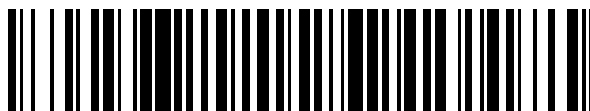


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 273**

51 Int. Cl.:

C08G 77/452 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2007** **E 11177006 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013** **EP 2404951**

54 Título: **Copolímeros de siloxano-amina cuaternaria polimerizables**

30 Prioridad:

30.06.2006 US 479608

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

06.11.2013

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
One Bausch & Lomb Place Rochester
New York 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**SCHORZMAN, DEREK A. y
KUNZLER, JAY FRIEDRICH**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 428 273 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

Copolímeros de siloxano-amina cuaternaria polimerizables5 **Campo**

La presente invención se refiere a composiciones poliméricas útiles en la fabricación de dispositivos médicos biocompatibles. Más particularmente, la presente invención se refiere a ciertos monómeros catiónicos susceptibles de polimerización para formar composiciones poliméricas que tienen características físicas deseables útiles en la fabricación de dispositivos oftálmicos. Tales propiedades incluyen la capacidad de extraer los dispositivos médicos polimerizados con agua. Esto evita el uso de disolventes orgánicos, como es típico en la técnica. Las composiciones poliméricas comprenden monómeros que contienen silicio polimerizados protegidos terminalmente con grupos hidrófilos catiónicos etilénicamente insaturados.

15 **Antecedentes y resumen**

Diversos artículos, incluyendo dispositivos biomédicos, se forman de materiales que contienen organosilicio. Una clase de materiales de organosilicio útiles para dispositivos biomédicos, tales como lentes de contacto blandas, son los materiales de hidrogel que contienen silicio. Un hidrogel es un sistema polimérico entrecruzado, hidratado que contiene agua en un estado de equilibrio. Las lentes de contacto de hidrogel ofrecen una permeabilidad al oxígeno relativamente alta, así como biocompatibilidad y comodidad deseables. La inclusión de un material que contiene silicio en la formulación de hidrogel que generalmente proporciona una mayor permeabilidad al oxígeno ya que los materiales basados en silicio tienen una mayor permeabilidad al oxígeno que el agua.

Otra clase de materiales de organosilicio son los materiales permeables a los gases, rígidos utilizados para las lentes de contacto duras. Tales materiales se forman generalmente de copolímeros de silicio o de fluorosilicona. Estos materiales son permeables al oxígeno, y más rígidos que los materiales utilizados para las lentes de contacto blandas. Los materiales que contienen organosilicio útiles para los dispositivos biomédicos, incluyendo lentes de contacto, se describen en las siguientes patentes de los Estados Unidos: Patente de los Estados Unidos Núm. 4.686.267 (Ellis et al.); Patente de los Estados Unidos Núm. 5.034.461 (Lai et al.); y Patente de los Estados Unidos Núm. 5.070.215 (Bambury et al.).

Además, los monómeros de tipo siloxano tradicionales son hidrófobos y las lentes fabricadas con los mismos con frecuencia requieren un tratamiento adicional para proporcionar una superficie hidrófila. Aunque no se desea estar vinculado a una teoría concreta, los autores de la presente invención creen que la provisión de un monómero de tipo siloxano cargado tal como los monómeros de tipo siloxano cuaternario descritos en la presente memoria da como resultado un monómero de tipo siloxano hidrófilo. Se cree que los grupos cuaternarios hidrófilos interactúan con la porción electronegativa de la molécula de agua polar.

Los materiales de lentes de contacto blandas se fabrican polimerizando y entrecruzando monómeros hidrófilos tales como metacrilato de 2-hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, ácido metacrílico y combinaciones de los mismos. Los polímeros producidos mediante la polimerización de estos monómeros hidrófilos exhiben carácter hidrófilo significativo por sí mismos y son capaces de absorber una cantidad significativa de agua en sus matrices poliméricas. Debido a su capacidad para absorber agua, estos polímeros se denominan con frecuencia "hidrogeles", estos hidrogeles son ópticamente transparentes y, debido a sus altos niveles de agua de hidratación, son materiales particularmente útiles para la fabricación de lentes de contacto blandas. Los monómeros de tipo siloxano son bien conocidos por ser poco solubles en agua así como disolventes y monómeros hidrófilos y son por lo tanto difíciles de copolimerizar y procesar usando técnicas de hidrogel convencionales. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos monómeros de tipo siloxano que hayan mejorado la solubilidad de los materiales, en particular los diluyentes, utilizados para elaborar las lentes de hidrogel. Además existe una necesidad de monómeros que de den como resultado un dispositivo médico polimerizado que sea extraíble en agua en lugar de los disolventes orgánicos utilizados en la técnica anterior.

El término "monómero" y términos similares según se utilizan en la presente memoria denotan compuestos de peso molecular relativamente bajo que son polimerizables mediante, por ejemplo, polimerización de radicales libres, así como compuestos de mayor peso molecular también denominados "prepolímeros", "macromonómeros", y términos relacionados.

El término "(met)" según se utiliza en la presente memoria indica un sustituyente metilo opcional. En consecuencia, los términos tales como "(met)acrilato" denota metacrilato o acrilato, y "(met)acrílico" denota ácido metacrílico o ácido acrílico.

La presente invención proporciona monómeros que contienen organosilicio catiónicos novedosos que son útiles en artículos tales como dispositivos biomédicos incluyendo lentes de contacto.

Los ejemplos representativos de los sulfonilos para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, alquilsulfonilos, arilsulfonilos, y similares.

5 Los ejemplos representativos de los grupos alquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que contiene carbono y átomos de hidrógeno de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono con o sin insaturación, para el resto de la molécula, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, etc., y similares.

10 Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido anteriormente, que tiene uno o más átomos de flúor unidos al átomo de carbono, por ejemplo, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CF_2H$ y similares.

15 Los ejemplos representativos de los grupos que contienen éster para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un éster de ácido carboxílico que tiene de uno a 20 átomos de carbono y similares.

20 Los ejemplos representativos de los grupos que contienen éter o poliéter para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un alquiléter, cicloalquiléter, cicloalqueniléter, ariléter, arilalquiléter en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, y arilalquilo se han definido anteriormente, p. ej., óxidos de alquileo, poli(óxidos de alquileo) tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno, poli(óxidos de etileno), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de propileno), poli(óxidos de butileno) y mezclas o copolímeros de los mismos, un grupo éter o poliéter de la fórmula general $-R_8OR_9$, en donde R8 es un enlace, un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo como se ha definido anteriormente y R9 es un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $CH_2CH_2OC_6H_5$ - y $-CH_2CH_2OC_2H_5$, y similares.

25 Los ejemplos representativos de grupos amida para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, una amida de la fórmula general $-R_{10}C(O)NR_{11}R_{12}$ en donde R10, R11 y R12 son independientemente hidrocarburos C1-C30, p. ej., R10 puede ser grupos alquileo, grupos arileno, grupos cicloalquileo y R11 y R12 pueden ser grupos alquilo, grupos arilo, y grupos cicloalquilo tal como se definen en la presente memoria y similares.

30 Los ejemplos representativos de grupos amina para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, una amina de la fórmula general $-R_{13}NR_{14}R_{15}$ en donde R13 es un alquileo C2-C30, arileno, o cicloalquileo y R14 y R15 son independientemente grupos hidrocarbonados C1-C30, tales como, por ejemplo, grupos alquilo, grupos arilo, o grupos cicloalquilo como se ha definido en la presente memoria, y similares.

35 Los ejemplos representativos de un grupo ureido para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un grupo ureido que tiene uno o más sustituyentes o ureido no sustituido. El grupo ureido es preferiblemente un grupo ureido que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de los sustituyentes incluyen grupos alquilo y grupos arilo. Los ejemplos del grupo ureido incluyen 3-metilureido, 3,3-dimetilureido, y 3-fenilureido.

40 Los ejemplos representativos de grupos alcoxi para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de enlace de oxígeno al resto de la molécula, es decir, de la fórmula general $-OR_{20}$, en donde R20 es un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo o arilalquilo como se ha definido anteriormente, p. ej., $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, o $-OC_6H_5$, y similares.

45 Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un sistema anular mono- o multicíclico no aromático sustituido o no sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 18 átomos de carbono tal como, por ejemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, un grupo cíclico puenteado o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro-(4,4)-non-2-ilo y similares, que contienen opcionalmente uno o más heteroátomos, p. ej., O y N, y similares.

50 Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquilalquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene un anillo cíclico sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 18 átomos de carbono unidos directamente al grupo alquilo que a continuación se une a la estructura principal del monómero en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable tal como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo y similares, en donde el anillo cíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, p. ej., O y N, y similares.

60 Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene un anillo cíclico sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 18 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono tal como, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y similares, en donde el anillo cíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, p. ej., O y N, y similares.

Los ejemplos representativos de grupos arilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical monoaromático o poliaromático sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 átomos de carbono tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, bifenilo y similares, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, p. ej., O y N, y similares.

5 Los ejemplos representativos de los grupos arilalquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un grupo arilo sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-CH_2C_6H_5$, $-C_2H_5C_6H_5$ y similares, en donde el grupo arilo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, p. ej., O y N, y similares.

10 Los ejemplos representativos de grupos fluoroarilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un grupo arilo como se ha definido anteriormente, que tiene uno o más átomos de flúor unidos al grupo arilo.

15 Los ejemplos representativos de los grupos anulares heterocíclicos para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical anular de 3 a aproximadamente 15 miembros estable sustituido o no sustituido, que contiene átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos, p. ej., nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y mezclas de los mismos. Los radicales anulares heterocíclicos adecuados para su uso en la presente memoria pueden ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que pueden incluir, sistemas anulares puenteados o espiro, fusionados, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical anular heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical anular puede estar parcial o totalmente saturado (es decir, heteroaromático o heteroarilo aromático). Los ejemplos de tales radicales anulares heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, ftalazino, piridilo, pteridino, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahydroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromo, isocromo y similares y mezclas de los mismos.

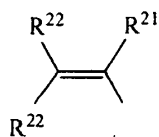
35 Los ejemplos representativos de los grupos heteroarilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical anular heterocíclico sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente. El radical anular heteroarílico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de una estructura estable.

40 Los ejemplos representativos de los grupos heteroarilalquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical anular heteroarílico sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. El radical heteroarilalquilico puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que de como resultado la creación de una estructura estable.

45 Los ejemplos representativos de los grupos heterocíclicos para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical anular heterocíclico sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente. El radical anular heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de una estructura estable.

50 Los ejemplos representativos de los grupos heterocicloalquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical anular heterocíclico sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. El radical heterocicloalquilo puede estar unido a la estructura principal al átomo de carbono en el grupo alquilo que de como resultado la creación de una estructura estable.

55 Los ejemplos representativos de los "radicales orgánicos etilénicamente insaturados polimerizables" incluyen, a modo de ejemplo, radicales que contienen (met)acrilato, radicales que contienen (met)acrilamida, radicales que contienen vinilcarbonato, radicales que contienen vinilcarbamato, radicales que contienen estireno y similares. En una realización, un radical orgánico etilénicamente insaturado polimerizable puede estar representado por la fórmula general:



en donde R21 es hidrógeno, flúor o metilo; R22 es independientemente hidrógeno, flúor, o un radical -CO-Y-R24 en donde Y es -O-, -S- o -NH- y R24 es un radical alquileo divalente que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

5

Los sustituyentes en el 'alquilo sustituido', 'alcoxi sustituido', 'cicloalquilo sustituido', 'cicloalquilalquilo sustituido', 'cicloalqueno sustituido', 'arilalquilo sustituido', 'arilo sustituido', 'anillo heterocíclico sustituido', 'anillo heteroarílico sustituido', 'heteroarilalquilo sustituido', 'anillo heterocicloalquílico sustituido', 'anillo cíclico sustituido' y 'derivado de ácido carboxílico sustituido' pueden ser los mismos o diferentes e incluyen uno o más sustituyentes tales como hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio(=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicloalquílico sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, -COORx, -C(O)Rx, -C(S) Rx, -C(O)NRxRy, -C(O)ONRxRy, -NRxCONRyRz, -N(Rx)SORy, -N(Rx)SO2Ry, -(=NN(Rx)Ry), -NRxC(O)Ory, NRxRy-, -NRxC(O)Ry-, -NRxC(S)Ry - NRxC(S)NRyRz, -SONRxRy-, -SO2NRxRy-, -ORx, -ORxC(O)NRyRz, -ORxC(O)Ory-, -OC(O)Rx, -OC(O)NRxRy, -RxNRyC(O)Rz, RxORy-, -RxC(O)Ory, -RxC(O)NRyRz, -RxC(O)Rx, -RxOC(O)Ry, -SRx, -SORx, -SO2Rx, -ONO2, en donde Rx, Ry y Rz en cada uno de los grupos anteriores pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, 'anillo heterocicloalquílico sustituido' heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

10

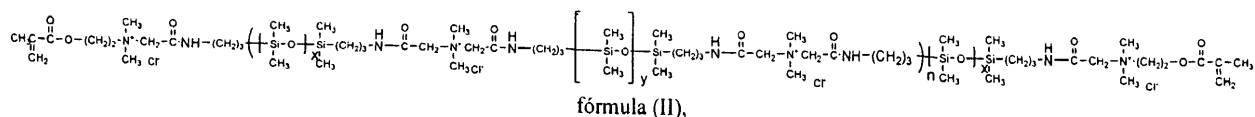
15

20

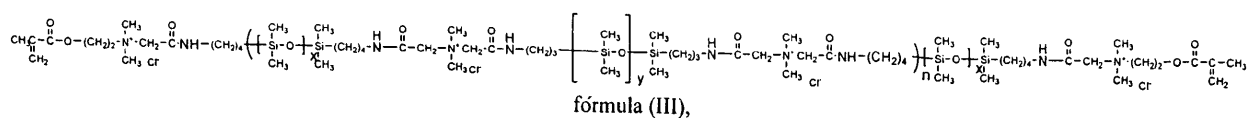
25

Los monómeros preferidos de Fórmula (I) se muestran en la Fórmula (II) a la fórmula (VII) más abajo:

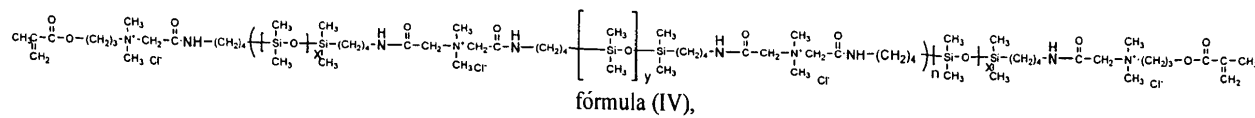
30



fórmula (II),

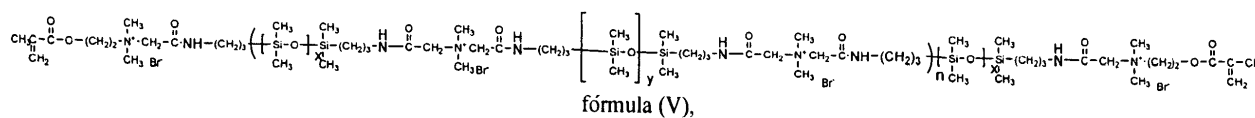


fórmula (III),



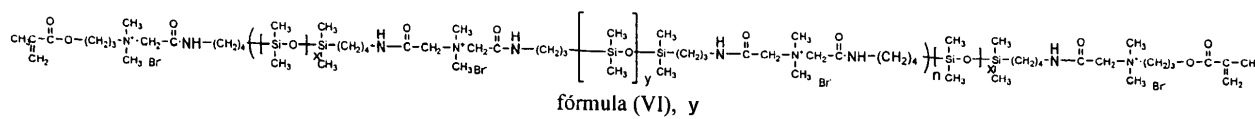
fórmula (IV),

35



fórmula (V),

40



fórmula (VI), y

describe en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.321.108; 5.387.662 y 5.539.016 (Kunzler et al); mezclas de monómeros de fumarato como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.374.662; 5.420.324 y 5.496.871 (Lai et al) y mezclas de monómeros de uretano como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.451.651; 5.648.515; 5.639.908 y 5.594.085 (Lai et al), todas las cuales son cedidas comúnmente al presente cesionario Bausch & Lomb Incorporated.

Los ejemplos de materiales hidrófobos sin silicio se incluyen acrilatos y metacrilatos de alquilo.

Los monómeros que contienen silicio catiónicos pueden copolimerizarse con una amplia variedad de monómeros hidrófilos para producir lentes de hidrogel de silicio. Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen: ácidos carboxílicos insaturados, tales como ácidos metacrílico y acrílico; alcoholes sustituidos con grupos acrílicos, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de 2-hidroxietilo; vinilactamas, tales como N-vinilpirrolidona (NVP) y 1-vinilazonan-2-ona; y acrilamidas, tales como metacrilamida y N,N-dimetilacrilamida (DMA).

Otros ejemplos adicionales son el carbonato de vinilo hidrófilo o monómeros de carbamato de vinilo descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 5,070,215 y los monómeros de oxazolona hidrófilos descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos adecuados serán evidentes para un experto en la técnica.

Los agentes de entrecruzamiento hidrófobos incluirían metacrilatos tales como dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) y metacrilato de alilo (AMA). En contraste con mezclas monoméricas de hidrogel de silicio tradicionales, las mezclas monoméricas que contienen el monómero de silicio cuaternizado de la invención en la presente memoria son relativamente solubles en agua. Esta característica proporciona ventajas sobre las mezclas monoméricas de hidrogel de silicio tradicionales ya que hay menos riesgo de incompatibilidad de separación de fases que da como resultado lentes opacas y los materiales polimerizados son extraíbles con agua. Sin embargo, cuando se desea también se pueden usar métodos de extracción orgánicos tradicionales. Además, las lentes obtenidas demuestran una buena combinación de permeabilidad al oxígeno (Dk) y bajo módulo, propiedades conocidas por ser importantes para obtener lentes de contacto deseables. Por otra parte, las lentes preparadas con los monómeros de silicio cuaternizado de la invención en la presente memoria son humectables incluso sin tratamiento superficial, proporcionan una liberación del molde en seco, no requieren disolventes en la mezcla de monómeros (aunque se pueden utilizar disolventes tales como glicerol), el material polimerizado extraído no es citotóxico y la superficie es resbaladiza al tacto. En los casos en los que la mezcla monomérica polimerizada que contiene los monómeros de silicio cuaternizado de la invención en la presente memoria no demuestra una resistencia al desgarro deseable, se pueden añadir a la mezcla de monómeros agentes de endurecimiento, tales como TBE (metacrilato de 4-t-butil-2-hidroxiciclohexilo). Otros agentes de refuerzo son bien conocidos por los expertos normales en la técnica y también se pueden utilizar cuando sea necesario.

Aunque una ventaja de los monómeros que contienen silicio catiónicos descritos en la presente memoria es que son relativamente solubles en agua y también son soluble en sus comonómeros, se puede incluir un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial. Según se utiliza en la presente memoria, el término "diluyente orgánico" abarca compuestos orgánicos que minimizan la incompatibilidad de los componentes en la mezcla monomérica inicial y son sustancialmente no reactivos con los componentes en la mezcla inicial. Adicionalmente, el diluyente orgánico sirve para minimizar la separación de fases de los productos polimerizados producidos mediante polimerización de la mezcla monomérica. Asimismo, el diluyente orgánico será generalmente relativamente no inflamable.

Los diluyentes orgánicos contemplados incluyen *tert*-butanol (TBA); dioles, tales como etilenglicol y polioles, tales como glicerol. Preferiblemente, el diluyente orgánico es suficientemente soluble en el disolvente de extracción para facilitar su eliminación de un artículo curado durante la etapa de extracción. Otros diluyentes orgánicos adecuados serán evidentes para un experto normal en la técnica.

El diluyente orgánico está incluido en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto deseado. Generalmente, el diluyente está incluido a 5 - 60% en peso de la mezcla monomérica, siendo especialmente preferido 10 a 50% en peso.

De acuerdo con el presente procedimiento, la mezcla monomérica, que comprende al menos un monómero hidrófilo, al menos un monómero catiónico que contiene silicio y opcionalmente el diluyente orgánico, se forma y se cura mediante métodos convencionales tales como fundición estática o fundición centrífuga.

Formación de la lente puede ser por polimerización por radicales libres tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y catalizadores de peróxido usando iniciadores y en condiciones tales como las expuestas en Patente de los Estados Unidos Núm. 3.808.179. También puede utilizarse la fotoiniciación de la polimerización de la mezcla de monómeros como es bien conocido en la técnica en el proceso de formación de un artículo como se describe en la presente memoria. Los colorantes y similares pueden añadirse antes de la polimerización de monómero.

Posteriormente, se retira una cantidad suficiente de monómero que no ha reaccionado y, cuando está presente, diluyente orgánico del artículo curado para mejorar la biocompatibilidad del artículo. La liberación de los monómeros no polimerizados en el ojo tras la instalación de una lente puede causar irritación y otros problemas. A diferencia de otras mezclas monoméricas que deben ser extraídos con disolventes inflamables tales como alcohol isopropílico, debido a las propiedades de los nuevos monómeros de siloxano cuaternizados descritos en la presente memoria, se pueden utilizar disolventes no inflamables, incluyendo agua para el proceso de extracción.

Una vez que los biomateriales formados a partir de la mezcla de monómeros polimerizada que contiene los monómeros que contienen silicio catiónicos descritos en la presente memoria se forman, éstos se extraen a continuación para prepararlos para su envasado y uso final. La extracción se lleva a cabo mediante la exposición de los materiales polimerizados a diversos disolventes tales como agua, *terc*-butanol, etc. durante períodos variables de tiempo. Por ejemplo, un proceso de extracción es la inmersión de los materiales polimerizados en agua durante aproximadamente tres minutos, la eliminación el agua y después la inmersión de los materiales polimerizados en otra alícuota de agua durante aproximadamente tres minutos, la eliminación de esa alícuota de agua y a continuación esterilización en autoclave el material polimerizado en agua o solución tampón.

Después de la extracción de los monómeros que no han reaccionado y cualquier diluyente orgánico, el artículo formado, por ejemplo una lente RGP, se mecaniza opcionalmente mediante diversos procesos conocidos en la técnica. La etapa de mecanizado incluye el corte con torno de una superficie de la lente, el corte con torno de un borde de la lente, el esmerilado de un borde de la lente o el pulido de un borde o superficie de la lente. El presente procedimiento es particularmente ventajoso para procedimientos en los que una superficie de la lente es cortada con torno, puesto que el mecanizado de una superficie de lente es especialmente difícil cuando la superficie es pegajosa o gomosa.

En general, tales procesos de mecanizado se llevan a cabo antes de que el artículo sea liberado de una parte de molde. Después de la operación de mecanizado, la lente puede ser liberada de la parte de molde e hidratada. Alternativamente, el artículo se puede mecanizar después de la eliminación de la parte de molde y a continuación hidratar.

Ejemplos

Todos los disolventes y reactivos se obtienen de Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI, y se utilizan tal como se reciben con la excepción del poli(dimetilsiloxano)terminado con aminopropilo, 900-1000 y 3000 g/mol, que se obtiene de Gelest, Inc., Morrisville, PA, y el metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano, que se obtiene de Silar Laboratorios, Escocia, NY, que se utilizan ambos sin purificación adicional. Los monómeros de metacrilato de 2-hidroxietilo y 1-vinil-2-pirrolidona se purifican usando técnicas convencionales.

Mediciones analíticas

RMN: La caracterización por Resonancia Magnética Nuclear H^1 (RMN) se lleva a cabo utilizando un espectrómetro Varian de 400 MHz mecanismos convencionales en la técnica. Las muestras se disuelven en cloroformo-d (99,8% átomo D), a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se determinan asignando el pico de cloroformo residual a 7,25 ppm. Las áreas de los picos y las razones de protones se determinan mediante la integración de los picos separados de referencia. Se informa de los patrones de desdoblamiento (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, br = ancho) y de las constantes de acoplamiento (J/Hz) cuando están presentes y son claramente distinguibles.

SEC: Los análisis de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) se llevan a cabo mediante la inyección de 100 μ l de muestra disuelta en tetrahidrofurano (THF) (5-20 mg/ml) en una columna Polymer Labs PL Gel Mixed Bed E (x2) a 35°C utilizando una bomba de HPLC Waters 515 y una velocidad de flujo de la fase móvil en THF de grado HPLC de 1,0 ml/min, y detectada mediante un Refractómetro Diferencial Waters 410 a 35°C. Los valores de M_n , M_w , y la polidispersidad (PD) se determinan mediante comparación con patrones estrechos de Polymer Lab Polystyrene.

ESI-TOF MS: El análisis MS de electropulverización (ESI) con tiempo de vuelo (TOF) se realizó en un aparato Mariner Applied Biosystems. El aparato funciona en modo de iones positivos. Se calibra la masa del aparato con una solución patrón que contiene lisina, angiotensinógeno, bradiquinina (fragmento 1-5) y des-Pro bradiquinina. Esta mezcla proporciona una calibración de siete puntos 147 a 921 m/z. Los parámetros de tensión aplicados están optimizados a partir de la señal obtenida a partir de la misma solución patrón.

Las soluciones de partida de las muestras de polímero se preparan a 1 mg/mL en tetrahidrofurano (THF). A partir de estas soluciones de partida, se preparan muestras para análisis ESI-TOF MS como soluciones 30 μ M en isopropanol (IPA) con la adición de 2% en volumen de NaCl saturado en IPA. Las muestras se infunden directamente en el aparato ESI-MS TOF a una tasa de 35 μ l/min.

Propiedades mecánicas y permeabilidad al oxígeno: Los ensayos de módulo y elongación se llevan a cabo de acuerdo con la norma ASTM D-1 708a, empleando un aparato Instron (Modelo 4502) en donde la muestra de la película de hidrogel se sumerge en solución salina tamponada con borato; un tamaño apropiado de la muestra de película es la longitud de calibración de 22 mm y 4,75 mm de ancho, donde la muestra tiene además extremos que forman una forma de hueso de perro para acomodar de agarre de la muestra con las pinzas del aparato Instron, y un espesor de 200 + 50 micras.

La permeabilidad al oxígeno (también referida como Dk) se determina mediante el siguiente procedimiento. Se pueden utilizar otros métodos y/o aparatos, siempre y cuando los valores de permeabilidad al oxígeno obtenidos de los mismos sean equivalentes a los del método descrito. La permeabilidad al oxígeno de los hidrogeles que contienen silicio se mide mediante el método polarográfico (ANSI Z80.20-1998) usando un aparato O2 Permeometer Modelo 201T (Createch, Albany, California, USA) que tiene una sonda que contiene un cátodo de oro circular central en su extremo y un ánodo de plata aislado del cátodo. Las mediciones se toman solo en muestras de películas de hidrógeno que contienen silicio planas, sin poros, inspeccionadas previamente de tres grosores centrales diferentes que oscilan de 150 a 600 micras. Las mediciones del grosor en el centro de las muestras de película se pueden medir utilizando un calibre de grosor electrónico Rehder ET-1. En general, las muestras de película tienen la forma de un disco circular. Las mediciones se toman con la muestra de película y la sonda sumergidas en un baño que contiene solución salina tamponada con fosfato de circulación (PBS) equilibrada a 35°C +/- 0,2°. Antes de la inmersión de la sonda y la muestra de película en el baño de PBS, la muestra de película se coloca y se centra sobre el cátodo prehumedecido con la PBS equilibrada, asegurándose de que no existan burbujas de aire o exceso de PBS entre el cátodo y la muestra de película, y la muestra de película se fija a continuación a la sonda con una tapa de montaje, con la porción de cátodo de la sonda contactando solo con la muestra de película. Para películas de hidrogel que contienen silicio, es frecuentemente útil emplear una membrana de polímero de Teflón, p. ej., que tiene una forma de disco circular, entre el cátodo de la sonda y la muestra de película. En tales casos, la membrana de Teflón se coloca primero sobre el cátodo pre-humedecido, y a continuación se coloca la muestra de película sobre la membrana de Teflón, asegurándose de que no existan burbujas de aire o exceso de PBS debajo de la membrana de Teflón o muestra de película. Una vez recogidas las mediciones, únicamente los datos con valor de coeficiente de correlación (R2) de 0,97 o superior se deben incorporar al cálculo del valor Dk. Se obtienen al menos dos mediciones de Dk por grosor, y que satisfacen el valor R2. Usando análisis de regresión conocidos, la permeabilidad al oxígeno (Dk) se calcula a partir de las muestras de película que tienen al menos tres grosores diferentes. Las muestras de película cualesquiera hidratadas con soluciones distintas de PBS se empapan primero en agua purificada y se permite que se equilibren durante al menos 24 horas, y a continuación se empapan en PHB y se permite que se equilibren durante al menos 12 horas. Los instrumentos se limpian con regularidad y se calibran periódicamente utilizando patrones RGP. Los límites superior e inferior se establecen mediante el cálculo de un +/- 8,8% de los valores del Repositorio establecido por William J. Benjamin, et al., The Oxygen Permeability of Reference Materials, *Optom Vis Sci* 7 (12s): 95 (1997):

Nombre del Material	Valores del repositorio	Límite inferior	Límite superior
Fluoroperm 30	26,2	24	29
Menicon EX	62,4	56	66
Quantum II	92,9	85	101

Abreviaturas

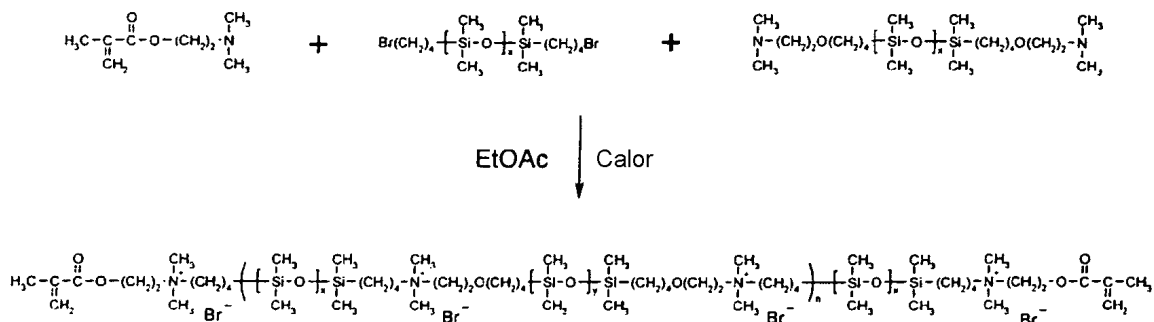
NVP	1-Vinil-2-pirrolidona
TRIS	Metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano
HEMA	Metacrilato de 2-hidroxietilo
V-64	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
PG	1,3-Propanodiol
EGDMA	Dimetacrilato de etilenglicol
SA	Metacrilato de 2-[3-(2H-4-hidroxifenil)-benzotriazol-2-il]etilo
IMVT	1,4-bis[4-(2-metacriloxietil)fenilamino]antraquinona

Salvo que se indique específicamente lo contrario o quede claro por su uso, se debe considerar que todos los números utilizados en los ejemplos están modificados por el término "aproximadamente" y están en porcentaje en peso.

5 Ejemplo 1. Síntesis de poli(dimetilsiloxano) terminado con 4-bromobutilo. Una solución de 1,3-bis(4-bromobutil)tetrametildisiloxano y octametilciclotetrasiloxano se trata con ácido triflico y se deja reaccionar 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se extingue a continuación con bicarbonato de sodio y se dejó agitando 24 h adicionales. Se separa por evaporación a vacío el exceso de reactivo del producto filtrado a presión hasta que no se recoge ningún reactivo adicional para proporcionar el producto en forma de líquido transparente.

10 Ejemplo 2. Síntesis de poli (dimetilsiloxano) terminado con éter (N,N-dimetilaminoetil)butílico. El producto del ejemplo 1 disuelto en tetrahidrofurano se canula en una solución de N,N-dimetilaminoetóxido de sodio, solución en tetrahidrofurano a 0°C y se deja reaccionando durante una hora. El producto se disuelve a continuación en pentano, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se elimina a presión reducida para proporcionar el producto.

15 Ejemplo 3. Síntesis de poli(amonio cuaternario-co-dimetil-siloxano) protegido terminalmente polimerizable catiónico. Una solución de metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, poli(dimetilsiloxano) terminado con 4-bromobutilo del ejemplo 1, y poli (dimetilsiloxano) terminado con éter (N,N-dimetilaminoetil)butílico del ejemplo 2 en acetato de etilo se calienta a 60°C durante un tiempo suficiente a medida que se verifica mediante GPC y/u otros métodos analíticos para proporcionar una conversión aceptable de prepolímero.



25 Ejemplos 4-11. Polimerización y procesado de películas que contienen prepolímeros de poli(amonio cuaternario-co-dimetil-siloxano) protegidos terminalmente polimerizables catiónicos.

30 Las soluciones de monómero líquido que contienen prepolímeros de poli(dimetilsiloxano) protegidos terminalmente catiónicos del ejemplo 3 anterior, junto con otros monómeros y aditivos comunes para los materiales oftálmicos (diluyente, iniciador, etc.) se pueden fijar entre placas de vidrio silanizado a varios espesores y polimerizar usando descomposición térmica del radical libre que genera el aditivo calentando durante 2 horas a 100°C en una atmósfera de nitrógeno. Las formulaciones contempladas se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Ejemplo 3	NVP	HEMA	TRIS	HFIPMA	PG	EGDMA	V-64
4	10,0	0,0	10,0	50,0	25,0	4,0	0,5	0,5
5	10,0	20,0	0,0	45,0	20,0	4,0	0,5	0,5
6	25,0	25,0	10,0	0,0	35,0	4,0	0,5	0,5
7	10,0	50,0	10,0	25,0	0,0	4,0	0,5	0,5
8	10,0	25,0	10,0	25,0	25,0	0,0	0,5	0,5
9	10,0	25,0	10,0	25,5	25,0	4,0	0,0	0,5
10	35,0	50,0	10,0	0,0	0,0	4,0	0,5	0,5
11	45,0	50,5	0,0	0,0	0,0	4,0	0,0	0,5

35 Ejemplo 12. Polimerización y procesado de lentes oftálmicas que contienen prepolímero de poli(amonio cuaternario-co-dimetil-siloxano) protegido terminalmente polimerizable catiónico.

ES 2 428 273 T3

- 5 Alícuotas de 40 μ L de una mezcla de monómeros líquida, soluble que contiene 13,9 partes en peso del producto del ejemplo 3, 23,3 partes de TRIS, 41,8 partes de NVP, 13,9 partes de HEMA, 5 partes de PG, 0,5 partes v-64, 1,5 partes de SA, y 60 ppm de IMVT se sellan entre los moldes de lentes de contacto anterior y posterior de poli(propileno) en una atmósfera inerte de nitrógeno, se transfieren a un horno y se calientan en una atmósfera inerte de nitrógeno durante 2 horas a 100°C. Los pares de moldes enfriados se separan y la lente libera en seco del molde, se hidrata/extrae dos veces en H₂O desionizada durante un mínimo de 3 minutos, se transfiere a, y se sella en, un vial de autoclave que contiene una solución salina tamponada y se introduce en un autoclave 30 min a 121°C .

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una mezcla de monómeros útiles para la fabricación de dispositivos oftálmicos polimerizados que comprenden al menos un monómero que contiene silicio protegido terminalmente con grupos hidrófilos catiónicos etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres y al menos un segundo monómero.
2. La mezcla de monómeros de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente además del segundo monómero un monómero hidrófobo y un monómero hidrófilo.
- 10 3. La mezcla de monómeros de la reivindicación 1, en el que el segundo monómero se selecciona del grupo que consiste de un ácido carboxílico insaturado, alcohol sustituido con un grupo acrílico, vinil lactama, acrilamida, metacrilato, carbonato de vinilo hidrófilo, monómero de carbamato de vinilo hidrófilo, monómeros de oxazolona hidrófilos, ácido metacrílico, ácido acrílico, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo, N-vinil-pirrolidona, N-vinil-caprolactona, metacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, dimetacrilato de etilenglicol, metacrilato de metilo, 15 metacrilato de alilo, 3-metacriloloioxipropil tris(trimetilsiloxi)silano y mezclas de los mismos.
4. Un dispositivo oftálmico que comprende un monómero que contiene silicio protegido terminalmente con grupos hidrófilos catiónicos etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres como co-monómero polimerizado.
- 20 5. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 4, en donde el dispositivo es una lente de contacto.
6. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 5, en donde la lente de contacto es una lente de contacto permeable a los gases rígida, una lente de contacto blanda o una lente de contacto de hidrogel.
- 25 7. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 4, en donde el dispositivo es una lente intraocular.
8. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 7, en donde la lente intraocular es una lente intraocular fáquica o una lente intraocular afáquica.
- 30 9. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 4, en donde el dispositivo es un implante corneal.
10. Un método de fabricación de un dispositivo oftálmico que comprende:
- 35 (a) proporcionar una mezcla de monómeros que comprende un monómero que contiene silicio protegido terminalmente con grupos hidrófilos catiónicos etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres y al menos un segundo monómero;
- (b) someter la mezcla de monómeros a condiciones de polimerización de radicales libres para proporcionar un dispositivo polimerizado; y
- (c) extraer el dispositivo polimerizado.
- 40 11. El método de la reivindicación 10, en donde la etapa de extracción se lleva a cabo con un disolvente no inflamable y se lleva a cabo preferiblemente con agua.
- 45 12. El método de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente la etapa de envasado y esterilización del dispositivo polimerizado extraído.