

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 339**

51 Int. Cl.:

G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2012 E 12706743 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2673666**

54 Título: **Materiales para dispositivo oftálmico hidrófobo de baja adherencia**

30 Prioridad:

08.02.2011 US 201161440633 P
06.06.2011 US 201161493654 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

LAREDO, WALTER R. y
JIANG, XUWEI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 531 339 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

Materiales para dispositivo oftálmico hidrófobo de baja adherencia

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a materiales acrílicos para dispositivos. En particular, la presente invención se refiere a materiales acrílicos para dispositivos, de baja adherencia, con alto índice de refracción, particularmente adecuados para su uso como materiales de lentes intraoculares ("IOL").

Antecedentes de la Invención

10 Con los recientes avances en la cirugía de cataratas con incisión pequeña se ha puesto especial énfasis en el desarrollo de materiales blandos, plegables, adecuados para su uso en lentes artificiales. En general, estos materiales se dividen en tres categorías: hidrogeles, siliconas, y acrílicos.

15 En general, los materiales de hidrogel tienen un índice de refracción relativamente bajo, que los hace menos deseables que otros materiales debido a la óptica de lente más gruesa necesaria para conseguir una potencia de refracción determinada. Los materiales de silicona generalmente tienen un índice de refracción más alto que los hidrogeles, pero tienden a desplegarse de manera explosiva después de ser colocados en el ojo en una posición plegada. El despliegue explosivo puede dañar potencialmente el endotelio corneal y/o puede causar la ruptura de la cápsula natural de la lente. Los materiales acrílicos son deseables debido a que, típicamente, tiene un mayor índice de refracción que los materiales de silicona y se despliegan más lentamente o de manera más controlada que los materiales de silicona.

20 La patente US N° 5.290.892 divulga materiales acrílicos, con un alto Índice de refracción, adecuados para su uso como material de lentes intraoculares. Estos materiales acrílicos contienen, como componentes principales, dos monómeros acrílicos arilo. Contienen también un componente reticulante. Las lentes intraoculares (IOL) realizadas en estos materiales acrílicos pueden ser enrolladas o plegadas para su inserción a través de pequeñas incisiones.

25 La patente US N° 5.331.073 divulga también materiales acrílicos blandos para lentes intraoculares. Estos materiales contienen, como componentes principales, dos monómeros acrílicos definidos por las propiedades de sus respectivos homopolímeros. El primer monómero se define como aquel en el cual su homopolímero tiene un índice de refracción de al menos 1,50. El segundo monómero se define como aquel en el cual su homopolímero tiene una temperatura de transición vítrea de menos de aproximadamente 22°C. Estos materiales de lentes intraoculares contienen también un componente reticulante. Además, estos materiales pueden contener opcionalmente un cuarto constituyente, distinto de los tres primeros constituyentes, el cual se deriva de un monómero hidrófilo. Preferentemente, estos materiales tienen un total de menos de aproximadamente el 15% en peso de un componente hidrófilo.

30 La patente US N° 5.693.095 divulga materiales de lentes oftálmicas plegables que comprenden un total de al menos el 90% en peso de sólo dos monómeros principales formadores de lentes. Un monómero formador de lentes es un monómero hidrófobo acrílico arilo. El otro monómero formador de lentes es un monómero hidrófilo. Los materiales de lentes incluyen también un monómero reticulante y opcionalmente comprenden un absorbente de UV, iniciadores de polimerización, absorbentes de UV reactivos y absorbentes de luz azul reactivos.

35 La patente US N° 5.653.422 divulga materiales de lentes oftálmicas plegables que consisten esencialmente en un único monómero formador de dispositivo y al menos un monómero reticulante. Los materiales contienen opcionalmente un absorbente de UV reactivo y opcionalmente contienen un absorbente de luz azul reactivo. El único monómero formador de dispositivo está presente en una cantidad de al menos el 80% en peso. El monómero formador de dispositivo es un monómero hidrófobo acrílico arilo.

40 El Ejemplo 35 del documento EP 1870736 divulga una composición de precursor de lente de contacto de hidrogel de silicona polimerizable que comprende un monómero hidrófilo (N-vinil pirrolidona), un monómero reticulante (dimetacrilato de tri(etilenglicol); TEGDMA), un copolímero de bloque ABA de poli (etilenglicol) -polidimetilsiloxano-poli (etilenglicol) con terminación acriloxi (DBE-712 de Gelest[®]) y un absorbente de UV reactivo.

45 Algunos materiales acrílicos plegables son adherentes. Las lentes oftálmicas plegables realizadas en materiales acrílicos adherentes son difíciles de manipular. Se han realizado intentos para reducir la adherencia de manera que las lentes sean más fáciles de procesar o manipular, sean más fáciles de plegar o deformar, y tengan menor tiempo de despliegue. Por ejemplo, la patente US N° 6.713.583 divulga lentes oftálmicas realizadas en un material que incluye grupos alquilo de cadena ramificada en una cantidad efectiva para reducir la adherencia. La patente US N° 4.834.750 divulga lentes intraoculares realizadas en materiales que incluyen opcionalmente un componente fluoroacrilato para reducir la adherencia superficial. La patente US N° 5.331.073 divulga materiales acrílicos que incluyen opcionalmente un componente hidrófilo que está presente en una cantidad suficiente para reducir la adherencia de los materiales. La patente US N° 5.603.774 divulga un procedimiento de tratamiento de plasma para reducir la adherencia de un artículo acrílico

50

blando.

Sumario de la Invención

En la actualidad, se han descubierto materiales acrílicos, plegables, blandos, mejorados que son particularmente adecuados para su uso como lentes intraoculares, pero que son útiles también como otros dispositivos oftálmicos implantables, tales como queratoprótesis, anillos corneales, implantes corneales e incrustaciones corneales. Estos materiales contienen al menos un componente principal formador de lente, que es un monómero hidrófobo acrílico arilo, en una cantidad de al menos el 50% en peso. Los materiales contienen también un copolímero en bloque de poli(etilenglicol)- polidimetilsiloxano-poli(etilenglicol)-diacrilato (PPPD) que contiene grupos terminales que pueden unirse para reducir la adherencia superficial. Es importante destacar que, con el fin de reducir o eliminar la turbidez y producir un material límpido, ópticamente aceptable, los materiales copoliméricos de la presente invención contienen un monómero siloxano, tal como metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]-propilo, y un aditivo hidrófilo para reducir el brillo. El resto del material comprende un monómero reticulante, un compuesto absorbente de luz ultravioleta y, opcionalmente, un compuesto absorbente de luz azul. Los materiales copoliméricos para dispositivos resultantes son hidrófobos, lo cual, tal como se usa en la presente memoria, significa que tienen un contenido de agua de equilibrio a 35°C de menos del 4%, preferentemente de menos del 3°C y, más preferentemente de menos del 2,5%.

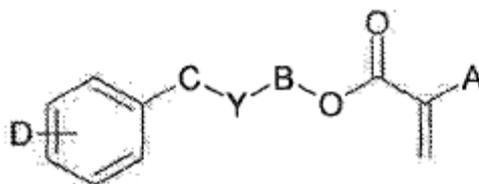
El diseño de una formulación ópticamente límpido que contenga el compuesto de silicona PPPD puede constituir un desafío, debido a su incompatibilidad inherente con monómeros acrílicos con un alto índice de refracción. Para las lentes intraoculares, no es suficiente que tenga baja adherencia ya que es necesario que sea también ópticamente límpido. Los materiales para dispositivos oftálmicos implantables de la presente invención son ópticamente límpidos de manera que sean adecuados para su uso como lentes intraoculares y tengan baja adherencia, baja dispersión superficial y buenas propiedades de suministro. Entre otros factores, la presente invención se basa en el hallazgo de que un material para dispositivo, multicomponente, copolimérico, con alto índice de refracción, obtenido mediante copolimerización de los ingredientes indicados anteriormente es blando, sin brillo, tiene baja adherencia y baja turbidez, tiene baja dispersión superficial de la luz y es capaz de pasar por pequeñas incisiones (2,5 mm o menos) con buenas propiedades de despliegue.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades de los componentes se presentan en base al % (p/p) ("% en peso").

Los materiales para dispositivos oftálmicos de la presente invención comprenden al menos un monómero principal formador de dispositivo. Por conveniencia, el monómero formador de dispositivo puede denominarse monómero formador de lente, particularmente con referencia a una lente intraocular. Los materiales de la presente invención, sin embargo, son adecuados también para su uso como otros dispositivos oftálmicos implantables tales como queratoprótesis, anillos corneales, implantes corneales, e incrustaciones corneales.

Los monómeros hidrófobos acrílicos arilo adecuados para su uso como monómeros principales formadores de lente en los materiales de la presente invención tienen la fórmula



(I)

en la que:

A es H;

B es $(\text{CH}_2)_m$, $\text{S}(\text{CH}_2)_m$, $\text{S}(\text{CH}_2)_u$, $\text{O}(\text{CH}_2)_v$ o $[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_h$;

45 u es 1 - 4;

v es 1 - 4;

C es $(\text{CH}_2)_w$;

m es 1 - 6;

n es 1 - 10;

Y es nada, O, S o NR, a condición de que si Y es O, S o NR, entonces B es (CH₂)_m:

R es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n=1 - 10), iso-OC₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅; w es 0 - 6, a condición de que m + w ≤ 58; y

5 D es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅, Br, F, Cl o I.

Los monómeros acrílicos hidrófobos arilo preferentes para su uso en los materiales de la presente invención son aquellos en los que B es (CH₂)_m, m es 1 - 5, Y es nada, O o S, w es 0 - 1, y D es H. Más preferentes son acrilato de bencilo, acrilato de 2-feniletilo, acrilato de 2-fenoxietilo, acrilato de 4-fenilbutilo, acrilato de 5-fenilpentilo, acrilato de 2-benciloxietilo, acrilato de 3-benciloxipropilo, acrilato de 3-fenilpropilo, acrilato de 3-fenoxipropilo, acrilato de 2-(feniltio)propilo y acrilato de 2-(feniltio)etilo. En una realización, los materiales de la presente invención comprenden solo un monómero principal formador de lente. En otra realización, los materiales de la presente invención comprenden dos monómeros principales formadores de lente. Los monómeros formadores de lente particularmente preferentes son acrilato de 2-feniletilo, acrilato de 2-fenoxietilo, acrilato de bencilo y acrilato de 2-(feniltio)etilo.

10

Los monómeros de estructura I pueden prepararse mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, el alcohol conjugado del monómero deseado puede ser combinado en un recipiente de reacción con acrilato de metilo, titanato de tetrabutilo (catalizador), y un inhibidor de polimerización tal como 4-benciloxi fenol. A continuación, el recipiente puede ser calentado para facilitar la reacción y separar por destilación los subproductos de la reacción para llevar la reacción a su finalización. Los esquemas de síntesis alternativos implican añadir ácido acrílico al alcohol conjugado y catalizar con una carbodiimida o mezclar el alcohol conjugado con cloruro de acrililo y un aceptor de HCl, tal como piridina o trietilamina.

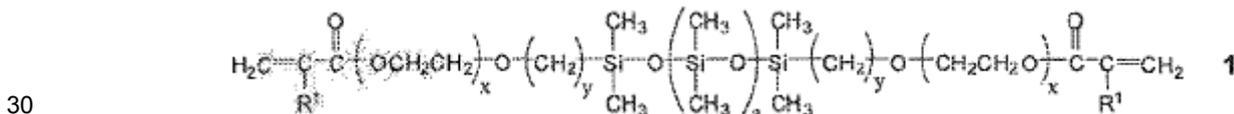
15

Los materiales de la presente invención comprenden un total de al menos el 50%, preferentemente al menos el 60% y, más preferentemente al menos el 70% de uno o más monómeros principales formadores de lente.

20

Además de uno o más monómeros principales formadores de lente, los materiales de la presente invención contienen un aditivo de copolímero en bloque PPPD en una cantidad suficiente para reducir la adherencia del material. Generalmente, la cantidad de copolímero en bloque PPPD en los materiales de la presente invención oscilará en un intervalo de 0,3 - 10%, y preferentemente oscilará en un intervalo de 0,5 - 5%. Más preferentemente, la cantidad de copolímero en bloque PPPD en los materiales de la presente invención oscilará en un intervalo de 0,8 - 2,5%. El copolímero en bloque PPPD es un copolímero en bloque ABA poli(etilenglicol)-polidimetilsiloxano-poli(etilenglicol) terminado con acriloxi de fórmula 1:

25



en la que

R¹ es H o CH₃;

x es 1 - 20;

35 y es 3 - 8; y

a es 1 - 25.

Preferentemente, los copolímeros en bloque PPPD de fórmula 1 son aquellos en los que

x es 2 - 15;

y es 3, y

40 a es 2 - 20.

Más preferentemente, los copolímeros en bloque PPPD de fórmula 1 son aquellos en los que

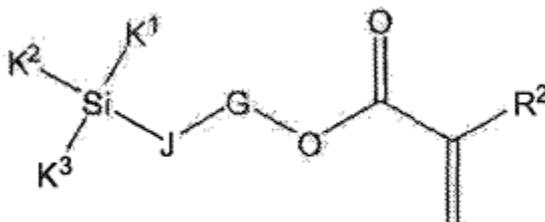
x es 5 - 10;

y es 3, y

a es 5 - 15.

Los copolímeros en bloque ABA de óxido de etileno-dimetilsiloxano-óxido de etileno, terminados con acriloxi, de fórmula 1 pueden prepararse mediante procedimientos conocidos y en algunos casos están disponibles comercialmente. En una realización, el copolímero en bloque PPPD tiene un PM de entre 1.500 - 1.600, un % en peso de PEG de aproximadamente el 45 - 55% en peso, una viscosidad de 80 - 120 Cst, y un PM de bloque PDMS de 700 - 800. En otra realización, el copolímero en bloque PPPD tiene un PM entre 1.700 - 1.800, una viscosidad de 110 - 150 Cst, un % en peso de PEG de aproximadamente el 30 - 35% en peso, y un PM de bloque PDMS de 1.000 - 2.000.

Con el fin de preparar el copolímero de bloque PPPD de la fórmula 1 y otros componentes compatibles en la composición final, los materiales de la presente invención contienen un monómero siloxano de la fórmula 2:



2

en la que

R_2 es H o CH_3 ;

G es nada, $O(CH_2)_2$ u $OCH_2CH(OH)CH_2$;

z es 1 - 3;

J es $(CH_2)_z$; y

K^1 , K^2 y K^3 son independientemente CH_3 , C_6H_5 u $OSi(CH_3)_3$.

Los monómeros de fórmula 2 pueden prepararse mediante procedimientos conocidos y en algunos casos están disponibles comercialmente. Los monómeros preferentes de fórmula 2 son aquellos en los cuales R^2 es CH_3 , G es nada u $OCH_2CH(OH)CH_2$, J es $(CH_2)_3$, y K^1 , K^2 y K^3 son independientemente CH_3 , C_6H_5 u $OSi(CH_3)_3$. Los monómeros más preferentes de fórmula 2 son aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste en:

metacrilato de 3[tris(trimetilsililoxi)silil]-propilo ("TRIS");

3-((metacriloxi-2-hidroxipropoxi)propilmetilbis(trimetoxi)silano (SIMA); metacriloxipropilpentametildisiloxano;

3-metacriloxipropilbis(trimetilsiloxi)metilsilano;

metacriloximetiltris(trimetilsiloxi)silano ("TRIS2");

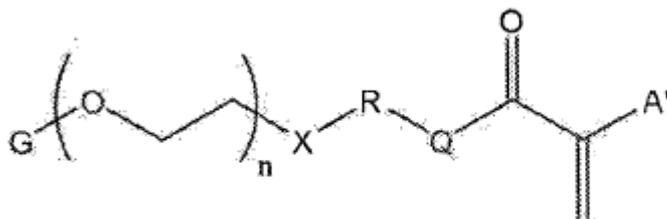
(metacriloximetil)fenil-dimetilsilano; y

(metacriloximetil)bis(trimetilsiloxi)metilsilano.

En una realización, un monómero de fórmula 2 particularmente preferente es TRIS2.

La cantidad de monómero de fórmula 2 en los materiales de la presente invención oscilará en un intervalo del 5 - 30%, preferentemente del 5 - 25% y, más preferentemente del 5 - 15%.

Con el fin de reducir el brillo, los materiales de la presente invención contienen también un monómero hidrófilo seleccionado de entre el grupo que consiste en: hidroxil(alquil C_2 - C_4)metacrilatos, metacrilato de glicerol; N-vinilpirrolidona (NVP) y, tal como se describe en la solicitud de patente US N° 61/356.963, en trámite, compuestos de polietilenglicol lineal de alto peso molecular de fórmula 3:



5

(3)

en la que:

X, X' independientemente = nada, O o NH;

R, R' independientemente = nada o $(\text{CH}_2)_p$;

10 $p = 1 - 3$;

Q, Q' independientemente = nada o $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$;

A' = H o CH_3 ;

G = H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$ o $\text{R}'\text{-X}'\text{-Q}'\text{-C}(=\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{A}'$; y

n = 45 - 225 cuando G = H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ o $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$; de lo contrario, n = 51 - 225;

15 y sus combinaciones. Son preferentes hidroxialquilmetacrilatos, compuestos de polietilenglicol de fórmula 3, y sus combinaciones. El monómero hidrófilo más preferente es metacrilato de 2-hidroxietilo. Los materiales de la presente invención contienen una cantidad total de monómero hidrófilo del 2 - 20%, preferentemente del 5 - 15% y, más preferentemente, del 8 - 13%. En una realización, los materiales de la presente invención contienen al menos un monómero hidrófilo seleccionado de la lista indicada anteriormente y al menos un monómero hidrófilo de otro tipo, tal como macrómero éter monometílico de poli(etilenglicol) ($M_n \sim 4100$ Daltones) o los monómeros y macrómeros descritos en la solicitud de patente publicada US N° 20090088493, 20090088544 y 20090093604, respectivamente. Independientemente de sus identidades, la cantidad total de monómeros hidrófilos contenidos en los materiales de la presente invención debería estar limitada de manera que el contenido de agua de equilibrio (a 35°C) del material para dispositivo polimerizado de la presente invención sea menos del 4%.

25 Los materiales copoliméricos de la presente invención están reticulados. El agente reticulante copolimerizable usado en los copolímeros de la presente invención puede ser cualquier compuesto terminal y etilénicamente insaturado que tenga más de un grupo insaturado. Los agentes reticulantes adecuados incluyen, por ejemplo, agentes reticulantes de bajo peso molecular que tienen un peso molecular de 100 - 500 Daltones y agentes reticulantes de alto peso molecular que tienen un peso molecular de 501 - 6.000 Daltones. Típicamente, los agentes reticulantes de bajo peso molecular estarán presentes en una cantidad total del 0,5 - 3%, mientras que típicamente los agentes reticulantes de alto peso molecular estarán presentes en una cantidad total del 2 - 10%. En general, la cantidad total de agente reticulante en los materiales de la presente invención oscilará en un intervalo del 0,5 - 10% y preferentemente oscilará en un intervalo del 1 - 3%. Con el propósito de determinar la cantidad total de agente reticulante en la presente invención, el copolímero en bloque PPPD no se considera parte del componente reticulante y se ignora. Los agentes reticulantes de bajo peso molecular adecuados incluyen: dimetacrilato de etilenglicol; dimetacrilato de dietilenglicol; metacrilato de alilo; dimetacrilato de 1,3-propanodiol; dimetacrilato de 2,3-propanodiol; dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; dimetacrilato de 1,4-butanodiol; dimetacrilato de trietilenglicol y sus acrilatos correspondientes. Los monómeros reticulantes de bajo peso molecular preferentes incluyen dimetacrilato de 1,4-butanodiol y dimetacrilato de trietilenglicol. Más preferentemente, las composiciones de la presente invención contienen tanto diacrilato de 1,4-butanodiol (BDDA) como dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA). Los agentes reticulantes de alto peso molecular adecuados incluyen diacrilato de poli(etilenglicol) ($M_n = 700$ Daltones) y dimetacrilato de poli(etilenglicol) (PEG $M_n = 1.000$ o 2.000 Daltones).

40

En una realización preferente, los materiales de la presente invención contienen el 0,5% de diacrilato de 1,4-butanodiol (BDDA) y el 1% de dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA).

45 Además del componente de monómero hidrófobo acrílico arilo formador de lente, el aditivo de copolímero en bloque PPPD, el aditivo hidrófilo para reducir el brillo, el componente siloxano de fórmula 2 y el componente reticulante, los materiales de lente de la presente invención contienen también absorbentes de UV reactivos y/o luz azul.

Se conocen muchos absorbentes de UV reactivos. Los absorbentes de UV reactivos preferentes son 2-(2'-hidroxi-3'-metilil-5'-metilfenil)benzotriazol, disponible comercialmente como o-Metalil Tinuvin P ("oMTP") de Polisciencs Inc.,

Warrington, Pennsylvania, y metacrilato de 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-hidroxifeniletilo ("Norbloc 7966"). Típicamente, los absorbentes de UV están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,1 - 5% (p/p). En una realización, los materiales de la presente invención contienen el 1,5 -2,5%, preferentemente el 2%, de un absorbente de UV reactivo.

5 Se conocen muchos compuestos absorbentes de luz azul reactivos. Los compuestos absorbentes de luz azul reactivos preferentes son aquellos descritos en la patente US N° 5.470.932, en la solicitud de patente US publicada N° 20110003910, y en la solicitud de patente US con N° de serie 13/008.409, en trámite, otorgada conjuntamente, cuyos contenidos completos se incorporan a la presente, por referencia. Un tinte absorbente de luz azul preferente es N-2-[3-(2'-metilfenilazo)-4-hidroxifenil]etil metacrilamida. Típicamente, los absorbentes de luz azul están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,01 - 0,5% (p/p).

10 Los materiales para dispositivos oftálmicos implantables de la presente invención se preparan combinando los ingredientes descritos anteriormente y polimerizando la mezcla resultante. Los iniciadores de polimerización adecuados incluyen termoiniciadores y fotoiniciadores. Los termoiniciadores preferentes incluyen iniciadores peroxi de radicales libres, tales como 2,2'-(diaceno-1,2-diil)bis(2,4-dimetilpentanonitrilo; (peroxi-2-etil)hexanoato de t-butilo; y peroxidicarbonato de di-(tert-butilciclohexilo) (disponible comercialmente como Perkadox® 16 en Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Un fotoiniciador preferente es fenilfosforilbis(mesitilmetanona), que está disponible comercialmente como Irgacure 819. Típicamente, los iniciadores están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5% (p/p) o menos, y preferentemente de menos de aproximadamente el 1% o menos. Comúnmente, la cantidad total de iniciador no se incluye cuando se determinan las cantidades de otros ingredientes en las composiciones copoliméricas.

20 La identidad y la cantidad del componente monómero principal formador de lente, descrito anteriormente, y la identidad y la cantidad de cualquier componente adicional vienen determinadas por las propiedades deseadas de la lente oftálmica terminada. Preferentemente, los ingredientes y su proparte se seleccionan de manera que los materiales acrílicos de la lente de la presente invención posean las propiedades siguientes, que hacen que los materiales de la presente invención sean particularmente adecuados para su uso en lentes intraoculares que deben ser insertadas a través de incisiones de 2,5 mm o menos y, preferentemente de 2,0 mm o menos.

25 Preferentemente, el material de la lente tiene un índice de refracción en estado seco de al menos aproximadamente 1,50, medido mediante un refractómetro Abbe a 589 nm (fuente de luz Na). Para un diámetro óptico determinado, las ópticas realizadas en materiales que tienen un índice de refracción menor que 1,50 son necesariamente más gruesas que las ópticas de la misma potencia realizadas en materiales que tienen un mayor índice de refracción. De esta manera, las ópticas de lentes intraoculares realizadas en materiales que tienen un índice de refracción menor de aproximadamente 1,50 requieren generalmente incisiones relativamente más grandes para la implantación de las lentes intraoculares.

30 La temperatura de transición vítrea ("Tg") del material de la lente, que afecta a las características de plegado y despliegue del material, es preferentemente menor de aproximadamente 25°C, y más preferentemente mayor de aproximadamente 15°C. La Tg se mide mediante calorimetría diferencial de barrido a 10°C/min, y se determina como la altura media del aumento de capacidad calorífica.

35 El material de la lente tendrá una elongación (deformación en la rotura) de al menos el 100%, preferentemente de al menos el 125% y más preferentemente de al menos el 150%. Esta propiedad indica que generalmente la lente no se partirá, desgarrará o dividirá durante el plegado. La elongación de las muestras de polímero se determina sobre muestras de ensayo de tensión, con forma de campana, con una longitud total de 20 mm, longitud en la zona de agarre de 11 mm, ancho total de 2,49 mm, anchura de 0,833 mm de la sección estrecha, un radio de empalme de 8,83 mm, y un espesor de 0,9 mm. El ensayo se lleva a cabo sobre muestras en condiciones estándares de laboratorio de 23 ± 2°C y 50 ± 5% de humedad relativa usando un medidor de tensión. La distancia de agarre se fija a 11 mm y una velocidad de cruceta se fija a 500 mm/minuto y se estira de la muestra hasta la rotura. La deformación en la rotura se indica como una fracción del desplazamiento en la rotura con respecto a la distancia de agarre original. La deformación en la rotura se calcula a la carga máxima de la muestra, típicamente la carga cuando la muestra se rompe, suponiendo que el área inicial permanece constante. El módulo de Young se calcula a partir de la pendiente instantánea de la curva de tensión-deformación en la región elástica lineal. El módulo secante al 25% se calcula como la pendiente de una línea recta trazada sobre la curva de tensión-deformación entre la deformación del 0% y la deformación del 25%. El módulo secante al 100% se calcula como la pendiente de una línea recta trazada sobre la curva de tensión-deformación entre la deformación del 0% y la deformación del 100%.

40 Las lentes intraoculares construidas en los materiales de la presente invención pueden tener cualquier diseño capaz de ser enrollado o plegado en una sección transversal pequeña que puede ser insertada a través de una incisión relativamente más pequeña. Por ejemplo, las lentes intraoculares pueden tener un diseño conocido como de una pieza o de varias piezas, y pueden comprender componentes ópticos y hápticos. La óptica es aquella parte que actúa como lente. Los hápticos están fijados a la óptica y mantienen la óptica en su lugar apropiado en el ojo. La óptica y el háptico o los hápticos pueden ser de igual o distinto material. Una lente de varias piezas se denomina así porque la óptica y el háptico o

los hápticos se fabrican por separado y, a continuación, los hápticos se fijan a la óptica. En una lente de una única pieza, la óptica y los hápticos están compuestos de una única pieza de material. Dependiendo del material, los hápticos se cortan o tornean a continuación a partir del material para producir la lente intraocular.

La invención se ilustrará adicionalmente en los ejemplos siguientes, que pretenden ser ilustrativos y no limitativos.

5 Ejemplo 1: Material de lente intraocular preferente

Los materiales de lente intraocular preferentes se presentan en la Tabla 1, a continuación. Todas las cantidades se expresan en % en peso. Estas formulaciones pueden iniciarse usando un termoiniciador tal como 2,2'-(diaceno-1,2-diil)bis(2,4-dimetilpentanonitrilo) (1,0%) o un fotoiniciador tal como fenilfosforilbis(mesitilmetanona) (Irgacure 819) (0,25%).

10

TABLA 1

Ingrediente	Formulación		
	% (p/p)		
	Nº 1	Nº 2	Nº 3
Acrilato de 2-feniletilo (PEA)	72,5	0	0
Acrilato de 2-fenoxietilo (POEA)	0	72,5	0
Acrilato de 2-(feniltio)etilo (PTEA)	0	0	72,5
Poli (etilenglicol)-polidimetilsiloxano-poli(etilenglicol)-diacrilato ¹	1,0	1,0	1,0
Metacrilato de 3-[tris(trimetilsililo)xilil]-propilo (TRIS)	10,0	10,0	10,0
Macrómero (Mn = 4.100 Daltones) derivado de metacrilato de éter monometílico de poli(etilenglicol) (Mn = 400 a 600 Daltones)	3,0	3,0	3,0
Metacrilato de 2-hidroxietil	10,0	10,0	10,0
Dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA)	1,0	1,0	1,0
Diacrilato de 1,4-butanodiol (BDDA)	0,5	0,5	0,5
Absorbente UV	2,0	2,0	2,0
Mn = 1.000-2.000 Daltones. Contenido CH ₂ CH ₂ O = 30-55% en peso.			

15

Los compuestos químicos se pesan, se mezclan y se filtran conjuntamente. La solución de la formulación resultante se purga con gas nitrógeno, se desgasifica, se filtra y, a continuación, se transfiere con pipeta a moldes de propileno desgasificado, en una atmósfera abierta o una caja de guantes con bajos niveles de oxígeno. A continuación, las formulaciones que contienen termoiniciadores se transfieren a un horno en sus moldes ensamblados y curados a 70°C durante 1 hora seguido de 2 horas a 110°C. Las muestras de polímero se extraen de los moldes después del enfriamiento. La baja propiedad de adherencia de las muestras es evidente en esta etapa de la preparación. Las muestras se extraen con acetona y se secan en vacío. Las formulaciones que contienen fotoiniciadores se preparan de manera similar pero se curan en una caja de guantes de nitrógeno a 55 - 60°C durante 1 hora usando una lámpara Super Actínica de 40W con salida espectral entre 400 - 440 nm.

20

Ejemplo 2: Formulación de Lentes Intraoculares

Se formularon copolímeros en bloque de PEG-PDMS-PEG-diacrilato (PPPD) (1) tal como se indica en las Tablas 2 - 8. Las lentes intraoculares de una sola pieza y las muestras de ensayo que medían 20 x 10 x 0,9 mm (longitud x ancho x espesor) se prepararon mediante termocurado o fotocurado. Las muestras curadas térmicamente se curaron usando un ciclo de curado de 70°C → 110°C. Las muestras primero se calentaron con un aumento en rampa desde temperatura ambiente hasta 70°C durante 15 minutos, se remojaron a 70°C durante 1 hora, se calentaron en un aumento en rampa desde 70°C hasta 110°C durante 20 minutos y, a continuación, se remojaron a 110°C durante 2 horas. Las muestras

25

5 fotocuradas se curaron calentando las muestras de ensayo en una caja de guantes llena de nitrógeno durante 10 minutos a 55°C y, a continuación, se irradiaron con una lámpara fluorescente Philips TLK de 40W/03 de 60,96 cm (24-pulgadas) durante al menos 30 minutos y, preferentemente, durante 60 minutos. Las muestras curadas se extrajeron en acetona durante 20 horas a temperatura ambiente, se secaron lentamente a temperatura ambiente durante 20 horas y, a continuación, se secaron en vacío a baja presión (0,1 mm de Hg) durante un mínimo de 20 horas a 70°C. Tal como se muestra en las Tablas 2 – 8, se usó una amplia gama de monómeros macrómeros, y polímeros aromáticos y alifáticos, en un intento de mejorar la compatibilidad del PPPD para proporcionar lentes ópticamente límpidas.

10 Las muestras de ensayo se equilibraron en agua desionizada a 35°C durante un mínimo de 40 horas. Posteriormente, se midieron el porcentaje en peso de los extraíbles, el contenido de agua en equilibrio (EWC) y los valores del índice de refracción, tal como se indica en la Tabla 8. La claridad de la muestra se evaluó cualitativamente en lentes hidratadas usando un iluminador de Fibra óptica Fiber-Lite de Dolan-Jenner (modelo 190). Las lentes hidratadas se colocaron en la trayectoria de la luz mientras se hacían girar las muestras en las direcciones x, y y z para determinar la turbidez relativa. Tal como se muestra en la Tabla 9, las muestras que no contenían PPPD eran ópticamente límpidas, pero tenían una adherencia relativamente alta, por lo tanto no se continuó con las mismas. Las muestras que contenían PPPD y monómeros de siloxano se clasificaron como límpidas y con una adherencia moderadamente baja. Las muestras que contenían PPPD sin monómeros de siloxano tenían una adherencia generalmente baja pero eran opacas. La evaluación del brillo se llevó a cabo colocando las muestras en agua desionizada a 45°C durante 20 horas y, a continuación, enfriándolas hasta temperatura ambiente. Las muestras se inspeccionaron usando un microscopio óptico en condiciones de campo brillante usando un aumento de 100X. Se inspeccionaron todas las muestras que contenían al menos 2% de poliPEGMA para determinar su brillo. No se observó brillo en las condiciones descritas.

TABLA 2

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	2A	2B	2C	2D	2E	2F	2G
PPPD1	15,0		15,0				
PPPD2		15,0		9,94	5,02	2,50	5,0
PEA	83,0			86,0	91,5	93,4	84,0
POEA		83,1	82,0				
PoliPEGMA	2,06	1,99		2,82	2,22	2,69	
Tergitol-MA			3,02				
DMA							9,75
BDDA					1,22	1,44	1,25
TEGDA				1,25			
Perkadox 16	1,75	1,77	1,77	1,77	1,77	1,76	1,80

PPPD1 = copolímero de bloque ABA PEG-PDMS-PEG terminado en acrilato (MW = 1.700-1.800, 30 a 35 en peso. polietilenglicol)

PPPD2 = copolímero de bloque ABA PEG-PDMS-PEG terminado en acrilato (MW = 1.600-1.600, 45 a 55 en peso. polietilenglicol)

PEA = acrilato de 2-feniletilo

POEA = acrilato de 2-fenoxietilo

PoliPEGMA = polímero terminado en metacrilato con GPC M_n = 4.100 derivado de PEG (550) monometil éter metacrilato

ES 2 531 339 T3

(Cont.)

Tergitol-MA = éster metacrílico de Tergitol 15-S-30 (Dow / Union Carbide) (un polietilenglicol terminado en alquilo PM 1.500-1.600)

DMA = N,N-dimetilacrilamida

BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol

TEGDA = diacrilato de trietilenglicol

Perkadox 16 = peroxidicarbonato de bi-(4-tert-butilciclohexilo)

TABLA 3

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	2H	2I	2J	2K	2L	2M	2N
PPPD2	4,69	2,46	2,54	2,62	2,47		2,50
PEA	84,2	90,0	89,9	83,9	78,4	98,0	73,6
PEMA					15,0		19,9
PoliPEGMA		2,12	2,08	2,09	2,63	1,52	2,53
DMA	4,92		4,04				
HEMA	4,93	3,97		10,0		4,97	
MAA						4,98	
BDDA	1,29	1,45	1,40	1,40	1,52	1,50	1,53
Perkadox 16	1,76	1,76	1,80	1,78	1,77	1,78	1,76

PEMA = metacrilato de 2-feniletilo

HEMA = metacrilato de 2-hidroxietilo

MAA = ácido metacrílico

TABLA 4

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	2O	2P	2Q	2R	2S	2T	2U
PPPD2	2,53	2,44	2,51		2,52	2,99	3,04
PEA	83,9		84,9	90,0	84,0	83,9	84,0
PoliPEGMA	2,04			1,59		1,53	1,99
DMA	10,0	11,9	11,1				
HEMA				3,95	12,0	10,0	9,52

ES 2 531 339 T3

(Cont.)

MAA					3,01			
BDDA	1,50	1,45	1,49	1,50				
TEGDMA						1,51	1,55	1,50
Perkadox 16	1,74	1,75	1,76	1,78	1,79	1,78	1,79	

TEGDMA = dimetacrilato de trietilenglicol

TABLA 5

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	2V	2W	2X	2Y	2Z	2AA	2BB
PPPD2	2,51	2,56	2,60	2,50	2,50		2,50
PEA	84,2	74,0	63,6	71,0	68,6		
BzA			19,8	10,0	9,93	83,5	79,0
Estireno		10,0					
SiMA							3,0
PoliPEGMA		2,51	2,59			2,50	
HEMA	7,94	8,07	8,12				
HEA				15,1	15,0	10,0	14,0
BDDA				1,43			
TEGDA						1,50	1,50
BisA-DA	2,89	2,87	2,32		3,97		
Perkadox 16							
Irgacure 819	0,31	0,34	0,34	0,32	0,34	0,32	0,34

BzA = acrilato de bencilo

SiMA = 3- (metacriloxi-2-hidroxiopropoxi)propilmetilbis(trimetoxi)silano

HEA = acrilato de 2-hidroxietilo

BisA-DA = bisfenol A etoxilado (4 EO/fenol) diacrilato

Irgacure 819 = fenilfosforilbis(mesitilmetanona)

ES 2 531 339 T3

TABLA 6

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	2CC	2DD	2EE	2FF	2GG	2HH	2II
PPPD2	2,49	2,50	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
PEA	65,0	73,0	83,0	78,5	81,5	84,0	84,0
PEMA	27,9	20,0					
CyMA				5,0	2,5		
PoliPEGMA	3,02	3,0		2,5	2,0	2,0	
HEMA				10,0	10,0	10,0	10,0
4-Arm PEG							2,0
TEGDMA	1,53	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
AIBN		1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

CyMA = metacrilato de ciclohexilo

4-Arm PEG = tetraacrilato de polietilenglicol de 4-brazos (11.600 Da, 95% de sustitución de acrilato)

AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrilo o 2,2'-azobis (2-metilpropionitrilo)

TABLA 7

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	2JJ	2KK	2LL	2MM	2NN	2OO	2PP
PPPD2	2,49	2,52	2,5	2,5	2,5	2,5	2,52
PEA	82,3	80,7	80,6	80,6	75,3	75,3	64,2
PoliPEGMA	2,00					19,0	3,01
TRIS							17,5
PEG-360-MA		14,0			19,0		
PEG-526-MA			14,0	14,0			
HEMA	9,89						10,1
oMTP	1,81						
WL-7		1,21	1,2	1,2	1,2	1,2	1,22
TEGDMA	1,55	1,53	1,0	1,0	1,0	1,0	1,57
TEGDA					1,0	1,0	
BDDA			0,7	0,7			
AIBN	1,04	1,05	1,0			1,0	1,04

(Cont.)

Igarcure 819 0,3 0,3

TRIS = metacrilato de 3- [tris(trimetilsililo)si]propilo

PEG-360-MA = metacrilato de poli(etilenglicol) (MW promedio = 360 Da)

PEG-526-MA = metacrilato de poli(etilenglicol) (MW promedio = 526 Da)

OMTP = 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-metil-6-(2-metilalil)fenol

WL-7 = metacrilato de 2-hidroxi-5-metil-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo

TABLA 8

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	2QQ	2RR	2SS	2TT	2UU	2VV	2WW
PPPD2	2,65	2,49	2,54	1,11	1,02		
PEA	64,1	63,4	63,4	72,4	72,2	60,9	61,0
PoliPEGMA	2,97	3,00	3,02	3,01	3,10	3,09	3,00
TRIS		17,5		9,99		22,5	
SiMA	17,6		17,6		10,0		22,5
HEMA	9,94	9,98	9,96	9,99	10,0	10,1	9,99
Norbloc 7966		2,01	2,00	2,01	2,01	2,01	2,00
WL-7	1,21						
TEGDMA	1,58	1,06	1,04	1,02	1,15		
HDMA						1,50	1,50
BDDA		0,51	0,51	0,51	0,50		
AIBN	1,06					0,99	1,07
Igarcure 819		0,23	0,23	0,21	0,23		

Norbloc 7966 = metacrilato de 3-(2H-benzo[d][1,2,3] triazol-2-il)-4-hidroxifenetilo

HDMA = dimetacrilato de 1,6-hexanodiol

TABLA 9

Ejemplo	% de extraíbles (N≥6)	EWC (35°C) (% en peso)	Índice de refracción (35°C)	Claridad
2A	2,1 ± 0,1	1,0	1,5100	¹ Turbia
2B	4,9 ± 0,3	1,4	1,5290	¹ Turbia
2C	5,1 ± 0,2	1,4	1,5298	¹ Turbia

ES 2 531 339 T3

(Cont.)

2D	2,0 ± 0,1	1,2	1,5302	¹ Turbia
2E	1,5 ± 0,1	0,8	1,5400	¹ Turbia
2F	1,9 ± 0,3	0,9	1,5422	¹ Turbia
2G	1,5 ± 0,1	1,3	1,5413	¹ Turbia
2H	1,5 ± 0,1	1,1	1,5410	¹ Turbia
2I	1,5 ± 0,1	0,8	1,5437	¹ Turbia
2J	1,5 ± 0,1	0,9	1,5442	¹ Turbia
2K	1,3 ± 0,5	1,4	1,5385	¹ Turbia
2L	1,6 ± 0,1	0,8	1,5469	¹ Turbia
2M	1,7 ± 0,1	1,6	1,5470	² Transparente
2N	1,4 ± 0,1	0,7	1,5435	¹ Turbia
2O	1,4 ± 0,1	1,2	1,5384	¹ Turbia
2P	1,2 ± 0,1	1,1	1,5381	¹ Turbia
2Q	1,4 ± 0,1	1,3	1,5440	¹ Turbia
2R	1,6 ± 0,1	1,2	1,5446	² Transparente
2S	2,7 ± 0,3	1,3	1,5414	¹ Turbia
2T	3,7 ± 0,4	1,3	1,5384	¹ Turbia
2U	2,5 ± 0,1	1,5	1,5384	¹ Turbia
2V	1,5 ± 0,1	1,5	1,5419	¹ Turbia
2W	2,1 ± 0,1	---	---	¹ Turbia
2X	1,7 ± 0,1	1,8	1,5412	¹ Turbia
2Y	1,1 ± 0,1	1,8	1,5398	¹ Turbia
2Z	1,3 ± 0,1	---	---	¹ Turbia
2AA	1,7 ± 0,1	1,8	1,5470	¹ Turbia
2BB	1,1 ± 0,1	1,1	1,5442	³ Transparente
2CC	3,2 ± 0,2	---	---	¹ Turbia
2DD	3,1 ± 0,3	---	---	¹ Turbia
2EE	3,7 ± 0,2	---	---	¹ Turbia
2FF	3,7 ± 0,1	1,8	1,5306	¹ Turbia
2GG	3,0 ± 0,1	---	---	¹ Turbia
2HH	3,0 ± 0,2	---	---	¹ Turbia
2II	2,7 ± 0,2	---	---	¹ Turbia
2JJ	3,9 ± 0,3	---	---	¹ Turbia

(Cont.)

2KK	3,7 ± 0,1	1,8	1,5312	¹ Turbia
2LL	3,8 ± 0,1	---	---	¹ Turbia
2MM	3,1 ± 0,1	---	---	¹ Turbia
2NN	3,6 ± 0,1	---	---	¹ Turbia
2OO	2,5 ± 0,1	---	---	¹ Turbia
2PP	3,3 ± 0,1	---	---	³ Transparente
2QQ	3,5 ± 0,1	---	---	³ Transparente
2RR	1,0 ± 0,1	1,9	1,5093	³ Transparente
2SS	1,3 ± 0,1	2,0	1,6060	³ Transparente
2TT	1,5 ± 0,1	2,0	1,5239	³ Transparente
2UU	1,7 ± 0,1	2,2	1,5258	³ Transparente
2VV	4,6 ± 0,1	---	---	³ Transparente
2WW	5,7 ± 0,3	---	---	³ Transparente

¹Contiene PEG-PDMS-PEG-diacrilato (PPPD)

²No contiene PPPD

³Contiene PPPD + monómero siloxano

Ejemplo 3: Estudio de adherencia

5 Muestras de ensayo seleccionadas del Ejemplo 2 se evaluaron para determinar la adherencia usando un procedimiento de ensayo de tensiometría modificada que mide la adherencia de polímero a metal (acero inoxidable). Se consideró que los valores de adherencia mayores de 52 N tenían alta adherencia y no pudieron ser medidos con precisión usando la celda de carga elegida. Se consideró que los valores de adherencia entre 40 - 52 N tenían una adherencia entre moderada y alta. Se consideró que los valores de adherencia entre 30 - 40 N tenían una adherencia aceptable. Se consideró que los valores de adherencia entre 20 - 30 N tenían baja adherencia.

10 Procedimiento de ensayo de adherencia

15 El ensayo de adherencia se llevó a cabo en un medidor mecánico Instron usando un accesorio rutinario para medir la adherencia o adhesión metal-polímero. El accesorio incluye un vástago estacionario circular de acero inoxidable altamente pulido de 8 mm de diámetro que está fijado a la parte fija de la estructura de carga. La sección superior (móvil) de la cruceta de la estructura de carga está fijada a una plataforma metálica circular con un orificio en el centro. La cruceta móvil se hace descender hasta que el vástago inferior aparece a través del orificio en el centro del accesorio superior y el movimiento de la cruceta se detiene cuando el vástago está ligeramente encima de la plataforma metálica. A continuación, la muestra de polímero se coloca en el vástago sobresaliente. Un disco nuevo de 10 mm de diámetro se recorta con prensa de la muestra de polímero y se coloca sobre la parte superior del vástago sobresaliente. Un peso de 20 300 gramos se coloca sobre la muestra, presionando la muestra contra el vástago con una carga uniforme. Un minuto después de la colocación del peso sobre la muestra, el medidor mecánico Instron se activa con una velocidad de separación de 5 mm/min. Los datos se recolectan a una velocidad de 5 puntos/segundo hasta que la muestra se extrae del vástago. Se registran la fuerza máxima y el área bajo la curva (potencia de trabajo).

Resultados

25 Se ensayaron seis muestras de cada material para determinar la adherencia previa a la extracción y se promediaron los resultados. Los valores se proporcionan en la Tabla 10 junto con barras de desviación estándar ± 1. Los valores de adherencia previa a la extracción mostrados en la Tabla 9 son generalmente menos fiables que los valores de adherencia posterior a la extracción debido a los efectos de plastificación del material de inicio sin reaccionar, que es diferente para cada formulación. De esta manera, los resultados mostrados en la Tabla 9 representan los valores de adherencia más

altos que pueden esperarse para una formulación determinada.

TABLA 10

Ejemplo	Carga máxima (N)
¹ 2F	33 ± 4
¹ 2K	32 ± 3
¹ 2FF	31 ± 2
¹ 2GG	27 ± 1
¹ 2HH	26 ± 1
² 2PP	40 ± 1
² 2QQ	30 ± 3
² 2RR	40 ± 2
² 2SS	29 ± 3
² 2TT	31 ± 2
² 2UU	33 ± 3
³ 2VV	> 52
³ 2WW	> 52

¹Contiene PPPD, turbio

²Contiene PPPD + monómero siloxano, transparente

Ejemplo 4: Ensayo de tensión

- 5 Las propiedades de tensión de las muestras de ensayo extraídas 2K - 2UU se midieron usando un tensiómetro Instron y los resultados se muestran en la Tabla 11.

TABLA 11

Ejemplo (N≥3)	Tensión en rotura (MPa)	Deformación en rotura (%)	Módulo de Young (MPa)	Módulo secante al 25% (MPa)	Módulo secante al 100% (MPa)
2K	3,6 ± 0,5	137 ± 9	9,2 ± 0,4	2,86 ± 0,05	2,02 ± 0,02
2M	8,9 ± 0,5	125 ± 5	58 ± 6	15,1 ± 0,8	7,1 ± 0,1
2R	5,4 ± 0,5	144 ± 7	23 ± 1	5,5 ± 0,2	3,08 ± 0,06
2X	2,8 ± 0,7	134 ± 13	18 ± 1	1,69 ± 0,02	1,55 ± 0,06
2Y	3,5 ± 0,6	127 ± 8	17,4 ± 0,3	1,90 ± 0,03	2,00 ± 0,01
2Z	3,4 ± 0,4	144 ± 5	17,2 ± 0,4	1,65 ± 0,03	1,55 ± 0,04
2AA	5,6 ± 0,8	155 ± 7	23,3 ± 0,5	3,25 ± 0,06	2,30 ± 0,05
2BB	6,9 ± 0,6	162 ± 7	25,9 ± 0,7	3,7 ± 0,1	2,52 ± 0,07
2EE	2,8 ± 0,3	147 ± 3	19,4 ± 0,6	1,55 ± 0,06	1,27 ± 0,09

(Cont.)

2FF	4,1 ± 0,5	163 ± 8	21 ± 3	2,4 ± 0,1	1,68 ± 0,07
2GG	3,4 ± 0,5	159 ± 13	22,6 ± 0,7	2,07 ± 0,06	1,48 ± 0,06
2HH	3,3 ± 0,3	162 ± 8	19 ± 3	1,70 ± 0,03	1,20 ± 0,02
2II	4,3 ± 0,3	180 ± 3	19 ± 2	1,6 ± 0,1	1,30 ± 0,08
2KK	1,2 ± 0,1	84 ± 4	19,0 ± 0,6	1,1 ± 0,2	---
2PP	2,1 ± 0,2	119 ± 5	20 ± 1	1,46 ± 0,06	1,43 ± 0,06
2QQ	2,1 ± 0,3	120 ± 5	18 ± 1	1,29 ± 0,05	1,4 ± 0,1
2RR	2,5 ± 0,1	112 ± 4	17,7 ± 0,6	1,83 ± 0,05	2,00 ± 0,07
2SS	2,1 ± 0,3	105 ± 8	16,8 ± 0,7	1,65 ± 0,05	1,87 ± 0,02
2TT	2,2 ± 0,1	135 ± 1	18,9 ± 0,8	1,69 ± 0,06	1,28 ± 0,06
2UU	2,1 ± 0,1	130 ± 2	17,8 ± 0,9	1,5 ± 0,1	1,30 ± 0,07

Ejemplo 5: Mediciones de dispersión superficial

5 La dispersión de luz de las superficies de lentes intraoculares es un fenómeno muy conocido que puede ser detectado por los oftalmólogos en ojos implantados con la ayuda de un microscopio con lámpara de hendidura. La fotografía de Scheimpflug es un procedimiento usado normalmente para cuantificar la cantidad de luz dispersada. En breve, las lentes intraoculares se montan en un modelo ocular oscuro hecho a medida, lleno de aire (estado seco) o agua desionizada (condiciones húmedas e hidratadas) a temperatura ambiente. Se usa un sistema de análisis del segmento anterior Nidek EAS-1000 para capturar imágenes Scheimpflug en sección transversal de las lentes intraoculares con los siguientes ajustes: flash de 200W, longitud de ranura de 10 mm, anchura de ranura fija de 0,08 mm, posición fija de ángulo de cámara a 45° con respecto a la trayectoria del haz de luz. La densitometría de dispersión superficial se mide en unidades CCT (cinta compatible de computadora) que oscilan entre 0 y 255, de manera que los números más altos corresponden a una mayor intensidad de dispersión, y los números más bajos corresponden a una menor intensidad de dispersión. Los valores de densidad máxima se miden para ambas superficies anterior y posterior de la lente intraocular a lo largo del eje de una línea central prefijada, los cuales se promedian a continuación para obtener un valor CCT general por lente intraocular.

10 Etapas de captura de imágenes: 1) Las muestras envejecidas se extraen del horno y se enfrían a temperatura ambiente. 2) Las muestras se secan al aire durante dos días bajo campana biológica, o bajo vacío durante la noche. 3) Se capturan imágenes Scheimpflug en estado seco (solo aire) a temperatura ambiente. 4) Se capturan imágenes Scheimpflug en estado húmedo (< 5 minutos de exposición a BSS) a temperatura ambiente. 5) Las muestras se incuban en tubos micrófugos de 1,5 ml llenos de 1,0 ml de BSS durante la noche (24 horas) a temperatura ambiente. 6) Al día siguiente se capturan imágenes Scheimpflug en estado hidratado (1 día de exposición a BSS) a temperatura ambiente.

25 Mediciones de densitometría: 1) Se selecciona el punto de referencia (0,0) para posicionar las mediciones de densitometría a lo largo de la línea central prefijada en o cerca de (justo sobre) la superficie anterior de la lente intraocular. 2) Se selecciona el primer punto máximo de medición de densidad (1X) en la superficie anterior de la lente intraocular. 3) Se selecciona el segundo punto máximo de medición de densidad (2X) en la superficie posterior de la lente intraocular. 4) Las mediciones anterior y posterior adicionales se recogen a la izquierda y derecha de la línea central original dentro de la zona óptica de 3 mm (N = 6 mediciones en total). 5) Los valores máximos de densidad anterior y posterior (CCT) se promedian para la medición CCT global por cada lente intraocular.

30 Los valores CCT objetivo para las muestras de lentes que han sido envejecidas en 10 años corresponden a 30 o menos. En este estudio, las lentes intraoculares de 21 dioptrías de una sola pieza se fabricaron a partir de las formulaciones 2RR, 2SS, 2TT y 2UU. Las lentes intraoculares primero se envejecieron bajo condiciones de aceleramiento en solución salina (BSS) a 90°C. Las lentes se enjuagaron con agua desionizada para eliminar las sales y, a continuación, se secaron. Las mediciones de dispersión superficial se llevaron a cabo sobre muestras previamente equilibradas en solución salina BSS a temperatura ambiente durante 20 horas. Tal como se indica en la Tabla 12, las muestras envejecidas durante 1 y 3 años mostraron recuentos bajos de dispersión superficial, entre 0- 30 CCT.

TABLA 12

Ejemplo (N=3)	CCT		
	T = 1 año (hidratado)	T = 3 años (hidratado)	T = 10 años (hidratado)
2RR	18 ± 15	25 ± 14	83 ± 23
2SS	40 ± 16	---	108 ± 31
2TT	6 ± 3	8 ± 4	21 ± 7
2UU	---	10 ± 3	39 ± 14

Ejemplo 6: Evaluación de suministro de lentes

5 Se administraron lentes de 40 dioptrías de las formulaciones 2TT y 2UU a través de cartuchos Monarch III D usando instrumentos manuales H4 y solución viscoelástica Viscoat. La administración de lentes se llevó a cabo a 18°C y 23°C. Las evaluaciones posteriores a la administración incluyeron niveles de tensión extrema del cartucho tal como se muestra en la Tabla 13. En general, los valores de nivel de tensión de 4 o 5 significan típicamente un cierto nivel de daño en el cartucho, mientras que los valores entre 0 - 2 significan poco o ningún daño. Tal como se indica en la Tabla 13, los valores de nivel de tensión eran bajos en todos los casos y no se observó ningún daño en el cartucho a 18 o 23°C.

10 Además, los valores de tensión de boquilla eran menores que los indicados para las lentes Acrysof (SN6OWF) de 27,0 dioptrías usando cartuchos y condiciones similares. Las evaluaciones posteriores a la administración incluían también mediciones de fuerza de administración, donde los valores por debajo de 15 N se consideran aceptables. Tal como se muestra en la Tabla 14, los valores de fuerza de administración a 18°C eran todos ellos mucho menores de 15 N. En general, todas las lentes se desplegaron rápidamente, dentro un período de 2 segundos de la administración a 18 y 23°C.

15 Además, los hápticos no se adhirieron a la región óptica después de la administración.

TABLA 13

Formulación (N=3)	Temp (°C)	Tiempo de permanencia (Minutos)	Nivel de tensión de boquilla (0-5)
2TT	23	0	2
2TT	18	0	2
2UU	23	0	2
2UU	18	0	1

TABLA 14

Formulación (N=3)	Temp (°C)	Carga máxima (N)
2TT	18	5,4 ± 0,1
2UU	18	6,1 ± 0,3

Ejemplo 7: Dispersión de luz superficial de materiales que contienen varios siloxanos, reductores de adherencia de silicona, monómeros hidrófilos y monómeros aromáticos.

TABLA 15

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	7A	7B	7C	7D	7E	7F	7G
PPP1				1,00			
PPPD2	1,00	1,00			2,50	1,17	1,17
MFS-M15			1,00				
PEA	72,5	72,5	72,5	72,5	81,5	77,9	
POEA							72,7
PoliiPEGMA	3,00	3,00	3,00	3,00	2,50	3,04	3,00
TRIS	10,0		10,0	10,0		10,0	10,0
DMPSM-MA		10,0					
HEMA		10,0	10,0	10,0	10,0		
HEA	10,0						
Norbloc		2,00	2,00	2,00	2,00		
7966							
oMTP	1,80					1,79	1,80
TEGDMA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,50		1,00
BDDA	0,50	0,50	0,50	0,50			0,50
PPG900-DA						6,10	
Irgacure 819 V-65	0,25	0,25	0,20	0,20	0,20	0,25	0,25
Dispersión superficial (CCT a T=10 años, hidratado)	¹ Turb.	40±13	70±12	40±6	² Turb.	159±34	29±8

V-65 = 2,2'-azobis (2,4-dimetil valeronitrilo)

HEA = 2-hidroxietil acrilamida

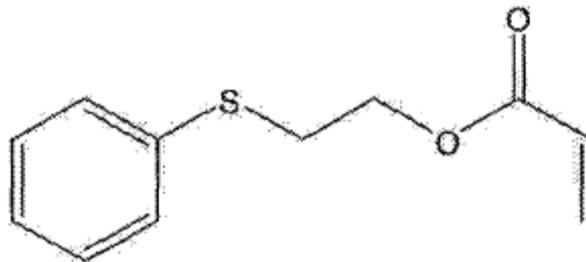
DMPSM-MA = metacrilato de (dimetil(fenil)silil)metilo

MFS-M15 = politrifluoropropilmetilsiloxano simétrico terminado en monometacriloxipropilo, 45-55 cSt

PPG900-DA = diacrilato de poli(propilenglicol), M_n = 900

¹Fase de material separada predominantemente en la región háptica y los bordes de la lente

²El material mostró excesiva turbidez en volumen

Ejemplo 8: Síntesis de acrilato de 2-(feniltio)etilo (PTEA).

10 A un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 500 ml, equipado con agitador mecánico se cargaron sulfuro de 2-hidroxietilfenilo (33,0 g, 0,21 mol), trietilamina anhidra (45 ml, 0,32 mol) y tetrahidrofurano anhidro (160 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -30°C bajo una capa de nitrógeno durante 15 minutos. Se agregó cloruro de aciloilo (22 ml, 0,27 mol) a la solución fría agitada vigorosamente, a través de un embudo de adición durante más de 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en el baño frío de acetona durante un período adicional de cuatro horas, seguido de enfriamiento con la adición de 2M de HCl (200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (150 ml x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con agua desionizada (200 ml x 3), bicarbonato de sodio acuoso (200 ml x 2), y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la eliminación de disolventes bajo presión reducida proporcionó el producto en bruto en forma de un aceite de color marrón claro, que se purificó en gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (50/1, v/v) como eluyente para proporcionar el producto final como un aceite incoloro (27,4 g, 0,13 mol, rendimiento: 62%). H¹ RMN (CDCl₃): δ 7,44 (2H), 7,33 (2H), 7,24 (1H), 6,41 (1H), 6,12 (1H), 5,85 (1H), 4,35 (2H), 3,21 (2H).

Ejemplo 9: Materiales de lente con índice de refracción más alto

20 Se prepararon formulaciones con valores más altos de índice de refracción usando acrilato de 2-(feniltio)etilo (PTEA) tal como se muestra en la Tabla 16. Los datos mecánicos, el contenido de agua en equilibrio, el % de extraíbles y los valores R.I. correspondientes se muestran en la Tabla 17.

TABLA 16

Componente	Ejemplo		
	% (p/p)		
	2TT	9A	9B
PPD2	1,11	1,01	1,00
PEA	72,4	42,69	22,74
PTEA		30,00	49,97
PoliPEGMA	3,01	3,00	3,00
TRIS	9,99	10,00	9,98
HEMA	9,99	10,00	10,00
Norbloc 7966	2,01		
oMTP		1,80	1,80
TEGDMA	1,02	1,00	1,02
BDDA	0,51	0,50	0,49
Irgacure 819	0,21	0,22	0,22

PTEA = acrilato de 2-(feniltio)etilo

TABLA 17

Ejemplo (N≥3)	% de extractos	EWC (°C)	(35 T.I. (35°C))	Deformación en rotura (%)	Módulo de Young (MPa)
2TT	1,5 ± 0,1	2,0	1,524	135 ± 1	18,9 ± 0,8
9A	2,4 ± 0,1	1,2	1,531	193 ± 11	11,8 ± 1,1
9B	2,9 ± 0,2	1,4	1,537	190 ± 8	12,2 ± 0,4

5 **Ejemplo 10: Materiales para lente con compuestos de polietilenglicol lineal, con alto peso molecular.**

TABLA 18

Componente	Ejemplo						
	(% p/p)						
	10A	10B	10C	10D	10E	10F	10G
PPPD2	2,5	2,4	2,5	2,5	2,1	2,5	2,0
PEA	76,4	70,4	73,0	75,6	66,8	68,6	66,1
TRIS					10,0	10,0	10,0
PEG700DA							3,9
PEG1000DMA		10,2	7,5	4,9			
PEG2000DMA	3,0						3,0
PEG4000DA					3,0	2,5	
HEMA	15,0	15,0	15,1	15,0	15,0	14,0	13,0
BDDA	1,1				1,0	0,92	
Norbloc 7966	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Irgacure 819	0,25	0,24	0,24	0,23	0,24	0,22	0,24

PEG700DA = diacrilato de poli(etilenglicol) (M_n = 700)

PEG1000DMA = dimetacrilato de poli(etilenglicol) (M_n = 1.000)

PEG2000DMA = dimetacrilato de poli(etilenglicol) (M_n = 2.000)

PEG4000DA = diacrilato poli(etilenglicol) (M_n = 4.000)

Irgacure 819 = fenilfosforilbis(mesitilmetanona)

Ejemplo 11: Materiales de lente con TRIS2

TABLA 19

Componente	Ejemplo			
	% (p/p)			
	11A	11B	11C	11D
PPPD2	1,13	1,01	1,01	1,00
PEA	72,4	72,5	72,5	75,0
PoliPEGMA	3,14	3,02	3,02	2,50
TRIS2	9,94	9,97	9,97	8,66
HEMA	10,4	10,5	10,5	10,0
oMTP	1,81	1,80	1,80	1,80
BB	0,043	0,040	0,040	0,040
EGDMA	0,57			0,50
TEGDMA		0,71	0,71	
BDDA	0,52	0,50	50	0,50
AIBN			1,0	
Irgacure 819	0,22	0,21		0,20

TRIS2 = metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]metilo
 BB = N-(4-hidroxi-3-(o-tolilidaceniil)fenetil)metacrilamida
 EGDMA = dimetacrilato de etilenglicol

TABLA 20

	Tensión en rotura (MPa)	Deformación en rotura (%)	Módulo de Young (MPa)	Módulo secante al 25% (MPa)	Módulo secante al 100% (MPa)
11A	3,06 ± 0,08	189 ± 1	10,9 ± 0,1	2,23 ± 0,05	1,14 ± 0,02

TABLA 21

Ejemplo	Carga máxima (N)
11A	31 ± 4

TABLA 22

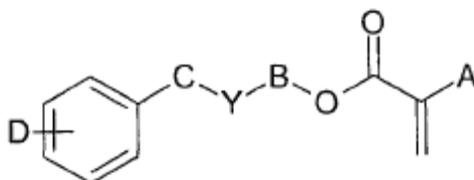
Ejemplo	% extraíbles (N≥6)
11A	3,4 ± 0,1
11B	2,9 ± 0,1

REIVINDICACIONES

1. Un material copolimérico para dispositivo oftálmico formado polimerizando una mezcla que comprende

a) 50% (p/p) o más de un monómero hidrófobo acrílico arilo de fórmula

5



en la que:

10

A es H;

B es $(CH_2)_m$, $S(CH_2)_u$, $O(CH_2)_v$, o $[O(CH_2)_2]_n$;

u es 1 - 4;

v es 1 - 4;

C es $(CH_2)_w$;

15

m es 1 - 6;

n es 1 - 10;

Y es nada, O, S o NR, a condición de que si Y es O, S o NR, entonces B es $(CH_2)_m$,

R es H, CH_3 , C_nH_{2n+1} ($n = 1-10$), iso- OC_3H_7 , C_6H_5 o $CH_2C_6H_5$;

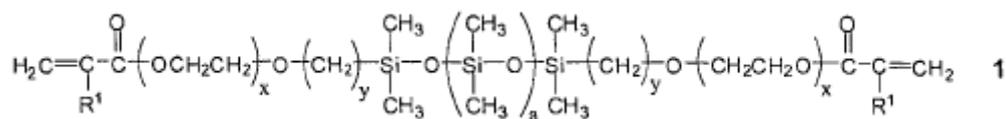
w es 0 - 6, a condición de que $m + w \leq 8$; y

20

D es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , C_6H_5 , $CH_2C_6H_5$, Br, F, Cl o I;

b) 0,3 -10% (p/p) de un copolímero en bloque ABA poli(etilenglicol) - polidimetilsiloxano-poli(etilenglicol) terminado con acriloxi de fórmula 1:

25



en la que

R^1 es H o CH_3 ;

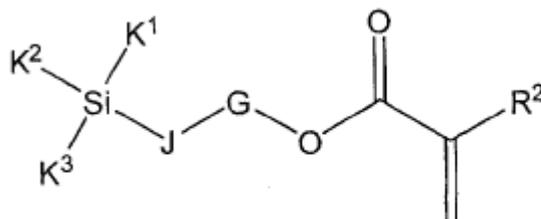
x es 1 - 20;

y es 3 -8: y

30

a es 1 - 25;

c) 5 - 30% (p/p) de un monómero siloxano de fórmula 2:



5

2

en la que

R² es H o CH₃;

10

G es nada, O(CH₂)_z u OCH₂CH(OH)CH₂;

z es 1 - 3;

J es (CH₂)_z; y

K¹, K² y K³ independientemente son CH₃, C₆H₅ u OSi(CH₃)₃;

15

d) 2 - 20% (p/p) de un monómero hidrófilo seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxialquil (C₂-C₄)metacrilatos, metacrilato de glicerol y N-vinilpirrolidona;

e) un monómero reticulante; y

f) un absorbente reactivo de UV.

2. Material copolimérico para dispositivo oftálmico según la reivindicación 1, en el que el material copolimérico para dispositivo tiene un contenido de agua en equilibrio a 35°C de menos del 4%.

20

3. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que el monómero hidrófobo acrílico arilo es seleccionado de entre el grupo que consiste en: acrilato de bencilo; acrilato de 2-feniletilo; acrilato de 2-fenoxietilo; acrilato de 4-fenilbutilo; acrilato de 5-fenilpentilo; acrilato de 2-benciloxietilo; acrilato de 3-bencibxipropilo; acrilato de 3-fenilpropilo; acrilato de 3-fenoxipropilo; acrilato de 2-(feniltio)propilo y acrilato de 2-(feniltio)etilo.

25

4. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 3, en el que el monómero hidrófobo acrílico arilo es seleccionado de entre el grupo que consiste en: acrilato de 2-feniletilo; acrilato de 2-fenoxietilo; acrilato de bencilo y acrilato de 2-(feniltio)etilo.

5. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende al menos el 60% (p/p) preferentemente al menos el 70% (p/p) del monómero hidrófobo acrílico arilo.

30

6. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende el 0,5-5% (p/p), preferentemente el 0,8-2,5% (p/p) de un copolímero en bloque ABA poli(etilenglicol)-polidimetilsiloxano-poli(etilenglicol) terminado con acriloxi de fórmula 1.

7. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que para el copolímero en bloque ABA poli(etilenglicol)-polidimetilsiloxano-poli(etilenglicol) terminado con acriloxi de fórmula 1, x es 2 - 15; y es 3; y a es 2 - 20, preferentemente x es 5 - 10; y es 3; y a es 5 - 15.

35

8. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que para el monómero siloxano de fórmula 2, R² es CH₃, G es nada u OCH₂CH(OH)CH₂, J es (CH₂)₃ y K¹, K² y K³ son independientemente CH₃, C₆H₅ u OSi(CH₃)₃.

9. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 8, en el que el monómero siloxano de fórmula 2 es seleccionado de entre el grupo que consiste en:

metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]-propilo;

40

3-(metacriloxi-2-hidroxipropoxi)propilmetilbis(trimetoxi)silano;

metacriloxipropilpentametildisiloxano:

3-metacriloxipropilbis(trimetilsiloxi)metilsilano;

metacriloximetiltris(trimetilsiloxi)silano;

(metacriloximetil)fenil-dimetilsilano; y

(metacriloximetil)bis(trimetilsiloxi)metilsilano.

- 5 10. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende el 5 - 25% (p/p), preferentemente el 5 - 15% (p/p) del monómero siloxano de fórmula 2.
11. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que el monómero hidrófilo es un hidroxi(alquil C₂-C₄)metacrilato y la mezcla comprende el 5 - 15% (p/p) del monómero hidrófilo, preferentemente el monómero hidrófilo es metacrilato de 2-hidroxietilo y la mezcla comprende el 8 -13% (p/p) del monómero hidrófilo.
- 10 12. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende el 0,5 - 10% (p/p) del agente reticulante.
13. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 12, en el que la mezcla comprende el 1 - 3% (p/p) del agente reticulante y el agente reticulante es seleccionado de entre el grupo que consiste en: dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol; metacrilato de alilo; dimetacrilato de 1,3-propanodiol; dimetacrilato de 2,3-propanodiol;
- 15 dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; dimetacrilato de 1,4-butanodiol; dimetacrilato de trietilenglicol; y sus acrilatos correspondientes, preferentemente de entre el grupo que consiste en dimetacrilato de 1,4-butanodiol y dimetacrilato de trietilenglicol.
14. Material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende además un compuesto absorbente de luz azul reactivo.
- 20 15. Una lente intraocular que comprende el material copolimérico para dispositivo según la reivindicación 1.