(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 452 880**

(51) Int. CI.:

C08G 18/61 (2006.01)
C08G 18/67 (2006.01)
C08F 290/06 (2006.01)
C08F 290/14 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)
A61L 27/16 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2005 E 10176459 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2270062**

(54) Título: **Copolímeros de hidrogel para dispositivos biomédicos**

(30) Prioridad:

29.12.2004 US 640153 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2014

(73) Titular/es:

BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
One Bausch & Lomb Place
Rochester, NY 14604, US

(72) Inventor/es:

LAI, YU-CHIN;
LANG, WEIHONG;
QUINN, EDMOND T. y
RUSCIO, DOMINIC V.

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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 hidrogel para dispositivos biomédicos

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con copolímeros de hidrogel que son útiles para formar dispositivos biomédicos, particularmente dispositivos oftálmicos, incluyendo lentes de contacto, lentes intraoculares e implantes oftálmicos. Los copolímeros tienen una combinación deseable de permeabilidad al oxígeno, coeficiente de tracción y contenido acuoso, especialmente para lentes de contacto blandas.

Antecedentes de la invención

Los hidrogeles representan una clase deseable de materiales para la fabricación de diversos dispositivos biomédicos, incluyendo dispositivos oftálmicos, tales como lentes de contacto. Un hidrogel es un sistema polimérico entrecruzado hidratado que contiene agua en estado de equilibrio. Las lentes de hidrogel ofrecen una biocompatibilidad y un confort deseables. Los hidrogeles de silicona son una clase conocida de hidrogeles y se caracterizan por la inclusión de un material que contiene silicona. Típicamente, se copolimeriza un monómero que contiene silicona por polimerización de radicales libres con un monómero hidrofílico, funcionando el monómero que contiene silicona o el monómero hidrofílico como agente entrecruzante (definiéndose un entrecruzante como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables), o se puede emplear un entrecruzante aparte.

La permeabilidad al oxígeno es una propiedad deseable para materiales de lentes de contacto, ya que la córnea humana resultaría dañada se le priva de oxígeno durante un período prolongado. La permeabilidad al oxígeno es convencionalmente expresada en unidades de barrer, también llamadas Dk. La transmisibilidad del oxígeno es una propiedad de los materiales de lentes de contacto relacionada con la permeabilidad al oxígeno. La transmisibilidad del oxígeno es la permeabilidad al oxígeno dividida por el grosor de la lente, o Dk/t. La literatura clínica sobre lentes de contacto ha expresado la opinión de que una lente de contacto debe tener una Dk/t de al menos 87 barrers/mm para poderla llevar durante la noche sin que se produzca hinchazón de la córnea, especialmente cuando se lleva la lente continuamente durante períodos de tiempo prolongados. El deseo de disponer de materiales de lentes de contacto con mayores permeabilidades al oxígeno es especialmente importante para lentes de contacto más gruesas, tales como lentes de contacto tóricas, con objeto de mantener un valor de Dk/t aceptable.

Una ventaja de los hidrogeles de silicona con respecto a los hidrogeles que no son de silicona es que los hidrogeles de silicona tienen típicamente una mayor permeabilidad al oxígeno debido a la inclusión del monómero que contiene silicona. Dicho de otra manera, la permeabilidad al oxígeno de los hidrogeles que no son de silicona depende casi exclusivamente del contenido acuoso; por el contrario, los hidrogeles de silicona contienen silicona, que es más permeable al oxígeno que el agua. Teóricamente, un material de silicona sin agua constituiría un material ideal de lentes de contacto, ya que la silicona pura tiene una permeabilidad al oxígeno que se aproxima a 600 barrers. Sin embargo, en la práctica, las lentes de silicona pura son muy hidrofóbicas y no humectables por las lágrimas humanas y tienen a adherirse a la córnea, lo que hace que sean incómodas para períodos más prolongados de uso. En general, una lente de contacto blanda debe tener un contenido acuoso de al menos un 20 por ciento en peso para llevarla confortablemente durante períodos prolongados.

La Figura 1 es un gráfico del contenido acuoso frente a la permeabilidad al oxígeno que se ha publicado en la literatura. Para hidrogeles convencionales que no son de silicona, la permeabilidad al oxígeno aumenta de un modo bastante lineal al aumentar el contenido acuoso. Esto se debe a que estos hidrogeles convencionales obtienen su permeabilidad al oxígeno casi exclusivamente del contenido en agua. Por otro lado, la permeabilidad al oxígeno de los hidrogeles de silicona disminuye al aumentar el contenido acuoso, al menos para contenidos acuosos que van del 20 al 50 por ciento en peso.

La Figura 1 ilustra el desafío que supone desarrollar nuevos materiales de hidrogeles de silicona. Se pueden desear mayores contenidos acuosos para hacer que una lente de contacto sea más humectable o confortable, pero un mayor contenido en agua compromete la permeabilidad al oxígeno. Además, las lentes de contacto con un coeficiente de tracción demasiado alto pueden ser menos confortables o incluso dañar la córnea cuando se llevan durante períodos prolongados.

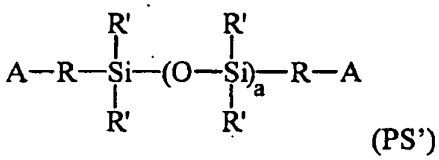
EE.UU. 2003/162862 A1 describe un hidrogel de silicona formado a partir de una mezcla de reacción consistente en un polímero hidrofílico de alto peso molecular y una cantidad efectiva de un monómero que contiene silicona funcionalizado con hidroxilo.

Resumen de la invención

Esta invención proporciona copolímeros de hidrogel que son útiles para formar dispositivos biomédicos, particularmente dispositivos oftálmicos, incluyendo lentes de contacto, lentes intraoculares e implantes oftálmicos. Los copolímeros tienen una combinación deseable de permeabilidad al oxígeno, coeficiente de tracción y contenido acuoso, especialmente para aplicaciones de lentes de contacto blandas. Especialmente, los copolímeros de hidrogel tienen una mayor permeabilidad al oxígeno para un valor de contenido acuoso dado, y también exhiben un coeficiente de tracción deseable.

La presente invención se relaciona con un copolímero de hidrogel que es el producto de polimerización hidratado de una mezcla monomérica consistente en

un prepolímero de polisiloxano que comprende segmentos blandos que son un residuo dirradical de fórmula (PS'):



(PS')

donde:

cada A es un radical hidroxilo o amino;
cada R es independientemente seleccionado entre un grupo alquileno de 1 a 10 átomos de carbono, donde los átomos de carbono pueden incluir uniones éter, uretano o ureido entre ellos;
cada R' es independientemente seleccionado entre hidrógeno, radicales hidrocarbonados monovalentes o radicales hidrocarbonados monovalentes substituidos por halógeno, donde los radicales hidrocarbonados tienen de 1 a 20 átomos de carbono que pueden incluir uniones éter entre sí, y
a es al menos 1,
donde el contenido en átomos de silicio del prepolímero es de al menos un 32% en peso del prepolímero;
un monómero que contiene silicona monofuncional; y
un comonómero hidrofílico seleccionado entre el grupo consistente en: ácido metacrílico, ácido acrílico, metacrilato de 2-hidroxietilo, N-vinilpirrolidona y metacrilamida, teniendo el copolímero de hidrogel un contenido acuoso del 40 al 50 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 100 barrers.

El anterior copolímero de hidrogel puede tener un contenido acuoso de un 40 a no más de un 45 por ciento en peso o un contenido acuoso de un 45 a un 50 por ciento en peso.

El anterior copolímero de hidrogel puede tener un coeficiente de entre aproximadamente 40 y 80 g/mm^2.

Más aún, la presente invención se relaciona con una lente de contacto hecha del anterior copolímero de hidrogel.

También se describe aquí, aunque no está relacionado con la invención reivindicada, un copolímero de hidrogel que tiene: o bien un contenido acuoso de al menos un 20 a no más de un 40 por ciento en peso y una permeabilidad al oxigeno mayor de (330-6x) barrers, más preferiblemente (350-6x) barrers, donde x tiene un valor igual al porcentaje en peso del contenido acuoso, o bien un contenido acuoso de un 40 a no más de un 45 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 80 barrers, o bien un contenido acuoso de un 45 a un 50 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 70 barrers.

También se describe aquí, aunque no está relacionado con la invención reivindicada, un copolímero de hidrogel que tiene un contenido acuoso de al menos un 20 a no más de un 40 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de (380-6x) barrers. Más preferiblemente, el copolímero de hidrogel tiene un contenido acuoso de al menos un 20 a no más de un 40 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de (410-6x) barrers. Más preferiblemente, el copolímero de hidrogel tiene un contenido acuoso de al menos un 20 a no más de un 40 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de (440-6x) barrers.

También se describe aquí, aunque no está relacionado con la invención reivindicada, un copolímero de hidrogel que es el producto de polimerización hidratado de una mezcla monomérica consistente en un prepolímero de polisiloxano y un comonómero hidrofílico, teniendo el copolímero de hidrogel: o bien (i) un contenido acuoso de al menos un 20 a no más de un 30 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno de al menos 200 barrers, o bien (ii) un contenido acuoso de al menos un 30 a no más de un 40 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno

mayor de 150 barrers, o bien (iii) un contenido acuoso de un 40 a un 50 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 100 barrers.

Preferiblemente, los copolímeros de hidrogel tienen un coeficiente no mayor de 100 g/mm^2, especialmente de entre aproximadamente 40 y 80 g/mm^2. En la presente invención, el contenido en átomos de silicio del prepolímero es de al menos un 32% del prepolímero, y preferiblemente de al menos un 33% del prepolímero. Preferiblemente, el prepolímero tiene un peso molecular (Mn) de al menos 10.000, especialmente de al menos 15.000 y más preferiblemente de al menos 20.000.

También se describe aquí, aunque no está relacionada con la invención reivindicada, una clase preferida de copolímeros de hidrogel que tienen un coeficiente no mayor de 100 g/mm^2, una permeabilidad al oxígeno de al menos 140 barrers y un contenido acuoso de al menos un 25 por ciento en peso. Una clase especialmente preferida de copolímeros de hidrogel tiene un coeficiente de entre aproximadamente 40 y 80 g/mm^2, una permeabilidad al oxígeno de al menos 200 barrers y un contenido acuoso de al menos un 25 por ciento en peso.

También se describe aquí, aunque no está relacionada con la invención reivindicada, una realización que incluye un copolímero de hidrogel que es el producto de polimerización hidratado de una mezcla monomérica consistente en un prepolímero de polisiloxano y un comonómero hidrofílico, teniendo el copolímero de hidrogel un contenido acuoso de al menos un 40 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 70 barrers.

Son copolímeros de hidrogel de silicona preferidos los productos de polimerización hidratados de una mezcla monomérica consistente en un prepolímero de polisiloxano, una vinillactama, tal como N-vinilpirrolidona, y un alcohol (met)acrilado, tal como metacrilato de 2-hidroxietilo o metacrilato de glicerilo.

Esta invención proporciona además un dispositivo biomédico constituido por el copolímero, especialmente un dispositivo oftálmico, tal como una lente de contacto o una lente intraocular.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico del contenido acuoso frente a la permeabilidad al oxígeno, que ilustra el efecto del contenido acuoso sobre la Dk para hidrogeles de silicona convencionales e hidrogeles que no son de silicona.
La Figura 2 es un gráfico del contenido acuoso frente a la permeabilidad al oxígeno para diversos hidrogeles de silicona anteriores y los hidrogeles de silicona de esta invención.

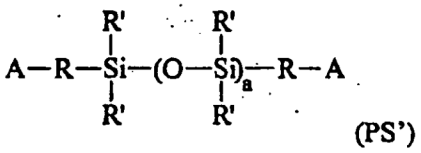
Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La Figura 2 es un gráfico del contenido acuoso (porcentaje en peso de agua) frente a la permeabilidad al oxígeno (barrer). La línea de la Figura 2 fue desarrollada empíricamente por el solicitante midiendo y correlacionando diversos copolímeros de hidrogel de silicona anteriores. Como se ve en la Figura 2, para contenidos acuosos que van del 20 a aproximadamente el 35 por ciento en peso, la línea es relativamente lineal, con una pendiente que se aproxima a menos 6 (-6). Del 35 al 40 por ciento en peso, la línea comienza a formar una meseta. Esta línea representada en la Figura 2 se correlaciona bien realmente con los contenidos en agua y las permeabilidades al oxígeno publicados de cuatro lentes de contacto de hidrogel de silicona comerciales, representados por los puntos rodeados de un círculo en la Figura 2: lotrafilcón A (vendido bajo la denominación comercial Focus Night & Day por CIBA Vision Corporation), que tiene una Dk de 140 barrers y un 24% de agua; lotrafilcón B (vendido bajo la denominación comercial 02 Optics por CIBA Vision Corporation), que tiene una Dk de 110 y un 33% de agua; balafilcón A (vendido bajo la denominación comercial PureVision por Bausch & Lomb Incorporated), que tiene una Dk de 91 y un 36% de agua; y galifilcón A (vendido bajo la denominación comercial Acuvue Advance por Johnson & Johnson Vision Care, Inc.), que tiene una Dk de 60 barrers y un 47% de agua.

Los puntos en la Figura 2 que quedan muy por encima de la línea son diversos copolímeros de hidrogel indicados en los ejemplos de esta solicitud.

Los copolímeros de hidrogel de la presente invención son el producto de polimerización hidratado de una mezcla monomérica consistente en un prepolímero de polisiloxano, un comonómero hidrofílico y un monómero que contiene silicona monofuncional.

Los prepolímeros de polisiloxano incluyen segmentos blandos que contienen polisiloxano. Estos segmentos derivan de polisiloxanos rematados en los extremos con radicales hidroxilo o amino y están representados por la siguiente fórmula (PS'):



(PS')

donde cada A es un radical hidroxilo o amino;
cada R es independientemente seleccionado entre un grupo alquileno de 1 a 10 átomos de carbono, donde los átomos de carbono pueden incluir uniones éter, uretano o ureido entre sí;
cada R' es independientemente seleccionado entre hidrógeno, radicales hidrocarbonados monovalentes o radicales hidrocarbonados monovalentes substituidos por halógeno, donde los radicales hidrocarbonados tienen de 1 a 20 átomos de carbono que pueden incluir uniones éter entre sí, y
a es al menos 1.

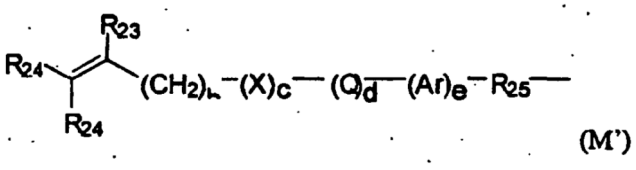
Son radicales R preferidos alquilenos eventualmente substituidos con radicales éter. Como radicales R' preferidos, se incluyen: grupos alquilo, grupos fenilo, grupos alquilo y grupos alquenilo substituidos con fluoro y grupos éter eventualmente substituidos. Como radicales R' especialmente preferidos, se incluyen: alquilo, tal como metilo, o fluoroalquilo que eventualmente contiene uniones éter, tal como $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-(CF_2)_z-H$, donde z es de 1 a 6.

Preferiblemente, a es de aproximadamente 10 a aproximadamente 100, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 80. El Mn del PS varía entre 1.000 y 8.000, más preferiblemente entre 2.000 y 6.000.

Están comercializados diversos polisiloxanodioles y polisiloxanodiaminas. Adicionalmente, se facilitan en los Ejemplos síntesis representativas de polisiloxanos.

El contenido en átomos de silicio del prepolímero es de al menos un 32% en peso del prepolímero, y preferiblemente de al menos un 33% en peso del prepolímero. El contenido en átomos de silicio se define como el peso total de átomos de silicio en el prepolímero por peso total del prepolímero, por 100%.

Los prepolímeros están rematados en ambos extremos con un radical insaturado etilénico polimerizable. Se representan radicales polimerizables terminales preferidos mediante la fórmula (M'):



(M')

donde:

R_{23} es hidrógeno o metilo;
cada R_{24} es hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical $-CO-Y-R_{26}$, donde Y es -O-, -S- o -NH-;
R_{25} es un radical alquileno divalente de 1 a 10 átomos de carbono;
R_{26} es un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono;
Q significa -CO-, -OCO- o -COO-;
X significa -O- o -NH-;
Ar significa un radical aromático de 6 a 30 átomos de carbono; b es de 0 a 6; c es 0 ó 1; d es 0 ó 1; y e es 0 ó 1.

Como precursores rematadores de extremos adecuados para formar los radicales M, se incluyen: (met)acrilatos acabados en hidroxi, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de 3-hidroxipropilo; (met)acrilatos acabados en amino, tales como metacrilato de t-butilaminoetilo y metacrilato de aminoetilo; y ácido (met)acrílico. (Tal como se usa aquí, el término "(met)" significa un substituyente metilo eventual. Así, términos tales como "(met)acrilato" significan metacrilato o acrilato, y "ácido (met)acrílico" significa ácido metacrílico o ácido acrílico).

Preferiblemente, el prepolímero tiene un peso molecular (Mn) de al menos 10.000, más preferiblemente de al menos 15.000 y más preferiblemente de al menos 20.000.

Los copolímeros de esta invención se forman copolimerizando los prepolímeros de polisiloxano con uno o más comonómeros. Como los prepolímeros están rematados en los extremos con radicales etilénicamente insaturados polimerizables, éstos son polimerizables por polimerización de radicales libres. Las mezclas monoméricas empleadas en la invención incluyen monómeros formadores de lentes o formadores de dispositivos convencionales. (Tal como se usa aquí, el término "monómero" o "monomérico" y términos similares significan compuestos de relativamente bajo peso molecular que son polimerizables por polimerización de radicales libres, así como compuestos de peso molecular superior, a los que también se hace referencia como "prepolímeros", "macromonómeros" y términos relacionados). Para los copolímeros, se incluyen los prepolímeros en cuestión en la mezcla monomérica a razón de un 5 a un 95 por ciento en peso, preferiblemente de un 20 a un 70 por ciento en peso.

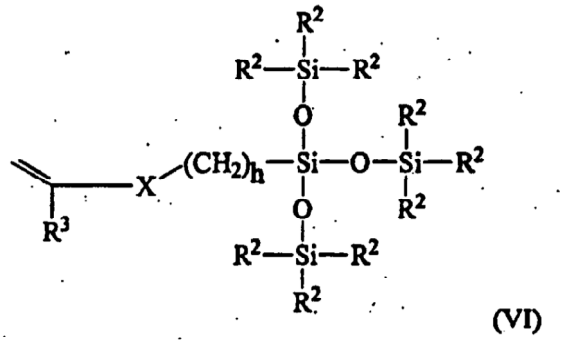
Se combina al menos un comonómero hidrofílico con el prepolímero de polisiloxano en la mezcla monomérica inicial. La mezcla monomérica usada en la presente invención comprende un comonómero hidrofílico seleccionado entre el grupo consistente en ácido metacrílico, ácido acrílico, metacrilato de 2-hidroxietilo; N-vinilpirrolidona y metacrilamida. Como comonómeros hidrofílicos representativos, se incluyen: ácidos carboxílicos insaturados, tales como los ácidos metacrílico y acrílico; alcoholes con substitución (met)acrílica, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de glicerilo; vinillactamas, tales como N-vinilpirrolidona; y (met)acrilamidas, tales como metacrilamida y N,N-dimetilacrilamida. Un hidrogel es un sistema polimérico entrecruzado que puede absorber y retener agua en un estado de equilibrio. Se incluye al menos un monómero hidrofílico en la mezcla monomérica a razón de un 20 a un 60 por ciento en peso, preferiblemente de un 25 a un 50 por ciento en peso.

Según diversas realizaciones preferidas, la mezcla monomérica inicial comprende al menos un alcohol con substitución (met)acrílica, tal como al menos uno de metacrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de glicerilo, preferiblemente en una cantidad de al menos un 1 por ciento en peso de la mezcla monomérica, más preferiblemente en una cantidad de un 2 a un 10 por ciento en peso. Preferiblemente, la mezcla monomérica incluye además al menos una vinillactama, tal como N-vinilpirrolidona, y/o al menos una (met)acrilamida, tal como N,N-dimetilacrilamida.

Otra clase de monómeros formadores de lentes o formadores de dispositivos son los monómeros que contienen silicona. En otras palabras, se puede incluir otro comonómero que contenga silicona, además del prepolímero de polisiloxano, en la mezcla monomérica inicial, por ejemplo, si se desea obtener un copolímero con una mayor permeabilidad al oxígeno.

La mezcla monomérica usada en la presente invención incluye además un monómero que contiene silicona monofuncional.

Una clase adecuada de monómeros que contienen silicona incluye monómeros de polisiloxanilalquilo monofuncionales voluminosos conocidos representados por la Fórmula (VI):



(VI)

donde X significa -COO-, -CONR^4-, -OCOO- o -OCONR^4-, donde R^4 es H o alquilo inferior; R^3 significa hidrógeno o metilo; h es de 1 a 10 y cada R^2 significa independientemente un radical alquilo inferior o alquilo halogenado, un radical fenilo o un radical de fórmula

$$-Si(R^5)_3$$

donde cada R^5 es independientemente un radical alquilo inferior o un radical fenilo. Dichos monómeros voluminosos incluyen específicamente metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), metilmetacrilato de pentametildisiloxanilo, tris(trimetilsiloxi)metacriloxipropilsilano, metildi(trimetilsiloxi)metacriloximetilsilano, carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinilo y carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinilo.

Se conocen en la técnica diversos monómeros difuncionales y multifuncionales que contienen silicona y pueden ser usados como comonómero si se desea.

Las mezclas monoméricas pueden incluir el comonómero de silicona, además del prepolímero en cuestión, a razón de un 0 a un 50 por ciento en peso, preferiblemente de un 5 a un 30 por ciento en peso, cuando está presente.

Para hidrogeles de silicona, la mezcla monomérica incluye un monómero entrecruzante (definiéndose un monómero entrecruzante como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables). Dado que los prepolímeros en cuestión están rematados en ambos extremos con un radical polimerizable, los prepolímeros funcionarán como entrecruzante. Eventualmente, se puede añadir un monómero entrecruzante adicional a la mezcla monomérica inicial. Como monómeros entrecruzantes representativos, se incluyen: divinilbenceno, metacrilato de alilo, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol, derivados de carbonato de vinilo de los dimetacrilatos de glicol y vinilcarbonato de metacriloxietilo. Cuando se emplea un agente entrecruzante adicional, este material monomérico puede ser incluido en la mezcla monomérica a razón de un 0,1 a un 20 por ciento en peso, más preferiblemente a razón de un 0,2 a un 10 por ciento en peso.

En el caso de las lentes intraoculares, las mezclas monoméricas pueden incluir además un monómero para aumentar el índice de refracción del copolímero resultante. Son ejemplos de tales monómeros los (met)acrilatos aromáticos, tales como (met)acrilato de fenilo, (met)acrilato de feniletilo y (met)acrilato de bencilo.

Se puede incluir un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial. Tal como se usa aquí, el término "diluyente orgánico" abarca compuestos orgánicos que son substancialmente no reactivos con los componentes de la mezcla inicial, y con frecuencia se usan para minimizar la incompatibilidad de los componentes monoméricos en esta mezcla. Como diluyentes orgánicos representativos, se incluyen: alcoholes monohídricos, tales como alcoholes monohídricos C_2-C_{10}; dioles, tales como etilenglicol; polioles, tales como glicerina; éteres, tales como dietilenglicol monoetil éter; cetonas, tales como metiletilcetona; ésteres, tales como heptanoato de metilo; e hidrocarburos, tales como tolueno.

Al formar lentes u otros dispositivos biomédicos, las mezclas monoméricas pueden ser cargadas en un molde y luego sometidas a calor y/o radiación luminosa, tal como radiación UV, para efectuar el curado, o la polimerización de radicales libres, de la mezcla monomérica en el molde. Se conocen diversos procedimientos para curar una mezcla monomérica en la producción de lentes de contacto u otros dispositivos biomédicos, incluyendo el moldeado giratorio y el moldeado estático. Los métodos de moldeado giratorio conllevan la carga de la mezcla monomérica en un molde y el giro del molde de manera controlada mientras se expone la mezcla monomérica a la luz. Los métodos de moldeado estático conllevan la carga de la mezcla monomérica entre dos secciones del molde que forman una cavidad del molde que proporciona una forma deseada del artículo y el curado de la mezcla monomérica por exposición al calor y/o a la luz. En el caso de las lentes de contacto, se da forma a una sección del molde para formar la superficie anterior de la lente y se da forma a la otra sección del molde para formar la superficie posterior de la lente. Si se desea, el curado de la mezcla monomérica en el molde puede ir seguido de una operación de maquinado para obtener una lente de contacto o un artículo con una configuración final deseada. Dichos métodos están descritos en las Patentes EE.UU. Nº 3.408.429. 3.660.545. 4.113.224. 4.197.266. 5.271.875 y 5.260.000. Adicionalmente, se pueden moldear las mezclas monoméricas en forma de varillas o botones, que son luego cortados con torno para obtener una forma deseada, por ejemplo, para obtener un artículo en forma de lente.

Se describirán ahora diversos prepolímeros de polisiloxano adecuados para esta invención.

Una primera clase de prepolímeros de polisiloxano comprende los bloques (I) y (II) y acaba en cada extremo con un radical etilénico insaturado:

$$(*Dii*Diol*Dii*PS)_x \qquad (I)$$

$$(*Dii*PS)_y \qquad (II)$$

donde:

cada Dii es independientemente un residuo dirradical de un diisocianato;
cada Diol es independientemente un residuo dirradical de un diol de 1 a 10 átomos de carbono;
cada PS es independientemente un residuo dirradical de un polisiloxano-diol o -diamina;
cada * es independientemente -NH-CO-NH-, -NH-COO- o -OCO-NH-:

x representa el número de bloques (I) y es al menos 2, y
y representa el número de bloques (II) y es al menos 1.

Esta clase de prepolímeros incluye los representados por las fórmulas generales:

$$M(*Dii*Diol*Dii*PS)_x(*Dii*PS)_y*Dii*M \quad (III)$$

o

$$M(*Dii*Diol*Dii*PS)_x(*Dii*PS)_y*Dii*Diol*Dii*M \quad (IV)$$

donde Dii, Diol, PS, *, x e y son como se ha definido anteriormente y M es un radical etilénicamente insaturado polimerizable.

En general, los bloques de fórmula (I) pueden caracterizarse por estar compuestos por segmentos duros resistentes (representados por *Dii*Diol*Dii*) y segmentos blandos (representados por PS). En general, los bloques de fórmula (II) pueden caracterizarse por estar compuestos por segmentos duros más débiles (representados por *Dii*) y segmentos blandos (representados por PS). La distribución de estos bloques duros débiles y resistentes (I) y (II) puede ser aleatoria o alterna, donde x e y representan el número total de bloques de las estructuras respectivas en el prepolímero; dicho de otra manera, no es necesario en las fórmulas (III) y (IV) que todos los bloques de fórmula (I) estén directamente unidos entre sí. Se puede controlar la distribución de estos bloques por la secuencia de adición de los ingredientes de polisiloxano, diisocianato y diol de cadena corta durante la preparación del prepolímero.

Los prepolímeros incluyen segmentos blandos que contienen polisiloxano, representados por PS en las fórmulas (I), (II), (III) y (IV). Más particularmente, este segmento que contiene polisiloxano deriva de polisiloxanos rematados en los extremos por radicales hidroxilo o amino, tal como los segmentos de polisiloxano representados por la fórmula (PS').

Preferiblemente, a en las fórmulas (III) y (IV) es de aproximadamente 10 a aproximadamente 100, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 80. El Mn de PS varía de 1.000 a 8.000, más preferiblemente de 2.000 a 6.000.

Los segmentos duros resistentes de los prepolímeros incluyen el residuo de un diol, representado por Diol en las fórmulas (I), (III) y (IV). Como radicales Diol preferidos, se incluye el residuo dirradical de un alquildiol, un cicloalquildiol, un alquilcicloalquildiol, un arildiol o un alquilarildiol de 1 a 10 átomos de carbono y que puede contener uniones éter, tío o amina en la cadena principal. Como dioles representativos, se incluyen 2,2-(4,4'-dihidroxidifenil)propano (bisfenol-A), 4,4'-isopropilidinodiciclohexanol, bisfenol-A etoxilado y propoxilado, 2,2-(4,4'-dihidroxidifenil)pentano, 1,1'-(4,4'-dihidroxidifenil)-p-diisopropilbenceno, 1,3-ciclohexanodiol, 1,4-ciclohexanodiol, 1,4-ciclohexanodimetanol, neopentilglicol, 1,4-butanodiol, 1,3-propanodiol, 1,5-pentanodiol, etilenglicol, dietilenglicol y trietilenglicol. Son especialmente preferidos los alquilendioles y alquilendioles eterificados de 1 a 10 átomos de carbono.

Los segmentos que contienen polisiloxano y los segmentos de residuos de diol antes mencionados se unen mediante diisocianatos que reaccionan con la funcionalidad hidroxilo o amino de los segmentos que contienen polisiloxano y los dioles. En general, se puede emplear cualquier diisocianato. Estos diisocianatos pueden ser alifáticos o aromáticos e incluyen diisocianatos de alquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilo, alquilaromáticos y aromáticos preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono en el resto alifático o aromático. Como ejemplos específicos, se incluyen diisocianato de isoforona, hexametilen-1,6-diisocianato, diisocianato de 4,4'-diciclohexilmetano, diisocianato de tolueno, diisocianato de 4,4'-difenilo, diisocianato de 4,4'-difenilmetano, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de 1,4-fenilen-4,4'-difenilo, 1,3-bis(4,4'-isocianatometil)ciclohexano y diisocianato de ciclohexano.

En general, valores superiores de x dan lugar a prepolímeros con un mayor numero de uniones polares de uretano/urea, y la polaridad del prepolímero es importante para asegurar la compatibilidad con comonómeros hidrofílicos. En general, valores superiores de y dan lugar a prepolímeros con un mayor porcentaje de silicio, lo que da como resultado una mayor permeabilidad al oxígeno. Sin embargo, la razón de x e y debe estar equilibrada. En consecuencia, la razón de x a y es preferiblemente de al menos 0,6 (es decir, que x:y es al menos 0,6:1), más preferiblemente de al menos 0.75.

Los prepolímeros están rematados en ambos extremos con un radical insaturado etilénico polimerizable,

representado por M en las fórmulas (III) y (IV). Se representan radicales M representativos mediante la fórmula (M').

Un primer esquema de reacción representativo para formar los prepolímeros es como sigue. En primer lugar, un diisocianato reacciona con un diol, en una proporción molar de 2:1, respectivamente.

$$2x\ OCN\text{-}Dii\text{-}NCO + x\ HO\text{-}Diol\text{-}OH \rightarrow x\ OCN\text{-}Dii^{*}Diol^{*}Dii\text{-}NCO$$

En este esquema, * significa un radical uretano -NH-COO- o -OCO-NH-. En general, esta reacción es llevada a cabo en presencia de un catalizador, tal como dilaurato de dibutilestaño, y en un solvente, tal como cloruro de metileno, y bajo reflujo. Se añaden luego un diisocianato y el polisiloxanodiol, siendo la proporción de diisocianatos totales (x+y) a polisiloxanodiol de al menos 1,1. (En general, $2 < x+y \leq 11$; $x > 0$; $y > 0$).

$$x\ OCN\text{-}Dii\text{-}^{*}\text{-}Diol\text{-}^{*}\text{-}Dii\text{-}NCO + (x+y-1)\ HO\text{-}PS\text{-}OH + y\ OCN\text{-}Dii\text{-}NCO \rightarrow$$
$$OCN\text{-}(Dii^{*}Diol^{*}Dii^{*}PS)_x(^{*}Dii^{*}PS)_y{}^{*}Dii\text{-}NCO$$

Finalmente, se remata este producto en los extremos con el radical etilénicamente insaturado polimerizable.

$$OCN\text{-}Dii^{*}Diol^{*}Dii^{*}PS)_x(^{*}Dii^{*}PS)_y{}^{*}Dii\text{-}NCO + 2\ M\text{-}OH \rightarrow$$
$$M(^{*}Dii^{*}Diol^{*}Dii^{*}PS)_x(^{*}Dii^{*}PS)_y{}^{*}Dii^{*}M$$

Un segundo esquema de reacción representativo para formar los prepolímeros de las fórmulas (I), (II), (III) y/o (IV) es como sigue. En primer lugar, un diisocianato reacciona con el polisiloxanodiol en una razón molar que se muestra a continuación, donde (1+1/m) varía preferiblemente de 1,05 a 1,9, más preferiblemente de 1,2 a 1,5.

$$(m+1)\ OCN\text{-}Dii\text{-}NCO + m\ HO\text{-}PS\text{-}OH \rightarrow OCN\text{-}(Dii^{*}PS)_m{}^{*}Dii\text{-}NCO$$

En este esquema, * designa de nuevo un radical uretano -NH-COO- o -OCO-NH-. En general, esta reacción es llevada a cabo en presencia de un catalizador, tal como dilaurato de dibutilestaño, y en un solvente, tal como cloruro de metileno, y bajo reflujo. Se añade entonces el diol, seleccionando la razón molar en base a la razón deseada de segmentos duros resistentes y débiles y continuando con el reflujo, donde z1/z2 es igual o inferior a 2, pero superior a 1.

$$z1\ OCN\text{-}(Dii\text{-}^{*}\text{-}PS)_m\text{-}^{*}\text{-}Dii\text{-}NCO + z2\ HO\text{-}Diol\text{-}OH \rightarrow$$
$$OCN\text{-}Dii^{*}Diol^{*}Dii^{*}PS)_x(^{*}Dii^{*}PS)_y{}^{*}Dii\text{-}NCO$$

Finalmente, se remata este producto en los extremos con el radical etilénicamente insaturado polimerizable.

$$OCN\text{-}Dii^{*}Diol^{*}Dii^{*}PS)_x(^{*}Dii^{*}PS)_y{}^{*}Dii\text{-}NCO + 2\ M\text{-}OH \rightarrow$$
$$M(^{*}Dii^{*}Diol^{*}Dii^{*}PS)_x(^{*}Dii^{*}PS)_y{}^{*}Dii^{*}M$$

En los anteriores esquemas de reacción, la reacción de dioles con diisocianatos da radicales uretano (-NH-COO- o -OCO-NH-). Alternativamente, la reacción de diaminas con diisocianatos daría radicales urea (-NH-CO-NH-). Otros métodos para formar polímeros de uretano o urea son conocidos en la técnica, y se ilustran síntesis representativas en los Ejemplos.

Una segunda clase de prepolímeros de polisiloxano están representados por la fórmula:

$$M(^{*}Dii^{*}\ PS)_x\ ^{*}Dii^{*}M \qquad (V)$$

donde:

Dii, PS, * y M tienen los mismos significados que antes. En general, los bloques *Dii*PS de fórmula (I) pueden

caracterizarse por estar compuestos por segmentos duros relativamente débiles (representados por *Dii*) y segmentos blandos (representados por PS). En la fórmula (V), x es al menos dos, más preferiblemente al menos tres.

Un esquema de reacción representativo para formar esta clase de prepolímeros es como sigue. En primer lugar, un diisocianato reacciona con el polisiloxanodiol.

$$(n+1)\ \text{OCN-Dii-NCO} + n\ \text{HO-PS-OH} \rightarrow \text{OCN-(Dii*PS)x*Dii-NCO}$$

En este esquema, * significa un radical uretano -NH-COO- o -OCO-NH-. En general, esta reacción es llevada a cabo en presencia de un catalizador, tal como dilaurato de dibutilestaño, y en un solvente, tal como cloruro de metileno, y bajo reflujo.

Finalmente, se remata este producto en los extremos con el radical etilénicamente insaturado polimerizable.

$$\text{OCN-(Dii*PS)x*Dii-NCO} + 2\ \text{M-OH} \rightarrow$$
$$\text{M(*Dii* PS)}_x\text{ *Dii*M}$$

En el anterior esquema de reacción, la reacción del polisiloxanodiol con el diisocianato da radicales uretano (-NH-COO- o -OCO-NH-). Alternativamente, la reacción de polisiloxanodiaminas con diisocianatos daría radicales urea (NH-CO-NH-). Otros métodos para formar polímeros de uretano o urea son conocidos en la técnica, y se ilustran síntesis representativos en los Ejemplos.

Se representan prepolímeros que contienen polisiloxano adicionales mediante las fórmulas:

$$\text{M(*Dii*PS*Dii*Diol)}_x\text{*Dii*PS*Dii*M} \quad \text{(VI)}$$

$$\text{M(*Dii*Diol*Dii*PS)}_x\text{*Dii*Diol*Dii*M} \quad \text{(VII)}$$

donde Dii, PS, Diol, * y Dii tienen los mismos significados que antes. En las fórmulas (VI) y (VII), x es al menos uno. En general, estos prepolímeros están compuestos por segmentos duros resistentes (representados por *Dii*Diol*Dii*) y segmentos blandos (representados por PS) alternantes. Estos prepolímeros pueden ser preparados por métodos generalmente conocidos en la técnica, incluyendo los métodos generales divulgados en EE.UU. 5.034.461 (Lai *et al.*).

Para los prepolímeros antes mencionados que contienen uniones uretano y/o urea entre segmentos duros y segmentos blandos, se prefiere que la razón de peso de segmentos blandos a segmentos duros sea de al menos 5:1 y no mayor de 13:1, y en algunos casos preferiblemente de al menos 7:1 y no mayor de 11:1.

El copolímero de hidrogel, cuando está totalmente hidratado, tiene un contenido acuoso de al menos el 20 por ciento en peso, medido gravimétricamente. Se prefieren especialmente los copolímeros de hidrogel que tienen un contenido acuoso de al menos el 25 por ciento en peso.

Además, se prefiere que el copolímero de hidrogel tenga un coeficiente de tracción no mayor de 100 g/mm^2, más preferiblemente un coeficiente de entre aproximadamente 40 y 80 g/mm^2. El coeficiente puede ser medido con un instrumento Instron (Modelo 4502) según ASTM D-1708a, donde la muestra de película de copolímero de hidrogel es sumergida en solución salina tamponada con borato. Un tamaño apropiado de la muestra de película es un calibre de 22 mm de longitud y 4,75 mm de anchura, donde la muestra además tiene extremos que forman una forma de hueso de perro para acomodar el agarre de la muestra con las abrazaderas del instrumento Instron, y 200 ± 50 micras de grosor.

Se prefiere que el copolímero de hidrogel tenga una permeabilidad al oxígeno de al menos 100 barrers, más preferiblemente de al menos 140 barrers, más preferiblemente de al menos 150 barrers. Esta invención proporciona copolímeros que tienen una permeabilidad al oxígeno de al menos 180 barrers, e incluso de al menos 200 barrers.

También se pueden describir las combinaciones preferidas de contenido acuoso y permeabilidad al oxígeno como (i) un contenido acuoso de al menos un 20 a no más de un 40 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de (320-6x) barrers, donde x tiene un valor igual al porcentaje en peso de contenido acuoso; o (ii) un contenido acuoso de un 40 a un 50 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 70 barrers.

Alternativamente, estas propiedades pueden ser expresadas como: (i) un contenido acuoso de al menos un 20 a no más de un 30 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno de al menos 200 barrers; (ii) un contenido acuoso de al menos un 30 a no más de un 40 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 150 barrers; o (iii) como se requiere en la presente invención, un contenido acuoso de un 40 a un 50 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 100 barrers.

Se determina la permeabilidad al oxígeno (a la que también se hace referencia como Dk) por el siguiente procedimiento. Se pueden usar otros métodos y/o instrumentos en la medida en que los valores de la permeabilidad al oxígeno obtenidos gracias a ellos sean equivalentes al método descrito. Se mide la permeabilidad al oxígeno de hidrogeles de silicona mediante el método polarográfico (ANSI Z80.20-1998) usando un instrumento 02 Permeometer Modelo 201T (Createch, Albany, California, EE.UU.) que tiene una sonda que contiene un cátodo de oro circular central en su extremo y un ánodo de plata aislado del cátodo. Se toman las mediciones sólo sobre muestras de películas de hidrogel de silicona planas, libres de perforaciones y preinspeccionadas de tres diferentes grosores centrales de 150 a 600 micras. Se pueden hacer mediciones del grosor central de las muestras de película usando un calibre de grosor electrónico Rehder ET-1. En general, las muestras de película tienen forma de disco circular. Se realizan las mediciones con la muestra de película y la sonda sumergidas en un baño que contiene solución salina tamponada con fosfatos (PBS) circulante equilibrada a 35°C +/- 0.2°. Antes de sumergir la sonda y la muestra de película en el baño de PBS, se coloca la muestra de película y se centra sobre el cátodo prehumedecido con el PBS equilibrado, asegurándose de que no existan burbujas de aire o un exceso de PBS entre el cátodo y la muestra de película, y se asegura entonces la muestra de película a la sonda con un tapón de montaje, contactando la porción de cátodo de la sonda sólo con la muestra de película. Para películas de hidrogel de silicona, es frecuentemente útil emplear una membrana polimérica de Teflón, *v.g.*, que tenga una forma de disco circular, entre el cátodo de la sonda y la muestra de película. En tales casos, se pone primeramente la membrana de Teflón sobre el cátodo prehumedecido y se coloca luego la muestra de película sobre la membrana de Teflón, asegurándose de que no existan burbujas de aire o un exceso de PBS por debajo de la membrana de Teflón o de la muestra de película. Una vez recogidas las mediciones, sólo se deben introducir los datos con un valor de coeficiente de correlación (R^2) de 0,97 o superior en el cálculo del valor de Dk. Se obtienen al menos dos mediciones de Dk por grosor, y que cumplan con el valor de R^2. Utilizando análisis de regresión conocidos, se calcula la permeabilidad al oxígeno (Dk) a partir de las muestras de película que tienen al menos tres grosores diferentes. Se empapa primeramente cualquier muestra de película hidratada con soluciones distintas del PBS en agua purificada y se deja que se equilibre durante al menos 24 horas, y se empapa luego en PHB y se deja equilibrar durante al menos 12 horas. Los instrumentos son regularmente limpiados y regularmente calibrados usando patrones RGP. Se establecen los límites superiores e inferiores calculando un +/- 8,8% de los valores Repositorios establecidos por William J. Benjamin, *et al.*, The Oxygen Permeability of Reference Materials, Optom Vis Sci 7 (12s): 95 (1997):

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

Los siguientes Ejemplos 17, 18, 45 y 47 ilustran diversas realizaciones preferidas de la invención. Los otros ejemplos no están dentro de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Preparación de α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (Mn aproximadamente 5.000)

Se cargaron los siguientes en un matraz de fondo redondo, de tres bocas y de 2 l equipado con un condensador de reflujo: 51,26 gramos de 1,3-bishidroxibutiltetrametildisiloxano, 1.085 gramos de dimetoxidimetilsilano, 157,8 gramos de agua destilada y 18,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó la mezcla a 60°C durante 1 hora. Se destiló entonces el metanol a lo largo de un período de 5 horas, recogiéndose 552 ml. Se añadieron después 349 ml de agua destilada y 349 ml de HCl concentrado y se sometieron los contenidos a reflujo a 100°C durante 3 horas. Se separó luego el producto bruto de la capa acuosa. Se añadieron entonces 600 ml de éter dietílico (éter) y 400 ml de agua desionizada y se extrajo la solución dos veces con 400 ml de solución de bicarbonato de sodio (0,5%) y luego con agua destilada hasta que el lavado tuvo un pH neutro. Se añadió después el producto (655,8 gramos) lentamente a una mezcla de metanol/agua (508,2 g/147,97 g). Se separó la capa orgánica del fondo, se le añadió éter dietílico y se secó con sulfato de magnesio. Se eliminó entonces el éter a vacío a temperatura ambiente y se volvió a purificar el residuo a vacío (9,33 Pa) [0,07 mm torr] a 80° C. Se recuperó el producto final. El peso molecular (Mn) determinado por H-RMN era de 4.800.

Ejemplo 2

Preparación de α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (Mn aproximadamente 2.700)

Se siguió el procedimiento general del Ejemplo 1 para producir este polisiloxano, excepto por cambiar la razón molar de 1,3-bishidroxibutiltetrametildisiloxano a dimetoxidimetilsilano a aproximadamente 1:28. El peso molecular (Mn) del producto determinado por titulación era de 2.730.

Ejemplo 3

Preparación de un prepolímero basado en polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 1 y que contiene bloques de las fórmulas (I) y (II)

Se conectó un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 500 ml seco a un tubo de entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo. Se añadieron los siguientes al matraz todos a la vez: diisocianato de isoforona (2,111 g, 9,497 mmol) (IPDI), dietilenglicol (0,498 g, 4,696 mmol) (DEG), dilaurato de dibutilestaño (0,161 g) y 150 ml de cloruro de metileno. Se sometieron los contenidos a reflujo. Después de la noche, la cantidad de isocianato disminuyó al 43,3% según se determinó por titulación. Se añadió luego el α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (45,873 g, 9,557 mmol) del Ejemplo 1 al matraz. Se continuó con el reflujo durante la noche y se determinó que no quedaba isocianato sin reaccionar por titulación. Se añadió entonces IPDI (1,261 g, 5,673 mmol) y se continuó con el reflujo durante la noche. La cantidad de isocianato disminuyó al 22,9% según se determinó por titulación. Se enfriaron los contenidos hasta la temperatura ambiente. Se añadieron luego 1,1'-bi-2-naftol (0,008 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (0,429 g, 3,296 mmol) y se agitaron los contenidos a temperatura ambiente hasta que desapareció el pico de isocianato a 2267 cm^{-1} del espectro de IR del producto (aproximadamente 20 horas). Se eliminó entonces el solvente a presión reducida y se recuperaron 44,55 g de producto. Teóricamente, el prepolímero tenía 3 segmentos duros resistentes y 4 segmentos duros débiles (x aproximadamente 3, y aproximadamente 4).

Ejemplo 4

Preparación de un prepolímero basado en polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 1 y que contiene bloques de las fórmulas (I) y (II)

Se conectó un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 500 ml seco a un tubo de entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo. Se añadieron los siguientes al matraz todos a la vez: diisocianato de isoforona (7,825 g, 35,202 mmol) (IPDI), α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (94,31 g, 19,648 mmol) del Ejemplo 1, dilaurato de dibutilestaño (0,297 g) y 250 ml de cloruro de metileno. Se sometieron los contenidos a reflujo. Después de la noche, se determinó que la cantidad de isocianato había disminuido al 44,5% por titulación. Se añadió entonces dietilenglicol (1,421 g, 13,391 mmol) (DEG) al matraz. Se continuó con el reflujo durante la noche y la cantidad de isocianato cayó hasta el 5,1% del original según se determinó por titulación. Se enfriaron después los contenidos hasta la temperatura ambiente. Se añadieron luego 1,1'-bi-2-naftol (0,013 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (0,819 g, 6,293 mmol) y se agitaron los contenidos a temperatura ambiente hasta que desapareció el pico de isocianato a 2267 cm^{-1} del espectro de IR del producto (aproximadamente 20 horas). Se eliminó después el solvente a presión reducida y se recuperaron 82 g de producto. Teóricamente, el prepolímero tenía 4 segmentos duros resistentes y 3 segmentos duros débiles.

Ejemplo 5

Preparación de un prepolímero basado en polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 1 y que contiene bloques de las fórmulas (I) y (II)

Se preparó un prepolímero con componentes de razones molares similares a las del Ejemplo 4. Esta síntesis era similar a la del Ejemplo 4, excepto por usar un segundo lote de polisiloxano de aproximadamente el mismo peso molecular. Las cantidades de los componentes eran: diisocianato de isoforona (8,716 g, 39,209 mmol), α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (105,23 g, 21,923 mmol), dilaurato de dibutilestaño (0,307 g), 250 ml de cloruro de metileno, dietilenglicol (1,496 g, 14,093 mmol), 1,1'-bi-2-naftol (0,0146 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (1,033 g, 7,938 mmol).

Ejemplo 6

Preparación de un prepolímero basado en polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 2 y que contiene bloques de las fórmulas (I) y (II)

Se conectó un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 500 ml seco a un tubo de entrada de nitrógeno y un

condensador de reflujo. Se añadieron los siguientes al matraz todos a la vez: IPDI (10,3311 g, 46,475 mmol), α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (84,68 g, 31,023 mmol) del Ejemplo 2, dilaurato de dibutilestaño (0,300 g) y 200 ml de cloruro de metileno. Se sometieron los contenidos a reflujo. Después de la noche, se determinó que la cantidad de isocianato disminuía hasta el 33,6% por titulación. Se añadió entonces DEG (1,092 g, 10,288 mmol) al matraz. Se continuó con el reflujo durante 60 horas y la cantidad de isocianato cayó hasta el 11,4% del original, según se determinó por titulación. Se enfriaron después los contenidos hasta la temperatura ambiente. Se añadieron luego 1,1'-bi-2-naftol (0,012 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (1,639 g, 12,595 mmol) y se agitaron los contenidos a temperatura ambiente hasta que desapareció el pico de isocianato a 2267 cm^{-1} del espectro de IR del producto (aproximadamente 20 horas). Se eliminó después el solvente a presión reducida, para obtener un producto líquido transparente (96,67 g). Teóricamente, el prepolímero tiene 6 bloques de PDMS y 2 segmentos duros resistentes (x aproximadamente 2, y aproximadamente 5).

Ejemplos 7-12

Copolímeros del prepolímero del Ejemplo 3

Se hicieron mezclas monoméricas mezclando los siguientes componentes, enumerados en la Tabla 1 en cantidades en peso: prepolímeros de los Ejemplos 3 y 4, metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), N,N-dimetilacrilamida (DMA), metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), N-vinilpirrolidona (NVP) y vinilcarbonato de metacriloxietilo (HemaVC). Adicionalmente, cada mezcla monomérica incluía: 1,4-bis(2-metacrilamidoetilamino)antraquinona como tinte (150 ppm) hexanol como diluyente (10 partes en peso) e iniciador UV Darocur-1173™ (Ciba Specialty Chemical, Ardsley NY) (0,5% en peso).

Se moldearon las mezclas monoméricas entre placas de vidrio tratadas con silano y se curaron después bajo luz UV durante 1 hora. Se moldeó cada mezcla monomérica entre tres grupos de placas de vidrio, estando cada grupo de placas separado por cintas poliméricas de Teflón™ de diferentes grosores, de tal forma que se obtuvieron tres grupos de muestras de película por cada mezcla monomérica, con grosores de película de aproximadamente 200, 400 y 600 micras. Se extrajeron entonces las películas curadas con isopropanol durante la noche, seguido de hidratación en agua desionizada (DI), se hirvieron en agua DI durante 4 horas y se saturaron después en solución salina tamponada con borato o solución salina tamponada con fosfatos, para obtener película de hidrogel. Se midió el contenido acuoso gravimétricamente. Se realizaron pruebas mecánicas en solución salina tamponada con borato según ASTM D-1708a, discutido anteriormente. Se midieron las permeabilidades al oxígeno, dadas en unidades Dk (o barrer), en solución salina tamponada con fosfatos a 35°C, utilizando películas aceptables con tres diferentes grosores, como se ha discutido anteriormente.

Tabla 1

Ejemplo	7	8	9	10	11	12
Prepolímero Ej. 3	65	65	60	65	65	60
Tris	10	10	15	10	10	15
DMA	25	12	12	12	12,4	0
NVP	--	13	10	10	10	22
Hema	--	5	5	2,65	2,4	5
HemaVC	--	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
% Agua	34,2	ND	ND	31,7	33,9	36,5
Dk (barrer)	--(1)	ND	ND	251	208	169(2)
Coeficiente (g/mm^2)	45	ND	ND	57	--	--

Las mezclas monoméricas preparadas en los Ejemplos 8 y 9 eran turbias, por lo que no se moldeó ninguna película. Sin embargo, cuando se usó menos HEMA como un comonómero hidrofílico (como en los Ejemplos 9, 10 y 11), o cuando se substituyó la DMA totalmente con NVP (como en el Ejemplo 6), las mezclas eran transparentes y todas las películas de hidrogel eran transparentes. (1) No se obtuvieron tres puntos de datos de grosor. (2) Se obtuvieron cuatro puntos de datos de grosor.

Ejemplos 13-18

Copolímeros del prepolímero del Ejemplo 4

Siguiendo los procedimientos generales de los Ejemplos 7-12, se prepararon mezclas monoméricas, se moldearon películas copoliméricas y se evaluaron las propiedades, usando el prepolímero del Ejemplo 4. Se resumen los resultados en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	13	14	15	16	17	18
Prepolímero Ej. 4	65	65	60	65	60	65
Tris	10	10	15	10	15	10
DMA	25	12	12	12	0	0
NVP	--	10	10	10	22	22
Hema	--	0	5	5	5	5
HemaVC	--	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
% Agua	31,7	28,5	29,6	34,7	48,2	47,8
Dk (barrer)	158	208	218	209	215	183
Coeficiente (g/mm^2)	60	66	54	61	73	76

Al comparar los prepolímeros del Ejemplo 3 y del Ejemplo 4, se vio que el prepolímero del Ejemplo 4 puede ser usado para formular con 5 partes de HEMA, en lugar de sólo 2,5 partes como con el prepolímero del Ejemplo 3. Se piensa que esto es debido a que el prepolímero del Ejemplo 4 tenía más contenido en segmentos duros resistentes que el prepolímero del Ejemplo 3.

Ejemplos 19-24

Copolímeros derivados del prepolímero del Ejemplo 5

Siguiendo los procedimientos generales de los Ejemplos 7-12, se prepararon mezclas monoméricas, se moldearon películas copoliméricas y se evaluaron las propiedades, usando el prepolímero del Ejemplo 5. Se resumen los resultados en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	19	20	21	22	23	24
Prepolímero Ej. 5	65	65	65	65	60	60
Tris	10	10	10	10	15	15
DMA	4	8	12	12	0	0
NVP	18	14	10	10	22	25
Hema	3	3	3	5	5	5
HemaVC	0,9	0,7	0,5	0,5	1,0	0,5
% Agua	26,9	27,8	28,0	28,8	26,8	36,4
Dk (barrer)	--	--	--	--	287	--
Coeficiente (g/mm^2)	96	84	74	73	107	73

Ejemplos 25-27

Copolímeros derivados del prepolímero del Ejemplo 6

Siguiendo los procedimientos generales de los Ejemplos 7-12, se prepararon mezclas monoméricas, se moldearon películas copoliméricas y se evaluaron las propiedades, usando el prepolímero del Ejemplo 6. Se resumen los resultados en la Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	25	26	27
Prepolímero Ej.	65	65	60
Tris	10	10	15
DMA	25	12	12
NVP	--	10	10
Hema	--	5	5
HemaVC	--	0,5	0,5
% Agua	29,8	23,6	25,8
Dk (barrer)	122	165	161
Coeficiente (g/mm^2)	81	119	84

Ejemplo 28

Preparación de α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (Mn aproximadamente 3.600)

Se cargaron los siguientes en un matraz de fondo redondo, de tres bocas y de 2 l equipado con un condensador de reflujo: 51,26 gramos de 1,3-bishidroxibutiltetrametildisiloxano, 863 gramos de dimetoxidimetilsilano, 126 gramos de agua destilada y 14,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó la mezcla a 60°C durante 1 hora. Se destiló entonces el metanol a lo largo de un período de 5 horas. Se añadieron luego 279 ml de agua destilada y 279 ml de HCl concentrado y se sometieron los contenidos a reflujo a 100°C durante 3 horas. Se separó después el producto bruto de la capa acuosa. A continuación, se añadieron 600 ml de éter dietílico y 400 ml de agua destilada y se extrajo la solución dos veces con 400 ml de solución de bicarbonato de sodio (0,5%) y luego con agua destilada hasta que el lavado tuvo un pH neutro. Se añadió entonces el producto lentamente a una mezcla de metanol/agua (406 g/118 g). Se separó la capa orgánica del fondo, se le añadió éter dietílico y se secó con sulfato de magnesio. Se eliminó luego el éter a vacío a temperatura ambiente y se volvió a purificar el residuo a vacío (0,07 mm torr) a 80° C. Se recuperó el producto final. El peso molecular (Mn) determinado por titulación era de 3.598.

Ejemplo 29

Preparación de prepolímero de α,ω-polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 28 y que tiene la fórmula (V)

Se conectó un matraz de fondo redondo, de tres bocas y de 500 ml seco a un tubo de entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo. Se añadieron los siguientes al matraz todos a la vez: diisocianato de isoforona (9,188 g, 41,333 mmol) (IPDI), α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano del Ejemplo 1 (114,68 g, 31,873 mmol) (PDMS), dilaurato de dibutilestaño (0,327 g) y 180 ml de cloruro de metileno. Se sometieron los contenidos a reflujo. Después de la noche, se determinó que la cantidad de isocianato había disminuido hasta un 22,0% por titulación. Se enfriaron los contenidos hasta la temperatura ambiente. Se añadieron luego 1,1'-bi-2-naftol (0,0144 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (2,915 g, 22,399 mmol) y se agitaron los contenidos a temperatura ambiente hasta que desapareció el pico de isocianato a 2267 cm^{-1} del espectro de IR del producto. Se eliminó después el solvente a presión reducida y se recuperó el producto (126 g). Teóricamente, el prepolímero tenía 3 bloques de PDMS (x aproximadamente 3).

Ejemplo 30

Preparación de prepolímero de α,ω-polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 28 y que tiene la fórmula (V)

Se siguió el procedimiento general del Ejemplo 29, excepto por el hecho de que la razón molar de PDMS a IPDI era de 4:5, respectivamente. Se recuperaron 149,6 g de prepolímero. Teóricamente, el prepolímero tenía 4 bloques de PDMS (x aproximadamente 4).

Ejemplo 31

Preparación de prepolímero de α,ω-polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 28 y que tiene la fórmula (V)

Se siguió el procedimiento general del Ejemplo 29, excepto por el hecho de que la razón molar de PDMS a IPDI era de 5:6, respectivamente. Se recuperaron 159,9 g de prepolímero. Teóricamente, el prepolímero tenía 5 bloques de PDMS (x aproximadamente 5).

Ejemplos 32-41

Copolímeros

Se prepararon mezclas monoméricas mezclando los siguientes componentes, enumerados en las Tablas 5 y 6 en cantidades en peso: prepolímeros de los Ejemplos 29, 30 ó 31; metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), N,N-dimetilacrilamida (DMA), metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), N-vinilpirrolidona (NVP) y/o vinilcarbonato de metacriloxietilo (HemaVC). Adicionalmente, cada mezcla monomérica incluía: 1,4-bis(2-metacrilamidoetilamino)antraquinona como tinte (150 ppm), hexanol como diluyente (10 partes en peso) e iniciador UV Daroctir™ (Ciba Specialty Chemical, Ardsley NY) (0,5% en peso). Se moldearon las mezclas monoméricas y se curaron en películas siguiendo el procedimiento general de los Ejemplos 7-12.

Tabla 5

Ejemplo	32	33	34	35	36
Prepolímero Ej. 29	65	65	60	65	--
Prepolímero Ej. 30	--	--	--	--	65

Tris	10	10	15	10	10
DMA	15	12	12	25	25
NVP	10	10	10	--	--
Hema	--	5	5	--	--
HemaVC	0,5	0,5	0,5	--	--
% Agua	19,6	18,4	19,1	19,3	22,3
Dk (barrer)	224	300	224	219	257
Coeficiente (g/mm^2)	187	180	143	152	102

Tabla 6

Ejemplo	37	38	39	40	41
Prepolímero Ej. 30	65	60	--	--	--
Prepolímero Ej. 31	--	--	65	65	60
Tris	10	15	10	10	15
DMA	12	12	25	12	15
NVP	10	10	--	5	10
Hema	5	5	--	--	2
HemaVC	0,5	0,5	--	0,5	0,5
% Agua	ND	ND	25,9	ND	23,9
Dk (barrer)	ND	ND	171	ND	159
Coeficiente (g/mm^2)	ND	ND	85	ND	79

Las mezclas monoméricas preparadas en los Ejemplos 37, 38 y 40 eran turbias, por lo que no se moldeó ninguna película. Como los prepolímeros en estos ejemplos eran menos polares, esto sugiere que prepolímeros de menor polaridad son menos compatibles con monómeros hidrofílicos. Todas las películas de hidrogel eran ópticamente transparentes.

Como se ve en la Figura 2, los copolímeros reivindicados tienen valores de Dk/contenido acuoso muy por encima de la línea representada por diversos copolímeros de hidrogel de silicona previos, y la mayoría de estos copolímeros tienen un coeficiente de tracción deseable para aplicaciones de lentes de contacto blandas. Se hacen varias observaciones adicionales. En primer lugar, los copolímeros que incluyen un alcohol con substitución (met)acrílica tendían a tener una mayor permeabilidad al oxígeno para un contenido acuoso dado. En segundo lugar, los copolímeros que tienen un prepolímero con un contenido en átomos de silicio de al menos un 30 por ciento en peso tendían a tener una mayor permeabilidad al oxígeno para un contenido acuoso dado.

Ejemplo 42

Preparación de un prepolímero basado en polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 1 y que contiene bloques de las fórmulas (I) y (II)

Se preparó un prepolímero siguiendo la síntesis general del Ejemplo 4. Las cantidades de los componentes eran: diisocianato de isoforona (6,650 g, 29,918 mmol), α,ω -bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (72,71 g, 15,148 mmol), dilaurato de dibutilestaño (0,215 g), 200 ml de cloruro de metileno, dietilenglicol (1,186 g, 11,172 mmol), 1,1'-bi-2-naftol (0,012 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (0,986 g, 7,576 mmol).

Ejemplo 43

Preparación de un prepolímero basado en polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 1 y que contiene bloques de las fórmulas (I) y (II)

Se preparó un prepolímero siguiendo la síntesis general del Ejemplo 4. Las cantidades de los componentes eran: diisocianato de isoforona (12,370 g, 55,649 mmol) α,ω -bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (133,47 g, 27,806 mmol), dilaurato de dibutilestaño (0,404 g), 300 ml de cloruro de metileno, dietilenglicol (2,257 g, 21,270 mmol), 1,1'-bi-2-naftol (0,021 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (1,678 g, 12,894 mmol).

Ejemplo 44

Preparación de α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (Mn aproximadamente 4.000)

Se siguió el procedimiento general del Ejemplo 1 para hacer este polisiloxano, excepto por cambiar la razón molar de 1,3-bishidroxibutiltetrametildisiloxano a dimetoxidimetilsilano a aproximadamente 1:45. El peso molecular (Mn) del

producto, determinado por titulación, era de 4.000.

Preparación de un prepolímero basado en polidimetilsiloxano usando el PDMS del Ejemplo 44

Se preparó un prepolímero siguiendo la síntesis general del Ejemplo 4 y empleando el PDMS de este ejemplo. Las cantidades de los componentes eran: diisocianato de isoforona (23,149 g, 104,139 mmol), α,ω-bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (208,54 g, 51,568 mmol), dilaurato de dibutilestaño (0,690 g), 400 ml de cloruro de metileno; dietilenglicol (4,769 g, 44,940 mmol), 1,1'-bi-2-naftol (0,032 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (1,751 g, 13,455 mmol).

Ejemplos 45-52

Copolímeros

Se hicieron mezclas monoméricas mezclando los siguientes componentes, enumerados en las Tablas 7 y 8 en cantidades en peso: prepolímeros de los Ejemplos 42, 43 ó 44, metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), N,N-dimetilacrilamida (DMA), metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), N-vinilpirrolidona (NVP) y/o vinilcarbonato de metacriloxietilo (HemaVC). Adicionalmente, cada mezcla monomérica incluía: 1,4-bis(2-metacrilamidoetilamino)antraquinona como tinte (150 ppm) y iniciador UV Darocur™ (Ciba Specialty Chemical, Ardsley NY) (0,5% en peso). Se moldearon las mezclas monoméricas y se curaron en películas siguiendo el procedimiento general de los Ejemplos 7-12. Los valores de Dk en las Tablas 7 y 8 derivaban de cinco puntos de datos, excepto para el Ejemplo 51, en el que derivaban de cuatro puntos de datos.

Tabla 7

Ejemplo	45	46	47	48
Prepolímero Ej. 42	40	40	--	--
Prepolímero Ej. 43	--	--	40	40
Tris	20	20	20	20
DMA	10	10	10	10
NVP	30	30	30	30
Hema	0	3	0	3
HemaVC	1	0,7	0,7	0,7
n-Hexanol	10	10	10	10
% Agua	47	47	49	48
Dk (barrer)	116	97	101	100
Coeficiente (g/mm^2)	56	55	51	54

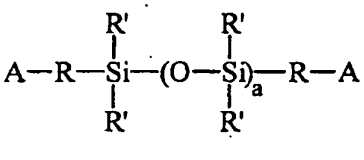
Tabla 8

Ejemplo	49	50	51	52
Prepolímero Ej. 43	-	40	40	40
Prepolímero Ej. 44	40	--	--	--
Tris	18	20	10	17
DMA	9	10	10	9
NVP	40	40	33	35
HemaVC	0,8	0,8	0,7	0,7
n-Hexanol	10	15	16	15
% Agua	60	54	52	53
Dk (barrer)	74	83	80	85
Coeficiente (g/mm^2)	43	57	57	56

Habiendo así descrito diversas realizaciones preferidas de la invención, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer en ella diversas modificaciones, adiciones y cambios sin desviarse del alcance de la invención, tal como queda expuesta en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un copolímero de hidrogel que el producto de polimerización hidratado de una mezcla monomérica consistente en un prepolímero de polisiloxano que comprende segmentos blandos que son un residuo dirradical de la fórmula (PS'):



(PS')

donde:

cada A es un radical hidroxilo o amino;
cada R es independientemente seleccionado entre un grupo alquileno de 1 a 10 átomos de carbono, donde los átomos de carbono pueden incluir uniones éter, uretano o ureido entre ellos;
cada R' es independientemente seleccionado entre hidrógeno, radicales hidrocarbonados monovalentes o radicales hidrocarbonados monovalentes substituidos por halógeno, donde los radicales hidrocarbonados tienen de 1 a 20 átomos de carbono que pueden incluir uniones éter entre sí, y
a es al menos 1,
donde el contenido en átomos de silicio del prepolímero es de al menos un 32% en peso del prepolímero;
un monómero que contiene silicona monofuncional; y
un comonómero hidrofílico seleccionado entre el grupo consistente en: ácido metacrílico, ácido acrílico, metacrilato de 2-hidroxietilo, N-vinilpirrolidona y metacrilamida, teniendo el copolímero de hidrogel un contenido acuoso del 40 al 50 por ciento en peso y una permeabilidad al oxígeno mayor de 100 barrers.

2. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, que tiene:

un contenido acuoso del 40 a no más del 45 por ciento en peso, o
un contenido acuoso del 45 al 50 por ciento en peso.

3. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, que tiene un coeficiente de entre 40 y 80 g/mm^2.

4. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, donde el contenido en átomos de silicio del prepolímero es de al menos un 33% en peso del prepolímero.

5. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, donde el prepolímero tiene un peso molecular (Mn) de al menos 10.000 o de al menos 15.000.

6. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, donde la mezcla monomérica incluye metacrilato de 2-hidroxietilo.

7. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 6, donde la mezcla monomérica incluye además N-vinilpirrolidona.

8. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, donde cada R es alquileno y cada R' es independientemente alquilo o fluoroalquilo que eventualmente incluye uniones éter.

9. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, donde el prepolímero incluye además al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en: segmentos duros resistentes representados por *Dii*Diol*Dii* y segmentos duros débiles representados por *Dii*, donde cada Dii es independientemente un residuo dirradical de un diisocianato, cada Diol es independientemente un residuo dirradical de un diol de 1 a 10 átomos de carbono y cada * es independientemente -NH-CO-NH-, -NH-COO- o -OCONH-.

10. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 9, donde el prepolímero comprende dichos segmentos blandos y dichos segmentos duros resistentes, representados por *Dii*Diol*Dii*PS*Dii*, donde PS es el residuo dirradical de fórmula (PS').

11. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 10, donde la razón de peso de dichos segmentos blandos a dichos segmentos duros resistentes es de al menos 5:1 y no mayor de 13:1.

12. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, donde el prepolímero es seleccionado entre uno de las fórmulas

siguientes:

$M(*Dii*Diol*Dii*PS)_x(*Dii*PS)_y*Dii*M$
$M(*Dii*Diol*Dii*PS)_x(*Dii*PS)_y*Dii*Diol*Dii*M$
$M(*Dii*PS*Dii*Diol)_x*Dii*PS*Dii*M$
$M(*Dii*Diol*Dii*PS)_x*Dii*Diol*Dii*M$
$M(*Dii*PS)_x*Dii*M$
donde:

cada M es independientemente un radical etilénicamente insaturado polimerizable;
cada Dii es independientemente un residuo dirradical de un diisocianato;
cada Diol es independientemente un residuo dirradical de un diol de 1 a 10 átomos de carbono;
cada PS es independientemente un residuo dirradical de un polisiloxanodiol;
cada * es independientemente -NH-CO-NH- o -NH-COO-;
x es al menos 2, e
y es al menos 1.

13. Una lente de contacto hecha del copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, 2 ó 3.

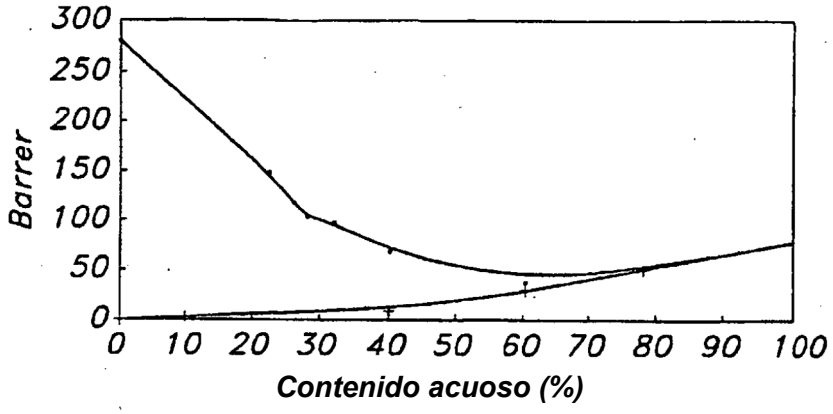

300
250
200
150
100
50
0
Barrer
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Contenido acuoso (%)

FIG. 1

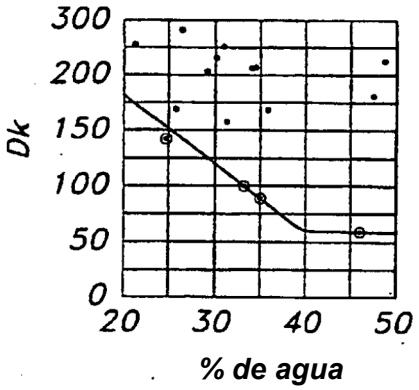

300
200
150
100
50
0
Dk
20 30 40 50
% de agua

FIG. 2