) a un recipiente de reacción de vidrio equipado con un agitador mecánico, un tubo de serpentina de acero inoxidable para enfriar nitrógeno líquido para alimentación de cloruro de metilo (MeCl) e isobutileno (IB) al recipiente, una termocupla con controlador de temperatura, un borboteador de nitrógeno y un embudo de adición. El líquido se enfrió hasta  $-80^{\circ}\text{C}$  por enfriamiento de nitrógeno líquido. Se añadieron en secuencias MeCl (189 g) e IB (20 g) a través de la línea de alimentación sumergida en el líquido, de modo que los gases se condensaran en el líquido. Mientras los gases se condensaban, se añadió una disolución iniciadora (HDCE/DTBP/MeCHx 0,28 g/0,45 ml/15 ml) a través de un puerto en la tapa del reactor.

Después se añadió  $\text{TiCl}_4$  (3,5 ml, con el uso de una jeringa de vidrio de 10 cc) mediante una abertura en la tapa del reactor, que inició la polimerización del IB (se encendió el cronómetro). Cuarenta minutos después, se retiraron ~4 ml de la mezcla de reacción del reactor y se inactivó en exceso de metanol. Se añadió lentamente una mezcla de estireno/4VBCB/MeCHx (7 ml/2 ml/20 ml) al reactor a través de una jeringa en 2 minutos. Después de 6 minutos, la reacción se inactivó con exceso de metanol.

La mezcla de reacción se conservó en campana de humos durante una noche. La capa superior se separó y se lavó repetidas veces con agua destilada hasta quedar neutra. La disolución precipitó en alcohol isopropílico, seguida por disolución en tolueno y precipitación en alcohol isopropílico nuevamente. El precipitado se secó en un horno de vacío a  $\sim 60^{\circ}\text{C}$  hasta peso constante (rendimiento: 22 g).

El polímero se caracterizó por GPC y RMN. Como se indica en la Figura 1, tanto el PIB de partida (bajo volumen de elución) como el copolímero de tribloque (alto volumen de elución) indican un pico monodispersado angosto en indicios de GPC RT, y los indicios se desplazan uniformemente a medida que aumenta el peso molecular. Como se indica en la Figura 2, hay un singulete a  $\sim 3,1$  ppm en el espectro RMN de protones, que se atribuye al anillo deformado de BCB. Los picos anchos a  $\sim 6,4$ - $7,3$  ppm se atribuyen a protones aromáticos en unidades de estireno y

4-VBCB. A partir de las intensidades de integración relativa, se determinó que el copolímero tenía ~3% mol de 4-VBCB y ~7 % mol de estireno.

#### Ejemplo 2: Síntesis del copolímero aleatorio poly(IB-co-4VBCB)

5 Se añadieron 337 ml de metilciclohexano (MeCHx) a un recipiente de reacción de vidrio equipado con agitador mecánico, tubo de acero inoxidable para enfriamiento de nitrógeno líquido para alimentar cloruro de metilo (MeCl) e isobutileno (IB) al recipiente, una termocupla con controlador de temperatura, un borboteador de nitrógeno y un embudo de adición. El líquido se enfrió hasta -80°C por enfriamiento de nitrógeno líquido. Se añadieron MeCl (189 g) e IB (5 g) en secuencias a través de la línea de alimentación sumergida en el líquido, de modo que los gases se condensaran en el líquido. Mientras los gases se condensaban, se añadió una disolución iniciadora (HDCE/DTBP/MeCHx 0,28 g/0,45 ml/15 ml) a través de un puerto en la tapa del reactor. Luego se añadió TiCl<sub>4</sub> (3,5 ml, utilizando una jeringa de vidrio de 10 cc) a través de una abertura en la tapa del reactor, que comienza la polimerización del IB (se encendió el cronómetro). Cinco minutos después, se añadieron lentamente 36 g de IB y 1,5 g de 4VBCB (disueltos en 10 ml de MeCHx), tomando 7 min y 9,5 min, respectivamente. Después de añadir todo el 4-VBCB, la reacción se mantuvo durante 60 min. Se tomaron muestras a 5, 30 y 60 min. La reacción se inactivó con exceso de metanol al final.

La mezcla de reacción se conservó bajo la campana de humos durante una noche. La capa superior se separó y se lavó repetidas veces con agua destilada hasta quedar neutra. La disolución precipitó en alcohol isopropílico, seguida por disolución en hexano y precipitación en alcohol isopropílico nuevamente. El precipitado se secó en un horno de vacío a ~60 °C hasta peso constante (rendimiento: 35 g).

20 El polímero se caracterizó por GPC y RMN de protones. Los indicios de GPC RI de las muestras indican (véase Figura 3) que el peso molecular aumenta con el tiempo de reacción. Se observó un pequeño cambio en el peso molecular (~10%) de 30 min a 60 min, a medida que se completaba la polimerización. Cada muestra tuvo una señal de UV con un volumen de elución similar a su señal de RI (Figura 3, 4). La muestra tomada a los 5 min exhibió una señal de UV mucho más fuerte que las otras dos, indicando que tiene un contenido de 4-VBCB superior a conversión inferior. La incorporación de 4-VBCB al copolímero se confirmó incluso más por espectroscopia de RMN de protones. Se observó un singulete a ~3,1 ppm en el espectro de RMN de protones (Figura 5), que se atribuye al anillo deformado de BCB.

Cuando se calentó a 240°C durante 10 min, el copolímero se tornó insoluble en THF y por lo tanto térmicamente reticulado.

#### 30 Ejemplo 3: Reticulación térmica del copolímero de tribloque poly(st-co-4VBCB)/polyIB-poly(st-co-4VBCB)

Una muestra (0,2 g) del copolímero de tribloque poly(st-co-4VBCB)-polyIB-poly(st-co-4VBCB) como el anteriormente formado se dispuso entre dos películas de Teflon, y las películas se dispusieron entre dos placas metálicas planas. La estructura resultante se dispuso en una prensa caliente (250 °C) durante 10 minutos prácticamente sin aplicar presión. Las películas de Teflon se quitaron de las placas y se enfrió a temperatura ambiente. Una pequeña pieza del polímero tratado con calor se dispuso en un vial que contenía THF. La película permaneció insoluble durante una noche y más, indicando que se había reticulado.

Las muestras de polímero se trataron térmicamente a diferentes temperaturas durante 10 minutos.

40 A temperaturas por encima de 220°C, el polímero resultante es soluble en THF. A una temperatura de 200 °C, el polímero resultante es soluble en THF. Para reticulación térmica debajo de 220 °C, puede ser necesario un periodo de tiempo más prolongado (> 10 min).

#### Ejemplo 4: Preparación de un polímero de tribloque SIBS

45 Se preparó SIBS en dos etapas en un recipiente. En la primera etapa, se polimerizó isobutileno mediante un sistema iniciador de 5-terc-butilo, cloruro de 1,3-dicumilo/TiCl<sub>4</sub> en un sistema de disolvente de cloruro de metilo/hexanos en presencia de una trampa de protones de nitrógeno seco a -80°C. Cuando el bloque de PIB central alcanzó el peso molecular deseado, en este caso 50 KDaltons, se quitó una muestra del reactor y se añadió estireno al reactor, y la polimerización continuó hasta que los bloques de poliestireno exteriores también alcanzaron una longitud predeterminada, en este caso 75 KDaltons. El procedimiento finalizó por adición de metanol.

La muestra que se tomó se secó en un horno. Después de secar en el horno, se observó que la muestra tenía una consistencia similar a aquella de la banda de caucho.

#### 50 Ejemplo 5: Ejemplo comparativo usando 1-hexeno

Este experimento se realizó para comparar el efecto de poliisobutileno, como se describió en el Ejemplo 4, con 1-hexeno. Se disolvió 1-hexeno en un sistema disolvente de cloruro de metilo/hexanos, y la mezcla se añadió al recipiente de reacción en presencia de un sistema iniciador de 5-terc-butilo, cloruro de 1,3-dicumilo/TiCl<sub>4</sub>, también en un sistema disolvente de cloruro de metilo/hexanos en presencia de una trampa de protones bajo un manto de

nitrógeno seco a  $-80^{\circ}\text{C}$ . No obstante, en este caso, al final de la adición, se tomó una muestra que al secarse se asemejaba a un aceite apelmazado. La reacción nunca se completó debido a los efectos de terminación de la cadena. El estireno nunca se añadió al reactor, ya que se abandonó el experimento.

5 En base a estos resultados, se concluyó que 1-hexeno no pudo lograr un elastómero por polimerización catiónica. En cambio, la reacción produjo aceites de bajo peso molecular.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, el material polimérico descrito en este documento genera una lente intraocular (IOL) para el reemplazo de la lente cristalina natural del ojo. La lente cristalina natural es un material de tipo gel que yace dentro de la cápsula del cristalino del ojo, y cuando la cápsula del cristalino es estirada por las zónulas, el gel cambia su grosor y por lo tanto su punto focal, permitiendo así focalizar a distintas distancias. Cuando la lente natural es extraída de la cápsula del cristalino, las células epiteliales de la lente (LEC) comienzan a multiplicarse y a propagarse en la pared posterior de la cápsula del cristalino y en efecto tornan la pared posterior opaca (se denomina "opacificación de la cápsula posterior" o PCO), lo que deteriora la visión. Las LEC también se propagan en la pared anterior. No obstante, debido a la abertura en la pared anterior de la cápsula del cristalino (*capsulorrhexis*) empleada en implantes tradicionales de IOL, no hay pared para que puedan propagarse. La aparición de PCO es relativamente alta en implantes tradicionales de IOL, donde las LEC se propagan entre una IOL y la cápsula del cristalino.

En la realización preferida, el material polimérico descrito en esta memoria se utiliza para formar IOL de una sola pieza que incluye una porción óptica con un borde periférico exterior, como también uno o más elementos hápticos que se proyectan radialmente hacia afuera del borde periférico de la porción óptica, como se indica en las FIG. 6 - 8C.

En la realización de la FIG. 6, la IOL 100 incluye una porción óptica 102 con un borde periférico exterior 103. Tres elemento hápticos 104A, 104B, 104C (colectivamente, 104) se proyectan radialmente hacia afuera desde el borde periférico 103 de la porción óptica 102. Los elementos hápticos 104 están preferiblemente integralmente formados con y permanentemente conectados al borde periférico exterior 103 de la porción óptica 102. Se pueden utilizar también distintos diseños hápticos, tales como aquellos que utilizan dos hápticas o cuatro hápticas.

En la realización de las FIG. 7 - 8A, la IOL 100' emplea una háptica anular 104' como se conoce en la técnica. La FIG. 7 ilustra una vista superior de la IOL 100' con una porción óptica 102' y una háptica anular 104'. Secciones transversales para distintas realizaciones se indican en las FIG. 8A-8C. Las superficies frontal y trasera de la porción óptica 102' pueden ser cualquier dioptría (curvatura) necesaria para proveer la corrección deseada para el paciente. Por ejemplo, la superficie frontal de la porción óptica 104' puede ser convexa como se indica en las FIG. 8A-8C o posiblemente cóncava (no se muestra). La superficie trasera de la porción óptica 104' es preferiblemente plana como se muestra en las FIG. 8A-8C, pero puede ser cóncava o convexa para añadir o restar magnificación. Como se indica en las FIG. 8A-C, el ángulo  $\theta$  del anillo de la háptica anular 104' relativo al plano de la porción óptica 104' (que está dispuesto sustancialmente perpendicular al eje óptico del ojo) está entre 0 y 45 grados, y más preferiblemente entre 10 y 20 grados, y lo más preferiblemente 15 grados.

El extremo(s) terminal de la háptica(s) de la IOL que se describe en esta memoria se adapta para apoyarse y enganchar en la cápsula del cristalino donde se sostiene dicho extremo(s) terminal a través de fuerzas de compresión ejercidas por las superficies internas de la cápsula del cristalino. La háptica(s) preferiblemente no yace en el plano de la porción óptica pero está en un ángulo relativo a la porción óptica (por ejemplo, a 15 grados), de modo tal que el lado posterior de la porción óptica presiona contra y contacta la pared posterior de la cápsula del cristalino. Esta configuración (que típicamente se denomina "configuración abovedada" o "háptica abovedada") es importante porque la presión de la porción óptica contra la pared posterior de la cápsula del cristalino evita que las células epiteliales migren entre la porción óptica y la pared posterior, y mitiga así la aparición de PCO. A su vez, debido a la naturaleza reticulada del material polimérico descrito en la presente memoria, la háptica abovedada efectuada a partir de dicho material polimérico mantiene la presión de la porción óptica contra la pared posterior de la cápsula del cristalino con el transcurso del tiempo y mitiga así la aparición de PCO con el transcurso del tiempo.

Asimismo, cuando se desea alojar las IOL, la háptica de la IOL actúa como una bisagra que permite que la porción óptica se mueva hacia adelante o hacia atrás a lo largo del eje óptico del ojo. La naturaleza reticulada del material polimérico descrito en esta memoria permite dicho movimiento abisagrado y a la vez provee memoria para que la háptica retorne a su forma original durante dicho alojamiento. Además, el material polimérico descrito en este documento resiste mejor la fatiga bajo las tensiones de la flexión impuestas durante el alojamiento, en comparación con lentes acrílicas actualmente en el mercado. Más específicamente, las lentes acrílicas no se utilizan para alojar las IOL por este motivo. Típicamente, se utiliza silicona para alojar las IOL, pero las IOL de silicona tienen un gran espesor. A su vez, la silicona se expande cuando se usa aceite de silicona después de una vitrectomía; es decir, cuando se extrae el humor vítreo y se reemplaza con aceite de silicona, la IOL de silicona se expande. El aceite de silicona no tiene ningún efecto sobre la IOL producida a partir del material polimérico descrito en la presente memoria.

El material polimérico que se describe en este documento provee un índice de refracción en el intervalo de 1,525 a 1,535, en comparación con un índice de refracción de 1,25 a 1,42 para caucho de silicona. Este índice de refracción

superior ofrece mayor magnificación comparado con caucho de silicona, lo que permite que la IOL fabricada a partir del material polimérico descrito en esta memoria sea más delgada que las IOL de caucho de silicona. Una IOL delgada es ventajosa, ya que puede introducirse en la cápsula del cristalino a través de una cánula más pequeña y reducir así la incisión quirúrgica en la cápsula del cristalino. La incisión de tamaño reducido reduce la probabilidad de un astigmatismo que posiblemente se producirá cuando la incisión se cierre con sutura. Asimismo, se contempla que la IOL delgada puede desplegarse en la cápsula del cristalino a través de una incisión de menos de 2,5 mm. En este caso, no será necesaria una sutura para cerrar la incisión, y el astigmatismo dejará de ser una preocupación.

En la realización preferida, el material polimérico de la IOL incluye PIB reticulado por al menos un monómero de BCB-olefina como se describe en esta memoria debido a la homogeneidad de dicho material. También se contempla que el material polimérico de la IOL puede estar hecho de gel para formar una lente phako-ersatz. En esta realización, el material polimérico descrito en la presente memoria puede estar hecho de un gel para producir la IOL mezclando, o bien con calor o en disolvente, plastificantes tales como PIB de bajo peso molecular, aceite mineral, aceite de parafina, disolventes orgánicos (tolueno, hexano, heptano, octano, nonano, decano, dodecano, etc.) o cualquier otro plastificante alifático. Por ejemplo, a 90% de plastificante, el material polimérico descrito en esta memoria se asemeja a una gelatina.

Cuando se emplea PIB como parte del material polimérico de la IOL, el PIB típicamente se sintetiza en disolvente orgánico utilizando un ácido de Lewis como iniciador. Uno de dichos ácidos de Lewis preferido para esta aplicación es tetracloruro de titanio. Con el fin de inactivar la reacción, se añaden sustancias químicas tales como alcoholes (metanol, por ejemplo) en exceso a la estequiometría de la reacción que inmediatamente inactiva la reacción neutralizando el tetracloruro de titanio. Al completar la reacción, el tetracloruro de titanio se convierte en diversas sales de titanio, incluyendo dióxido de titanio, metóxido de titanio y similares. Además, dependiendo del recipiente de reacción utilizado, se pueden formar diversas sales de titanio con materiales inherentes al recipiente de reacción, especialmente si el recipiente de reacción está compuesto por acero inoxidable – estas sales tornan el material negro con el tiempo. No obstante, una consecuencia de añadir estos materiales reaccionantes es que con el fin de tornar el material limpio y muy transparente, estos materiales en exceso y sus subproductos deben eliminarse del polímero tras completar la reacción. Estas sales residuales y otras sustancias químicas indeseadas preferiblemente se lavan del material de PIB, lavando el polímero en un embudo separador con agua con sal, con agua pura y con precipitaciones repetidas en disolvente polar en exceso (como isopropanol, acetona, metanol, etanol y similar). También pueden emplearse otros procedimientos de lavado conocidos. Obsérvese que si no se quita la sal del material, estas sales higroscópicas comienzan a arrastrar agua cuando el material se equilibra en agua. Los huecos en los que las sales han sido atrapadas se visualizan fácilmente bajo microscopia electrónica de barrido, y estos huecos se llenan de agua a medida que se disuelve la sal. Ya que el agua tiene un índice refractario de aproximadamente 1,33 y el material tiene un índice refractario de 1,53, la diferencia en índice refractario es suficiente para tornar el polímero turbio y por momentos totalmente opaco. Si el material se lava apropiadamente, estas sales se retiran y ya no existen huecos:

Cuando se emplea como una IOL, el polímero puede combinarse con cargas radiopacas y similares para permitir la visualización bajo rayos x o angiografía. Otras cargas y aditivos conocidos en la técnica para preparar una IOL también pueden añadirse usando técnicas y procedimientos conocidos.

Se han descrito e ilustrado aquí varias realizaciones de polímeros y poliolefinas reticuladas para aplicaciones biomédicas, como también métodos para elaborarlos. Si bien se han descrito realizaciones particulares de la invención, la invención no se limita a dichas realizaciones.

## REIVINDICACIONES

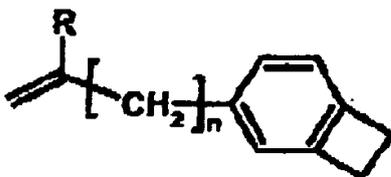
1. Un copolímero que comprende:

(a) una pluralidad de unidades constitutivas de por lo menos un monómero de iso-olefina ramificado catiónicamente polimerizable seleccionado entre isobutileno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-1-penteno y 2-metil-1-hexeno;

5 (b) una pluralidad de unidades constitutivas derivadas de por lo menos un monómero de olefina catiónicamente polimerizable que tienen un grupo benzociclobuteno (BCB) colgante; y, opcionalmente,

(c) una pluralidad de unidades constitutivas derivadas de por lo menos un monómero formador de vidrio.

2. Un copolímero según la reivindicación 1, en el que dicho monómero de olefina que tiene un grupo BCB colgante tiene la fórmula



10

en la que R es hidrógeno y n es 0; o R es alquilo y n es un entero entre 0 y 3.

3. Un copolímero según la reivindicación 2, en el que dicho monómero de olefina que tiene un grupo BCB colgante BCB es 4-vinilbenzociclobuteno, 2-(4-benzociclobutenil)-propeno o 2-metil-3-(4-benzociclobutenil)-propeno.

15 4. Un copolímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho monómero formador de vidrio es uno o más de estireno, indeno,  $\alpha$ -metilestireno, p-terc-butilestireno, p-cloroestireno y norborneno.

5. Un copolímero según la reivindicación 1, en el que el monómero de alqueno es isobutileno, el monómero de olefina que tiene un grupo BCB colgante es 4-vinil benzociclobuteno y el monómero formador de vidrio es estireno.

6. Un copolímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es un copolímero aleatorio, un copolímero de bloque o un polímero termoestable.

20 7. Un copolímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un copolímero de bloque en el que el monómero de olefina polimerizable que tiene un grupo benzociclobuteno colgante está presente en una cantidad de 0,01 a 60% mol de las unidades constitutivas del copolímero de bloque.

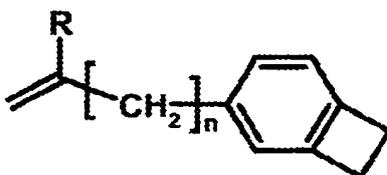
8. Un método para preparar un copolímero, que comprende polimerizar catiónicamente:

25 (a) por lo menos un comonómero de iso-olefina ramificado seleccionado entre isobutileno, 2- metil-1-buteno, 2-metil-1-penteno y 2-metil-1-hexeno;

(b) por lo menos un comonómero de olefina que tienen un grupo benzociclobuteno (BCB) colgante; y opcionalmente

(c) por lo menos un comonómero formador de vidrio.

9. Un método según la reivindicación 8, en el que dicho comonómero de olefina que tiene un grupo BCB colgante tiene la fórmula



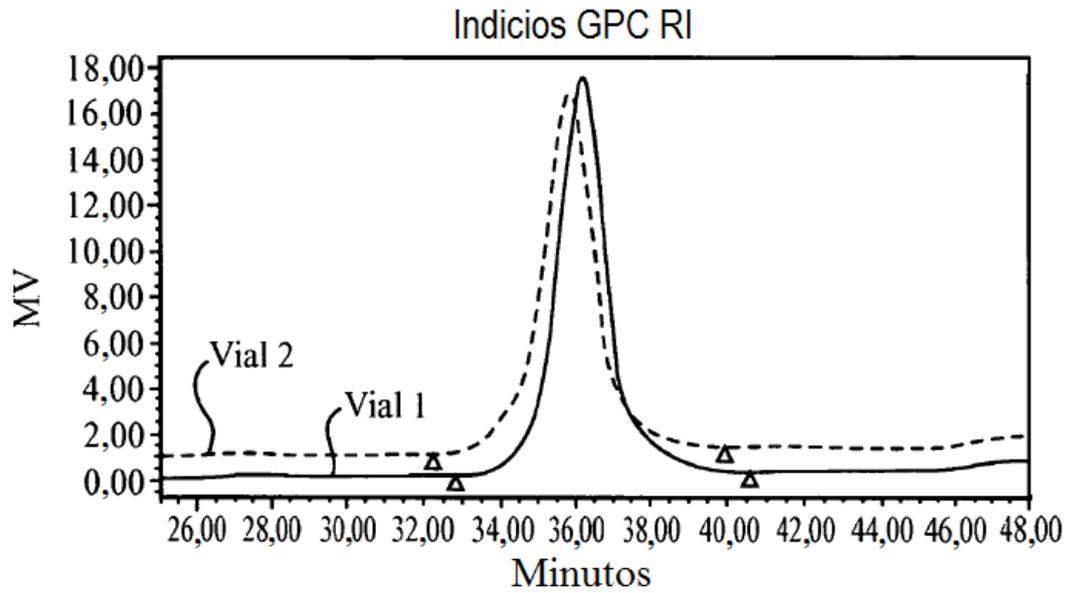
30

en la que R es hidrógeno y n es 0; o R es alquilo y n es un entero entre 0 y 3.

10. Un método según la reivindicación 8 o 9, en el que la polimerización comprende polimerización catiónica viva.

11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la polimerización tiene lugar en presencia de un iniciador que comprende 5-terc-butil-1,3-bis(1-metoxi-1- metiletil)benzeno.

12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que además comprende la etapa de exponer el copolímero a temperaturas de por lo menos 180°C para iniciar la reticulación, y para formar un copolímero termoestable.
- 5 13. Una lente intraocular formada a partir de un copolímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o producida por un método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12.
14. Una lente intraocular según la reivindicación 13, en la que el copolímero comprende además plastificantes y/o cargas radiopacas.
15. Una lente intraocular según la reivindicación 13 o 14, en la que el copolímero tiene un índice de refracción de 1,525 a 1,535.



— Nombre muestra BCB070920-1; Inyección 1; Canal 410; Fecha adquisición 21/9/2007 9:02:08 AM  
 - - - Nombre muestra BCB070920-1; Inyección 1; Canal 410; Fecha adquisición 21/9/2007 10:08:04 AM

Resultados GPC

	Vial	Nombre muestra	Mn	Mw	MP	PDI(Mw/Mn)
1	1	BCB070920-1	28356	31475	31007	1,11
2	2	BCB070920-2	33277	37206	35322	1,12

Fig. 1

Resultados GPC para síntesis del copolímero de tribloque Poly(st-co-4VBCB)-  
 PIB-Poly(st-co-4VBCB) (Vial 1: PIB de partida; vial 2: tribloque)

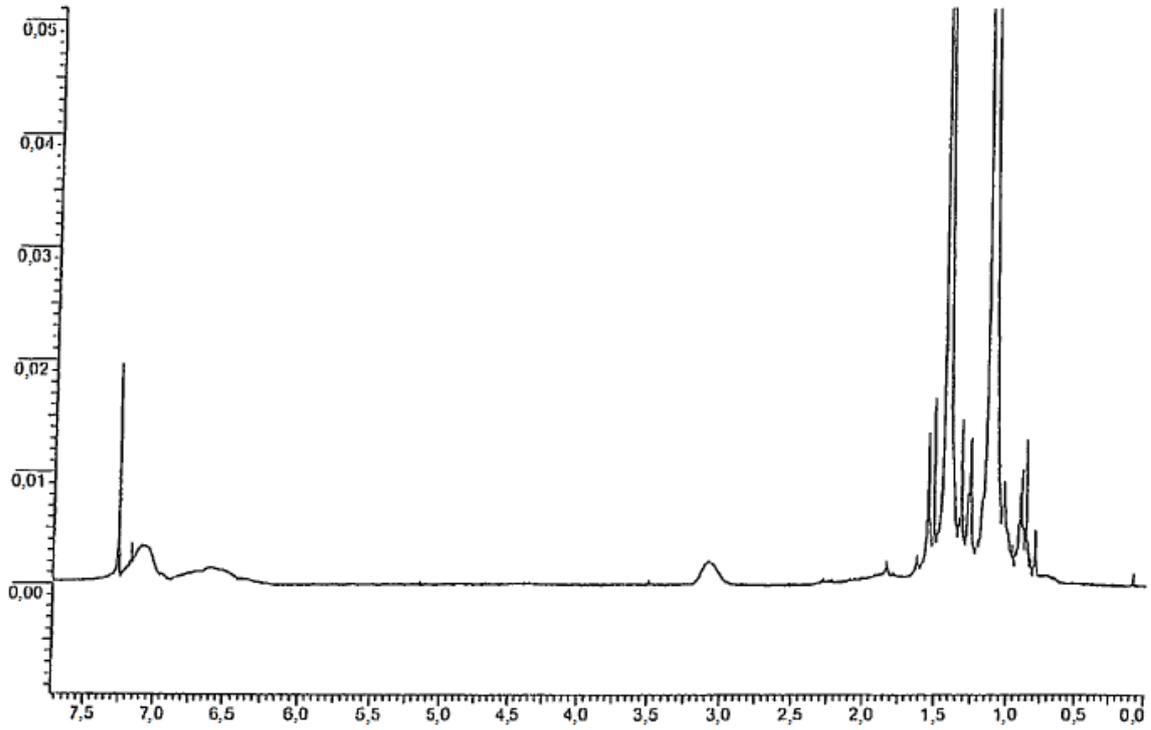
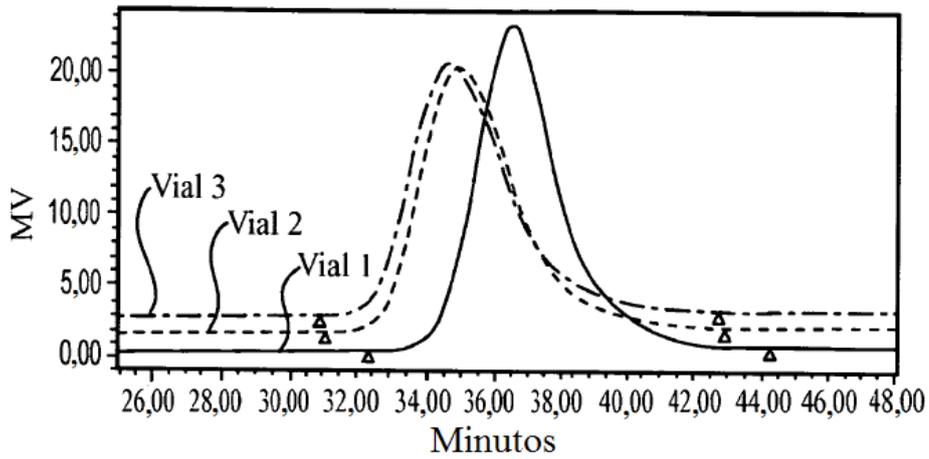


Figura 2. Espectro de RMN de protones del copolimero de tribloque de Poly (st-co-4VBCB)-PIB-Poly(st-co-4VBCB).



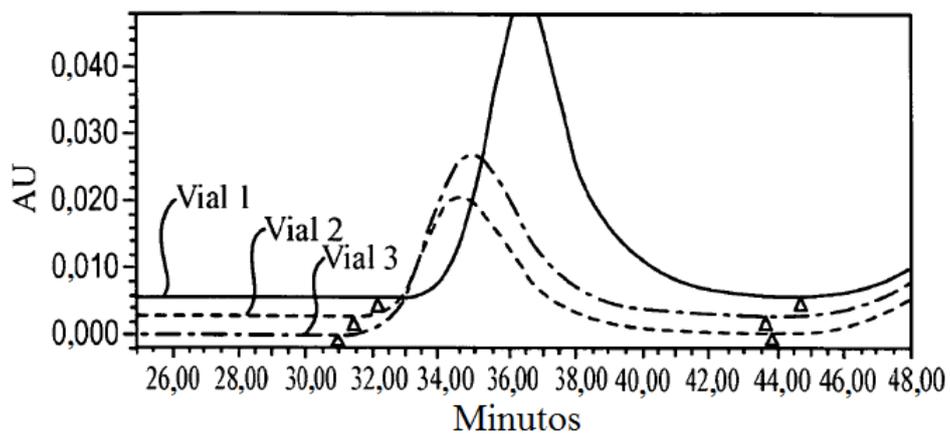
— Nombre muestra BCB#071019-5min; Vial 1; Inyección 2; Canal 410; Fecha adquisición 20/10/2007 10:35:20 AM  
 ···· Nombre muestra BCB#071019-30min; Vial 2; Inyección 1; Canal 410; Fecha adquisición 20/10/2007 11:41:16 AM  
 - - - Nombre muestra BCB#071019-60min; Vial 3; Inyección 1; Canal 410; Fecha adquisición 20/10/2007 12:47:10 AM

Resultados GPC

	Vial	Nombre muestra	Mn	Mw	MP	PDI (Mw/Mn)
1	1	BCB#071019-5min	19732	26214	27667	1,33
2	2	BCB#071019-30min	32414	46333	51218	1,43
3	3	BCB#071019-60min	35365	51509	56686	1,46

Fig. 3

Indicios de GPC RI de muestras de poly(IB-co-4VBCB) tomadas en diversos tiempos de reacción.



- - - Nombre muestra BCB#071019-60min; Vial 3; Inyección 1; Canal 2487; Fecha adquisición 20/10/2007 12:47:10 AM
- - - Nombre muestra BCB#071019-30min; Vial 2; Inyección 1; Canal 2487; Fecha adquisición 20/10/2007 11:41:16 AM
- Nombre muestra BCB#071019-5min; Vial 1; Inyección 2; Canal 2487; Fecha adquisición 20/10/2007 10:35:20 AM

## Fig. 4

Indicios GPC UV de muestras de poly(IB-co-4VBCB) tomadas en diversos tiempos de reacción.

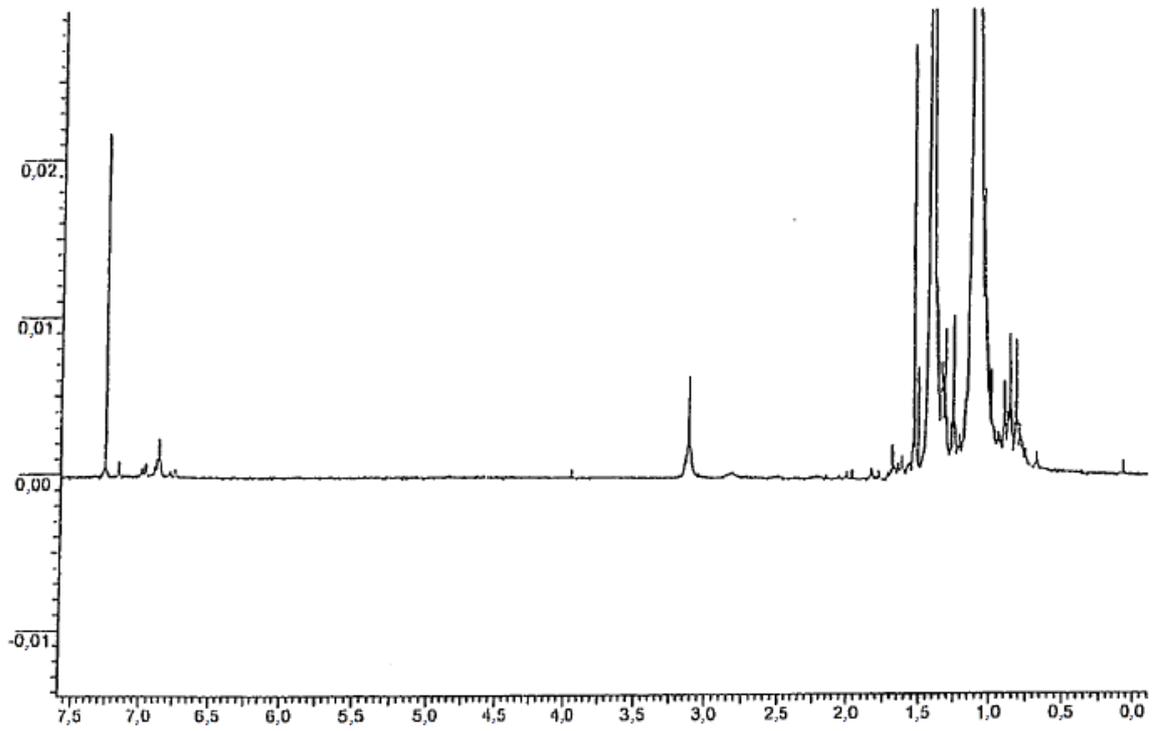


Figura 5. Espectro de RMN de protones de poly(IB-co-4VBCB) (producto final).

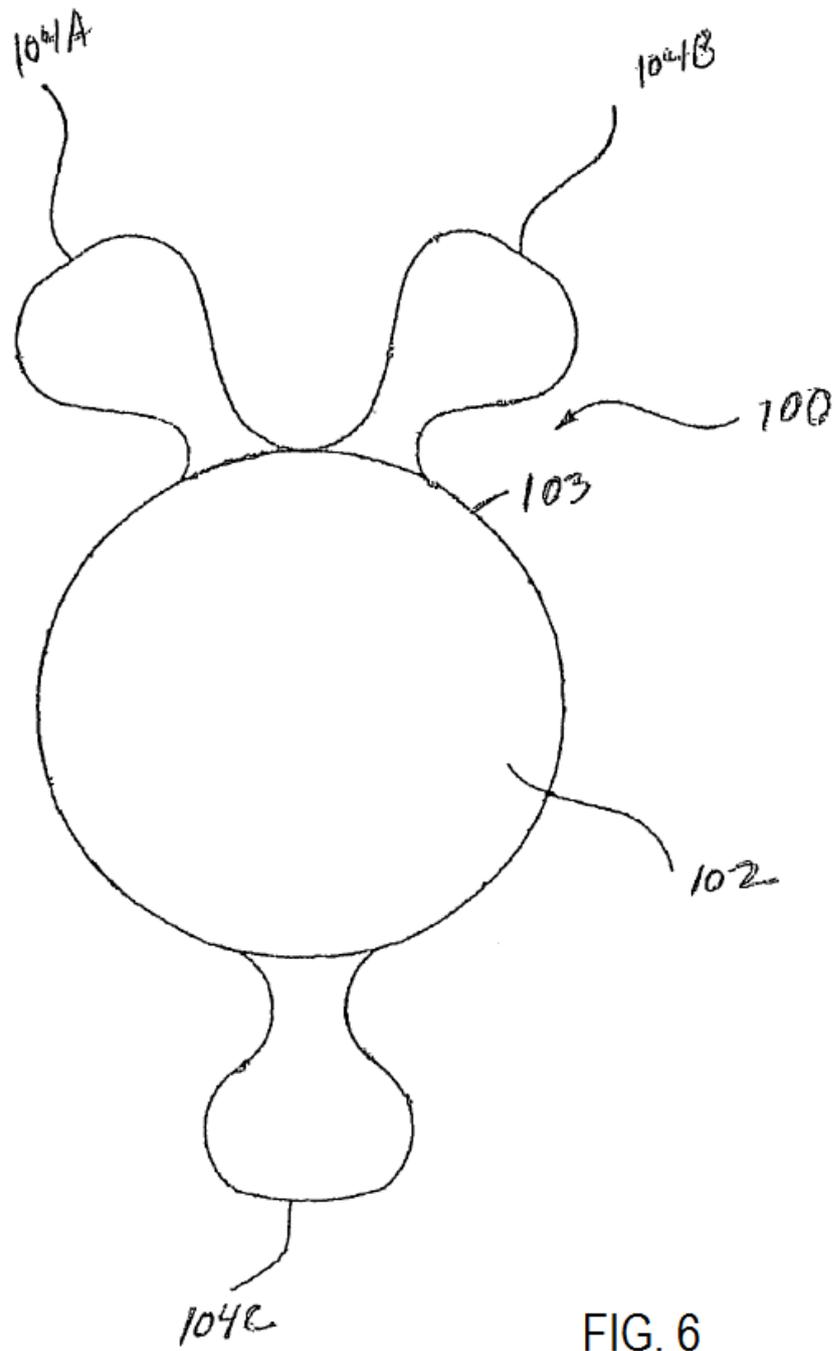


FIG. 6

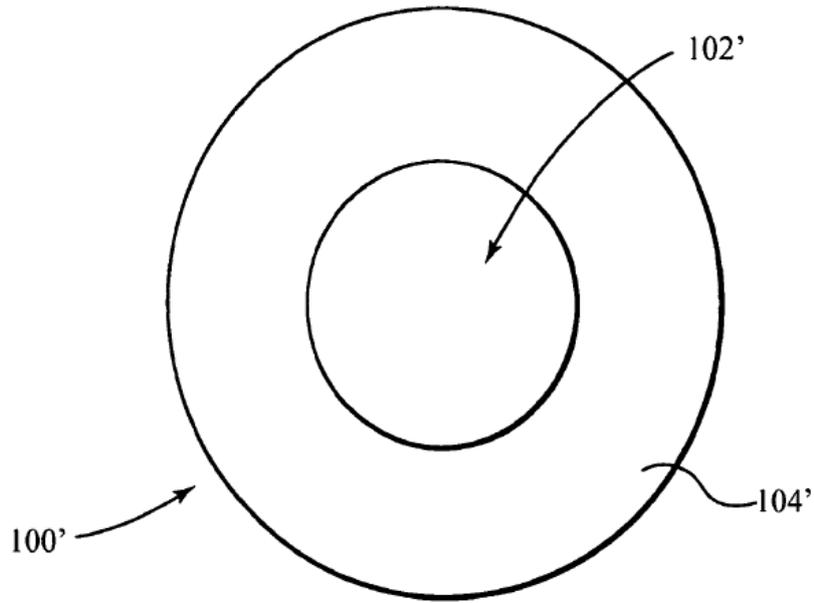


Fig. 7

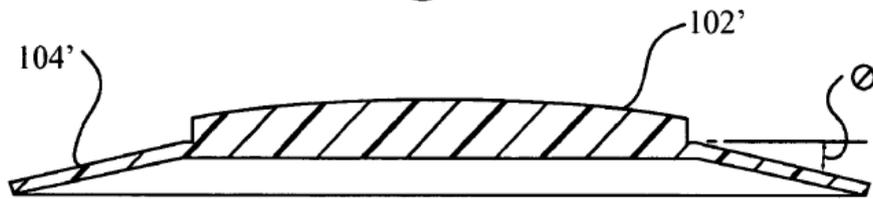


Fig. 8A

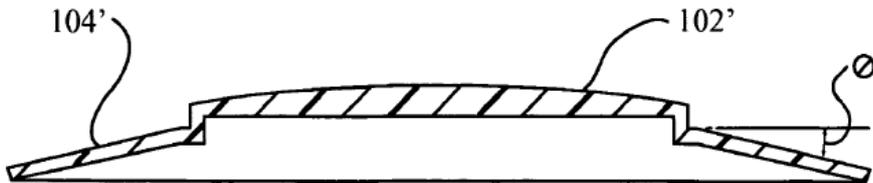


Fig. 8B

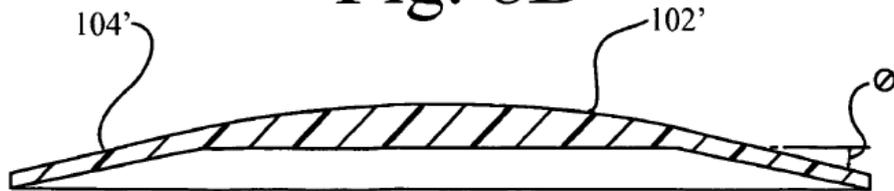


Fig. 8C