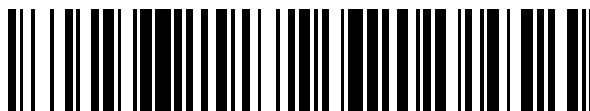


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 542**

51 Int. Cl.:

A61L 27/16 (2006.01)

C08F 220/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2005** **E 05817472 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 1830898**

54 Título: **Composición polimérica para una lentilla intraocular**

30 Prioridad:

15.12.2004 BE 200400614

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

16.06.2014

73 Titular/es:

**PHYSIOL (100.0%)
ALLEE DES NOISETIERS, 4
4031 ANGLEUR, BE**

72 Inventor/es:

**PAGNOULLE, CHRISTOPHE y
NOLET DE BRAUWERE VAN STEELAND, MARC**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 468 542 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

Composición polimérica para una lentilla intraocular

La presente invención se refiere a una composición polimérica para una lentilla intraocular que comprende:

- al menos un primer monómero (met)acrílico hidrófilo,
- 5 - al menos un segundo monómero hidrófobo con un índice de refracción elevado,
- un agente de reticulación de dichos primer y segundo monómeros, y
- un iniciador de copolimerización,

en la que dichos primer y segundo monómeros representan juntos al menos 90% en peso de la composición global.

Desde hace tiempo se conocen materiales flexibles apropiados para utilizarlos en lentillas intraoculares artificiales.

- 10 Se conoce una composición polimérica de este tipo (véase por ejemplo el documento US-2002/0049290). Esta solicitud de patente se refiere a hidrogeles con un índice de refracción elevado, de aproximadamente 1,45 o más, que se forman de un polímero reticulado preparado a partir de un monómero hidrófilo y de un monómero con índice de refracción elevado hidrófobo, estando presente el monómero hidrófilo en una cantidad superior a la del monómero hidrófobo con el fin de aumentar al máximo su contenido en agua después de la hidratación. Estos tipos
- 15 de hidrogeles absorben gran cantidad de agua, por ejemplo hasta 20 a 70% en peso. Son rígidos cuando la composición es anhidra y se vuelven blandas y flexibles en estado hidratado, lo que hace que estos productos sean muy favorables en comparación con otros materiales desde el punto de vista del mecanizado a temperatura ambiente, por una parte, y de la facilidad de implantación en el ojo, por otra parte. Sin embargo, dado que el índice de refracción del agua es bajo, es decir 1,33, una adición de agua a la composición polimérica disminuye el índice
- 20 de refracción de la composición en estado hidratado con respecto al de su estado anhidro. Por otra parte, parece que los hidrogeles con un elevado contenido en agua aceleran la migración de las células epiteliales sobre la superficie de las lentillas y, por lo tanto, producir una opacificación capsular posterior.

- También se conocen composiciones acrílicas denominadas de temperatura de transición vítrea (T_g) baja que presentan típicamente un índice de refracción elevado ($> 1,50$). La composición acrílica se elige de forma que
- 25 presente, en estado anhidro, una temperatura de transición vítrea un poco inferior a la temperatura del ojo (aproximadamente 34°C) de forma que la lentilla muestre una rigidez (módulo de Young) a la temperatura del cuerpo que refleje las características de un cuero. Estas composiciones comprenden de forma general una copolimerización de dos monómeros hidrófobos reticulados (véase el documento US-5.290.892). También se conocen composiciones a base de monómeros hidrófobos de este tipo y una pequeña cantidad de un tercer
- 30 monómero de carácter hidrófilo reconocido, además del agente de reticulación clásico y del iniciador de polimerización (véase el documento US-6.353.069). Estas últimas composiciones reducen el riesgo de reflexiones luminosas o brillos ("*glistenings*") debidos a la formación de microvacuolas de agua en el seno del material que aparecen generalmente en las composiciones acrílicas de baja temperatura de transición vítrea citadas anteriormente.

- 35 Estas composiciones acrílicas presentan en estado anhidro una temperatura de transición vítrea relativamente baja, generalmente un poco por debajo de la temperatura ambiente. La fabricación de las lentillas, que se realiza con las composiciones en estado seco y puede requerir un fresado clásico y técnicas de mecanizado en torno, debe realizarse a una temperatura muy por debajo de la temperatura ambiente, lo que complica estas operaciones y hace que sean relativamente costosas.

- 40 Por monómeros hidrófobos según la invención es preciso entender los monómeros que dan lugar a homopolímeros insolubles en agua. Igualmente, según la invención un monómero se denomina hidrófilo en la medida en que los homopolímeros correspondientes son al menos parcialmente solubles en agua.

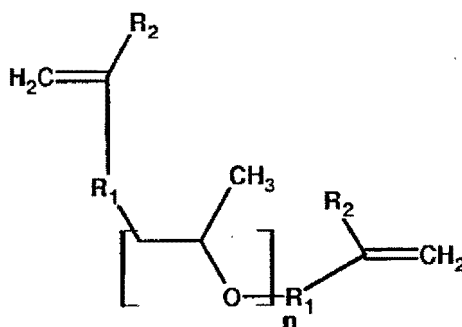
- La presente invención tiene como objetivo la elaboración de una composición polimérica para una lentilla intraocular que presenta un índice de refracción elevado, buenas propiedades de implantación y mecanizado y, por lo tanto, un
- 45 equilibrio apropiado entre las propiedades antagonistas de flexibilidad mecánica y facilidad de fabricación mediante un torno.

- Estos problemas se han resuelto mediante una composición polimérica tal como se ha indicado al principio, que contiene 29 a 39% en peso de dicho al menos primer monómero hidrófilo y 53 a 63% en peso de dicho al menos
- 50 segundo monómero hidrófilo, y en la que el agente de reticulación es un polímero hidrófobo que presenta varios grupos etilénicamente insaturados polimerizables y que comprende un número de unidades de base (grado de polimerización) igual o superior a 5. Por polímeros según la invención es preciso entender sustancias constituidas por grandes moléculas formadas por la repetición de un mismo resto compuesto por una o varias unidades de base (monómero).

Como primer monómero se puede considerar cualquier monómero acrílico o metacrílico hidrófilo apropiado, como por ejemplo los indicados en la solicitud de patente US 2002/0049290 citada anteriormente. Preferentemente se utiliza un metacrilato, particularmente, pero no de forma limitativa, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).

Como segundo monómero con índice de refracción elevado, se consideran en particular monómeros que presentan un índice de refracción superior a 1,5. Como monómeros de este tipo, se usan compuestos hidrófobos, preferentemente aromáticos. Se consideran principalmente monómeros elegidos entre el grupo formado por acrilatos de fenoxietilo, acrilatos de fenoxipoli(etilenglicol), acrilatos de fenilo y acrilatos de alquilo. Preferentemente se usa el acrilato de 2-fenoxietilo (EGPEA) o acrilato de fenoxipoli(etilenglicol) (PEGPEA).

El agente de reticulación es un polímero hidrófobo que presenta varios grupos etilénicamente insaturados polimerizables y que comprende un número de unidades de base igual o superior a 5, preferentemente comprendido entre 5 y 10, muy ventajosamente entre 6 y 8. Este agente de reticulación presenta por ello un peso molecular relativamente elevado y se usa a una concentración de al menos 5% en peso con respecto a la composición global. Los agentes de reticulación según la invención pueden consistir por ejemplo en un polipropilenglicol con dos insaturaciones polimerizables. El agente de reticulación puede responder a la fórmula I:



en la que:

- R_1 representa un enlace sencillo o un grupo $-O-$ o $-X_1-CO-X_2-$, en el que X_1 y X_2 representan, independientemente uno del otro, un enlace sencillo o un grupo $-O-$ o $-NH-$,
- R_2 representa H o $-CH_3$, y
- n es un número tal que el peso molecular medio ponderal del agente de reticulación sea de 400 a 850.

Los agentes de reticulación que corresponden a la fórmula I están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse según procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica. Los monómeros representativos de la fórmula I presentan ventajosamente un peso molecular medio ponderal de 400 a 700, preferentemente de 500 a 600. Como variante, se pueden usar otros agentes de reticulación hidrófobos como los que presentan un esqueleto de politetrametilenglicol. La utilización de un agente de reticulación de peso molecular relativamente elevado permite obtener un copolímero que tiene un porcentaje en peso relativamente elevado de agente de reticulación, manteniendo a su vez una densidad de reticulación pequeña. De ello resulta que los copolímeros según la invención evitan la introducción de una densidad de reticulación excesiva que hace que los materiales se vuelvan inflexibles y frágiles. Por ejemplo, la concentración preferida de agente de reticulación según la invención, superior a 5% en peso, por ejemplo de 8% en peso, da lugar a una composición que presenta una flexibilidad y una elasticidad mejoradas, sin representar un inconveniente por la dificultad de mecanizado por las técnicas de torno convencionales. Por el contrario, cuando se introducen agentes de reticulación clásicos de pequeño peso molecular a la misma concentración en peso en el interior de una formulación de monómeros, se obtiene una composición que se vuelve rígida, frágil e inflexible. El agente de reticulación de elevado peso molecular según la presente invención puede reemplazar, por lo tanto, a la vez a los agentes de reticulación convencionales y a un tercer monómero que se usa a veces para ajustar las propiedades finales de flexibilidad, de absorción de agua, de T_g (véase por ejemplo los documentos EP-0898972 y US-6.353.069). Además, la incorporación de un porcentaje elevado de un agente de reticulación de peso molecular elevado en la formulación de los monómeros aumenta su viscosidad. Se obtiene una disolución parecida a la de un sirope lo que permite un mejor control de los tubos (pilas de discos) o discos polimerizados.

Una copolimerización de dichos primer y segundo monómeros según la invención por el agente de reticulación, tal como se ha previsto anteriormente, permite obtener una composición que presenta un contenido de agua en saturación pequeño, es decir inferior a 10% en peso de la composición global, una temperatura de transición vítrea inferior a la temperatura del ojo, en particular del orden de 15 a 30°C, preferentemente de 20-25°C, en estado anhidro e inferior a 15°C después de la hidratación hasta la saturación, así como un índice de refracción al menos igual a 1,5.

Era inesperado que materias acrílicas de temperatura de transición vítrea puedan polimerizarse presentando simultáneamente un contenido de agua moderado después de la hidratación, una flexibilidad máxima en estado hidratado y una fabricabilidad mejorada partiendo únicamente de dos monómeros principales. Habitualmente se considera que la flexibilidad de una composición de lentilla intraocular era función del contenido en agua de esta y que el índice de refracción era inversamente proporcional al contenido en agua. De forma inesperada se ha encontrado que, en la composición según la invención, la flexibilidad del copolímero está controlada ahora básicamente por la temperatura de transición vítrea del material, independientemente del contenido en agua. Cuando el contenido del segundo monómero aumenta, la temperatura de transición vítrea en estado hidratado disminuye y se puede así ajustar por debajo de la temperatura ambiente. Por otra parte, la flexibilidad del polímero aumenta, a pesar del pequeño contenido en agua en saturación. De forma inesperada, la flexibilidad del polímero es inversamente proporcional al contenido en agua, permaneciendo igualmente el índice de refracción inversamente proporcional a él.

Como iniciador de la polimerización se puede usar cualquier iniciador apropiado habitual conocido por los expertos en la técnica.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de una composición según la invención para la fabricación de una lentilla intraocular así como una lentilla intraocular obtenida mediante la composición según la invención.

Las lentillas producidas mediante una composición según la invención presentan por lo tanto un contenido en agua moderado, un índice de refracción relativamente elevado y un equilibrio apropiado inesperado entre las propiedades antagonistas de la flexibilidad mecánica y de la facilidad de mecanizado por técnicas de torneado y fresado. Gracias a las temperaturas de transición vítrea que la composición según la invención presenta en estado anhidro, las lentillas tienen características de dureza suficientes a la temperatura ambiente para poder experimentar procedimientos de mecanizado en torno convencionales en condiciones de enfriamiento moderado. Por condiciones de enfriamiento moderado se entiende que la pieza no está expuesta, como en el caso del estado de la técnica, a un chorro de nitrógeno líquido o de aire frío durante el corte y que no necesita ser congelada posteriormente en un dispositivo de enfriamiento. Por otra parte, después de la hidratación de la lentilla, que en estado anhidro no presenta las características de flexibilidad apropiadas para ser plegada, la temperatura de transición vítrea cae bruscamente al menos 10°C con respecto a la composición anhidra. Esto produce una flexibilidad máxima a temperatura ambiente y en particular a la temperatura del cuerpo cuando las lentillas en estado hidratado deben ser implantadas en el ojo.

La invención va a ser explicada ahora de forma más detallada mediante ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Se combinan metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y acrilato de 2-fenoxietilo (EGPEA) en diferentes relaciones ponderales en presencia de 0,2% en peso de iniciador (azobis(isobutironitrilo) (AIBN)) y de 2,9% en peso de un agente de reticulación convencional a base de dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA). El volumen total de cada composición es de aproximadamente 14 mL. Después de homogenización en un baño ultrasónico durante 10 minutos a temperatura ambiente, cada disolución se filtra y se transfiere a un matraz provisto de un agitador magnético. A continuación, con agitación, se hace borbotear en cada disolución gas argón ultrapuro durante 2 minutos y se somete a continuación a vacío dinámico durante 2 minutos. El ciclo de borboteo de argón/vacío se repite al menos 3 veces. A continuación se transfieren 2 mL de la disolución en moldes saturados anteriormente de argón mediante la utilización de una jeringa. El molde lleno se coloca entonces en un baño de agua a temperatura regulada y se calienta a 58°C durante al menos 72 horas. Después de esta etapa de polimerización inicial, el molde se enfría lentamente a 50°C y se mantiene a esta temperatura durante al menos 20 minutos. El molde se abre y las piezas moldeadas se cuecen en un horno a vacío sucesivamente a 65°C durante 2 horas, 75°C durante 2 horas, 90°C durante 12 horas y 120°C durante 12 horas. A continuación se procede a un enfriamiento lento a temperatura ambiente manteniendo el vacío estático. Las partes centrales de las piezas moldeadas se cortan a continuación en discos de un espesor de 3,0 mm mediante una técnica convencional de corte en torno con la condición que, para las composiciones con temperatura de transición vítrea pequeña, esta parte se mantenga a una temperatura netamente por debajo de la temperatura ambiente exponiéndolas a un chorro de aire frío. Los compuestos potencialmente tóxicos, entre ellos los monómeros residuales, se extraen durante 48 horas con isopropanol a reflujo en un dispositivo Soxhlet. Los discos se transfieren a continuación a un horno durante 48 horas a temperatura ambiente. Los discos acrílicos parcialmente secos se colocan en un horno a vacío y se calientan sucesivamente a 45°C durante 24 horas y 75°C durante 48 horas para completar el procedimiento de secado. Los discos secos se depositan en atmósfera reducida con un agente desecante. Los discos se colocan a continuación en frascos de vidrio individuales rellenos con 20 mL de agua desionizada y se hidratan a temperatura ambiente durante varios días hasta que alcanzan una masa constante. El índice de refracción de cada muestra hidratada se determina con un refractómetro. Para determinar el contenido en agua en el equilibrio, los discos hidratados se secan en estufa a 75°C, en atmósfera reducida, hasta la obtención de una masa constante. El contenido en agua en el equilibrio para cada disco se determina por gravimetría usando la ecuación siguiente:

$$\text{contenido de agua en equilibrio} = \left(\frac{\text{masa (hidratada)} - \text{masa (deshidratada)}}{\text{masa (deshidratada)}} \right) \times 100$$

La temperatura de transición vítrea de cada disco se mide por calorimetría de barrido diferencial (DSC) con una rampa de 10°C por minuto y se determina en el punto central de la transición de la curva de flujo térmico.

5 La dureza Shore A de los discos hidratados y no hidratados ha sido determinada a temperatura ambiente con un durómetro, durante 15 segundos cuando no se indique nada.

La figura 1 representa un gráfico en el que el contenido de agua en el equilibrio (% en peso), el índice de refracción en estado hidratado, la temperatura de transición vítrea en estado seco y la dureza Shore A en estado hidratado y en estado deshidratado se representan en función de la concentración en % en peso del monómero hidrófilo HEMA.

10 Como se esperaba, las composiciones que tienen un contenido elevado en HEMA presentan un contenido en agua en equilibrio elevado. Por consiguiente, esta es proporcional al porcentaje en peso del monómero hidrófilo, mientras que el índice de refracción es inversamente proporcional a la concentración en monómero hidrófilo y por lo tanto al contenido en agua en el equilibrio. Como se esperaba, la temperatura de transición vítrea en estado anhidro aumenta cuando la concentración en monómero de índice de refracción elevado, es decir EGPEA, disminuye con respecto a la del monómero hidrófilo.

15 Para las composiciones ricas en HEMA, la temperatura de transición vítrea (T_g) en estado anhidro es siempre superior a la temperatura ambiente. De forma general, la flexibilidad de las muestras de esta gama de composiciones ricas en HEMA no se ve afectada por la relación HEMA/EGPEA y el disco permanece rígido y no flexible con valores de dureza Shore A superiores a 90. Después de la hidratación, la flexibilidad de las muestras mejora de forma importante, estando controlada principalmente por los contenidos en agua. Por consiguiente, la
20 dureza Shore A después de hidratación se vuelve inversamente proporcional al contenido en HEMA o al contenido en agua en el equilibrio. Sin embargo, para que la flexibilidad sea suficiente para la aplicación prevista, es decir una dureza Shore A inferior a 60, la composición debe tener como mínimo un contenido crítico en HEMA, es decir 75% en peso, y por lo tanto presentar un contenido en agua en saturación superior a 15% en peso. Estas composiciones están en la categoría de los hidrogeles y presentan el inconveniente de tener índices de refracción limitados, es decir
25 inferiores a 1,5.

Para las composiciones ricas en EGPEA, se ha descubierto de forma inesperada que la flexibilidad de las muestras, ya sea antes o después de la hidratación, aumenta a medida que aumenta el contenido en EGPEA. En este caso, al contrario de lo que ocurría para las composiciones ricas en HEMA, la dureza Shore A no es proporcional al contenido en HEMA y disminuye ligeramente por absorción de agua. Para esta gama de composiciones, la flexibilidad está
30 controlada principalmente por la temperatura de transición vítrea (T_g) de las muestras más que por el contenido en agua. Por lo tanto, por encima de una cantidad crítica de EGPEA, es decir 50% en peso, la flexibilidad de las muestras aumenta considerablemente a media que aumenta la concentración en EGPEA. Hay una gama de composiciones EGPEA/HEMA en las que el efecto plastificante de las moléculas del agua de hidratación sobre la flexibilidad puede hacerse máximo a la vez que se mantienen los índices de refracción por encima de 1,5 y
35 conservando un contenido en agua en el equilibrio con un valor moderado. La presencia de agua en los materiales es muy adecuada para inhibir la formación de brillos ("*glistenings*") debidos a la formación de microvacuolas de agua en el seno del material. En efecto, para contenidos en HEMA superiores a 10% en peso e inferiores a 30% en peso, la dureza Shore A después de hidratación es inferior a su valor crítico para la capacidad de plegamiento requerida, es decir 60, el índice de refracción es superior a 1,5 y el contenido en agua es superior a 5% en peso. Sin embargo,
40 en esta gama de composiciones, las temperaturas de transición vítrea en estado anhidro son inferiores a la temperatura ambiente, es decir que todas estas muestras son difíciles de mecanizar en el torno. Además, los discos padecen una falta de elasticidad presentando una deformación plástica, lo que hace que este tipo de material acrílico con una temperatura de transición vítrea pequeña sea poco adecuado.

Ejemplo 2

45 Algunas mezclas de monómeros se polimerizan de la misma forma que la descrita en el ejemplo 1, con excepción del hecho de que algunas composiciones comprenden como agente de reticulación, en lugar del EGDMA convencional, una agente de reticulación polimérico hidrófobo de peso molecular relativamente elevado, es decir en este ejemplo dimetacrilato de polipropilenglicol (PPGDMA, peso molecular de aproximadamente 560).

La tabla 1 siguiente muestra las cantidades de los monómeros polimerizables y del agente de reticulación. Para
50 mantener la densidad más o menos constante de la reticulación, el contenido en peso de PPGDMA se ajusta a 8% en peso (con respecto a la composición global) frente a 2,9% en peso de EGDMA de peso molecular limitado. Los copolímeros sintetizados han sido cortados en discos de 3 mm de espesor como se ha descrito en el ejemplo 2. Como se observa en la tabla 2 siguiente, la utilización del agente de reticulación según la invención en lugar del monómero convencional (véase el ejemplo 2.1) aumenta de forma importante la flexibilidad de la composición, como
55 viene indicado por los valores de la dureza Shore A. Esta situación es válida cualquiera que sea la base de comparación después de la hidratación, la elasticidad a temperatura ambiente, es decir a 22°C, mejora notablemente y la dureza Shore A (medida a los 15 segundos) disminuye de forma significativa con la absorción del agua. Esta

mejora de la elasticidad se pone en evidencia por el hecho de que el material hidratado de la presente invención alcanza más rápidamente el valor Shore A de equilibrio con respecto a la forma no hidratada.

Al contrario que otras composiciones comparativas que presentan una flexibilidad elevada (véanse los ejemplos comparativos 2.5 y 2.6) con un contenido en agua pequeño, la temperatura de transición vítrea en estado anhidro de la composición según la invención se mantiene en un valor elevado inesperado, próxima a la temperatura ambiente, lo que hace que esta composición sea suficientemente dura para ser mecanizada fácilmente mediante técnicas de mecanizado en torno convencionales. Por consiguiente, la composición según la presente invención muestra un equilibrio óptimo entre las propiedades antagonistas de flexibilidad y de fabricabilidad. Después de la hidratación, la temperatura de transición vítrea cae a 9°C, lo que hace que esta composición sea muy flexible a temperatura ambiente e incluso a una temperatura más baja. Los discos polimerizados son homogéneos y están exentos de cualquier defecto sean fisuras o burbujas.

Tabla 1

| Ejemplos (*) | EGPEA (% en peso) | HEMA (% en peso) | EGPEA/HEM A (peso/peso) | PPGDMA, 560 Da (% en peso) | EGDMA (% en peso) |
|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| 2.1 Presente invención | 57,9 | 34 | 1,7 | 8 | - |
| 2.2 Ejemplo comparativo | 61,1 | 36 | 1,7 | - | 2,9 |
| 2.3 Ejemplo comparativo | 57,9 | 39,2 | 1,5 | - | 2,9 |
| 2.4 Ejemplo comparativo | 63,1 | 34 | 1,85 | - | 2,9 |
| 2.5 Ejemplo comparativo | 69 | 28,1 | 2,45 | - | 2,9 |
| 2.6 Ejemplo comparativo | 78,6 | 18,5 | 4,25 | - | 2,9 |

(*) Todos los ejemplos anteriores contienen además 0,2% en peso de AIBN y 0,5% en peso de BHPEA.

- EGPEA: acrilato de 2-fenoxietilo
- HEMA: metacrilato de 2-hidroxietilo
- PPGDMA: dimetacrilato de polipropilenglicol
- EGDMA: dimetacrilato de etilenglicol
- BHPEA: acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo
- AIBN: 2,2'-azobis(isobutironitrilo)

Tabla 2

| Ejemplos (*) | Tg (°) anhidro | Shore A hidratado | Contenido en agua en equilibrio (% en peso) | Índice de refracción |
|-------------------------|-------------------|----------------------|--|-------------------------|
| 2.1 Presente invención | (*) 23 ± 1 | 49 ± 2 | 6,5 ± 0,025 | □ 1,525 |
| 2.2 Ejemplo comparativo | 21 ± 1 | 66 ± 4 | 7,5 ± 0,3 | □ 1,525 |
| 2.3 Ejemplo comparativo | 23 ± 1 | 67 ± 3 | 8 ± 0,3 | □ 1,522 |
| 2.4 Ejemplo comparativo | 20 ± 1 | 65 ± 3 | 7 ± 0,3 | □ 1,53 |
| 2.5 Ejemplo comparativo | 17 ± 1 | 58 ± 3 | 5,5 ± 0,3 | □ 1,54 |
| 2.6 Ejemplo comparativo | 13 ± 1 | 46 ± 2 | 4 ± 0,1 | □ 1,55 |

(*) Tg (hidratado) = 9±1°C

Ejemplo 3

Se realizan varias composiciones a base de dos monómeros y de un agente de reticulación de la misma forma que se ha descrito en el ejemplo 1. Las composiciones polimerizadas se indican en la tabla 3 siguiente en la que los

valores se indican en % en peso de la cantidad total de la composición. Los copolímeros sintetizados han sido cortados en discos de un espesor de 3 mm como en el ejemplo 1. Estos discos se mecanizan a continuación en lentillas biconvexas (25,0 D). Se usa una técnica de corte en torno, pero el disco se fija sobre una placa de fijación rotatoria (broca) mediante una película muy fina de agua congelada. La placa de fijación ha sido pulverizada previamente con agua que ha sido congelada mediante un fluido enfriado con un tubo vorticial usando aire comprimido. Usando esta técnica, no es necesario usar cera, que se usa habitualmente para fijar el disco sobre la broca, y la placa de fijación se mantiene en un intervalo de baja temperatura durante todo el procedimiento de corte. La muestra se mantiene, por lo tanto, a una temperatura suficientemente baja para ser usada sin exponerla al nitrógeno líquido o a un chorro de aire frío durante el corte. Las lentillas se colocan a continuación en frascos individuales rellenos de 20 mL de agua desionizada y se hidratan a temperatura ambiente durante varios días hasta que se alcanza una masa constante.

La transparencia (evaluación de "*glistenings*") se mide según el ensayo siguiente. El frasco que contiene la lentilla mecanizada en agua desionizada se coloca en un horno con recirculación de aire precalentado a 45°C. Las muestras se mantienen en el horno durante 48 horas antes de enfriarlas a 6°C durante 24 horas. Se deja que alcancen el equilibrio a la temperatura ambiente durante 2 horas antes del análisis. La lentilla se saca a continuación del frasco y se coloca sobre una lámina de microscopio. La observación de los "*glistenings*" se realiza mediante un microscopio con un aumento de 50-150x. Se califica una muestra sin brillo cuando no se detecta ninguna microvacuola en la lentilla hasta con un aumento de 200x. Como se observa claramente en la tabla 4 siguiente, solo la composición según la invención (ejemplo 3.1) muestra una combinación ideal de ausencia de brillo, compatibilidad a la esterilización mediante vapor y capacidad de mecanizado, además de las propiedades de flexibilidad máxima expuestas en el ejemplo precedente.

Tabla 3

| Ejemplos | Monómero de IR elevado | % en peso | Monómero | % en peso | Agente de reticulación | % en peso | | |
|-------------------------|------------------------|-----------|----------|-----------|------------------------|-----------|-------|-------|
| 3.1 Presente invención | EGPEA | (57,9) | HEMA | (34) | PPGDMA | (8) | | |
| 3.2 Ejemplo comparativo | EGPEA | (100) | PEMA | | | | | |
| 3.2 Ejemplo comparativo | PEA | (65) | BPDMA | (32) | BDDA | (3) | | |
| 3.2 Ejemplo comparativo | EGPEA | (93) | TFEMA | (7) | | | | |
| 3.2 Ejemplo comparativo | EMA | (35) | HEMA | (10) | BA (o EA) | (53) | EGDMA | (2,5) |
| 3.2 Ejemplo comparativo | EGPEA | (57,9) | | (34) | PEGDMA | (8) | | |

(*) Todos los ejemplos anteriores contienen, además 0,2% en peso de AIBN y 0,5% en peso de BHPEA.

- PEA: acrilato de feniletilo
- EMA: metacrilato de etilo
- PEMA: metacrilato de feniletilo
- BPDMA: dimetacrilato de bisfenol A etoxilado
- TFEMA: metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo
- BDDA: dimetacrilato de butanodiol
- BA: acrilato de butilo
- EA: acrilato de etilo
- PEGDMA: dimetacrilato de polietilenglicol

Tabla 4

| Ejemplos | Tg (°) anhidro | Contenido en agua en equilibrio (% en peso) | Brillos " <i>glistenings</i> " | Esterilización al vapor (1) | Mecanizable (2) |
|----------|----------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|
|----------|----------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|

| | | | | | |
|-------------------------|---|-----|----------------------|-------|---------|
| 3.1 Presente invención | 23 | 6,5 | No | OK | Si |
| 3.2 Ejemplo comparativo | 5 | < 2 | Intensos | Opaco | No |
| 3.2 Ejemplo comparativo | 19 | < 2 | Intensos | Opaco | Si |
| 3.2 Ejemplo comparativo | 8 | < 2 | Muy intensos (opaco) | Opaco | No |
| 3.2 Ejemplo comparativo | 12 | < 2 | intensos | Opaco | Difícil |
| 3.2 Ejemplo comparativo | Este material es opaco después de hidratación a temperatura ambiente e imposible de torneear o fresar | | | | |

(1) A 121°C durante 30 minutos

(2) Estándares de evaluación:

- Si: sin exponer la pieza a un chorro de nitrógeno líquido o aire frío.
- Difícil: sin esta exposición; a menos que se enfríe la pieza a -21°C durante al menos 5 horas.
- No: imposible según el procedimiento del ejemplo 3.

Se debe entender que la presente invención no está limitada de ninguna forma a los modos de realización descritos anteriormente y que se pueden realizar numerosas modificaciones sin salirse del marco de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1.- Composición polimérica para lentilla intraocular que comprende:

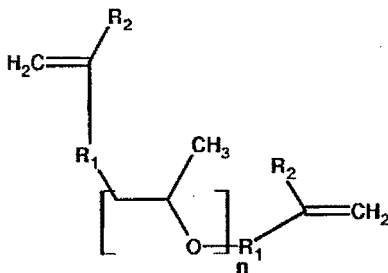
- al menos un primer monómero (met)acrílico hidrófilo,
- al menos un segundo monómero hidrófobo con un índice de refracción elevado, copolimerizable con dicho al menos un primer monómero,
- un agente de reticulación de dichos primer y segundo monómeros, y
- un iniciador de copolimerización,

en la que dichos primer y segundo monómeros representan juntos al menos 90% en peso de la composición global,

caracterizada por que contiene 29 a 39% en peso de dicho al menos un primer monómero hidrófilo y 53 a 63% en peso de dicho al menos un segundo monómero hidrófobo, y por que el agente de reticulación es un polímero hidrófobo que presenta varios grupos etilénicamente insaturados polimerizables y que comprende un número de unidades de base (grado de polimerización) igual o superior a 5.

2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende al menos 5% en peso de agente de reticulación con respecto a la composición global.

3.- Composición según una u otra de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por que el agente de reticulación responde a la fórmula I,



en la que:

- R_1 representa un enlace sencillo o un grupo $-O-$ o $-X_1-CO-X_2-$, en el que X_1 y X_2 representan, independientemente uno del otro, un enlace sencillo o un grupo $-O-$ o $-NH-$,
- R_2 representa H o $-CH_3$, y
- n es un número tal que el peso molecular medio ponderal del agente de reticulación sea de 400 a 850.

4.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que dicho al menos un primer monómero hidrófilo es un metacrilato.

5.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que dicho al menos un segundo monómero presenta un índice de refracción superior a 1,5.

6.- Composición según la reivindicación 5, caracterizado por que dicho al menos un segundo monómero es un compuesto aromático.

7.- Composición según una u otra de las reivindicaciones 5 y 6, caracterizada por que dicho al menos un segundo monómero se elige entre el grupo constituido por acrilatos de fenoxietilo, acrilatos de fenoxipolietilenglicol, acrilatos de fenilo y acrilatos de alquilo.

8.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que presenta, después de hidratación, un contenido en agua en saturación inferior a 10% en peso de la composición.

9.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que presenta, en estado anhidro, una temperatura de transición vítrea inferior a la temperatura del ojo.

10.- Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que presenta en este estado anhidro una temperatura de transición vítrea del orden de 15 a 30°C, preferentemente de 20 a 25°C.

11- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que presenta, después de hidratación, una temperatura de transición vítrea inferior o igual a 15°C en saturación.

12.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que presenta un índice de refracción al menos igual a 1,5.

5 13.- Utilización de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de una lentilla intraocular.

14.- Lentilla intraocular a base de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

