

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 551**

51 Int. Cl.:

C08F 8/30 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2011 E 11701450 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2523982**

54 Título: **Métodos para la preparación de polímeros biocompatibles, los polímeros y sus usos**

30 Prioridad:

14.01.2010 US 282287 P

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

20.08.2015

73 Titular/es:

**CIS PHARMA AG (100.0%)
Hauptstrasse 159
4416 Bubendorf, CH**

72 Inventor/es:

**SCHAEFER, ROLF y
HITZ, HANS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 543 551 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

Métodos para la preparación de polímeros biocompatibles, los polímeros y sus usos

5 Campo de la invención

La divulgación se refiere a un método para la preparación de nuevos polímeros biocompatibles que comprenden L-lisina unida en épsilon, a estos polímeros así como a sus usos, en particular para la fabricación de lentes de contacto e intraoculares.

10

Antecedentes de la invención

Los polímeros sintéticos se usan de forma generalizada en aplicaciones biomédicas y en otros artículos que entran en contacto con la piel humana o los tejidos, incluyendo la ropa. Los polímeros usados habitualmente en aplicaciones biomédicas incluyen compuestos acrílicos, poliuretanos, siliconas y diversos compuestos hidrófilos. En el ámbito de las lentes ópticas, que incluyen lentes intraoculares y de contacto, los polímeros usados habitualmente son metacrilato de polimetilo, metacrilato de polifeniletilo, acetato butirato de celulosa, copolímeros de silicona-metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo con compuestos hidrófilos, así como hidrogeles tales como los basados en metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de dihidroxipropilo. Los hidrogeles que contienen silicona se han preparado mediante la copolimerización de monómeros de silicona tales como metacriloxi propil tris(tri-metilsiloxi)silano (TRIS) y/o macrómeros de siloxano, y monómeros hidrófilos tales como N,N-dimetilacrilamida, N-vinilpirrolidona, N-carboxivinil éster, etc. Lo habitual para estos materiales es que proporcionen superficies que son muy diferentes de las superficies biológicas conocidas y por tanto presentan diversos grados de incompatibilidad con los tejidos o incompatibilidad biológica. La incorporación de aminoácidos a los polímeros destinados a su contacto con superficies biológicas puede mejorar su biocompatibilidad. Bawa ha descrito polímeros que incluyen aminoácidos en la patente de Estados Unidos N° 4.668.506. No obstante, debido a que los aminoácidos contenidos en los polímeros de Bawa carecen de grupos alfa-aminocarboxi libres, no mejoran significativamente la biocompatibilidad de los polímeros. Hitz y col., han descrito en la publicación internacional WO 2006/126095 polímeros que resultan de la copolimerización de aminoácidos acrílicos de cadena lateral activa y monómeros acrílicos convencionales. Estos polímeros que contienen aminoácidos con grupos alfa-aminocarboxi libres demostraron tener una biocompatibilidad drásticamente mejorada cuando se comparan con los polímeros de la técnica anterior. Debido a que los restos aminoácidos incorporados a los polímeros no están unidos mediante enlaces peptídicos, los polímeros son resistentes a la degradación biológica por las proteasas tisulares y pueden dar lugar a menores respuestas hematológicas. Por otra parte, la presencia de restos aminoácidos en los polímeros incrementa su hidrofiliidad. Dependiendo de la naturaleza del polímero, esto se puede traducir en una captación de agua, una permeabilidad al oxígeno y una humectación superficial mejores.

La presente invención se refiere a un nuevo método para la preparación de polímeros de carácter relacionado. El método es mucho más simple y económicamente más viable que los métodos descritos en la publicación WO 2006/126095. Por otra parte, los procedimientos de fabricación existentes para lentes duras así como para lentes de hidrogel se pueden adaptar con un esfuerzo y un coste mínimos para la producción de productos que contienen los nuevos polímeros biocompatibles. Químicamente, los polímeros de la presente invención están relacionados pero no son idénticos a los polímeros más próximos de la técnica anterior. Los polímeros desvelados en este documento contienen monómeros de succinil-épsilon-lisinilamida unida en 2,3 (sustituídos o no sustituidos), mientras que los polímeros más próximos de la técnica anterior incluyen monómeros de propionil-épsilon-lisinilamida 2-metilados o no sustituidos unida en 1,2. A nivel funcional, los nuevos polímeros contienen cargas negativas adicionales a pH neutro, cargas que pueden desempeñar una función biológica importante en la reducción de las interacciones con proteínas y otras moléculas cargadas negativamente presentes sobre la superficie biológica con las que los polímeros entran en contacto.

50

Sumario de la invención

La presente divulgación se refiere a un método de preparación de un polímero biocompatible que comprende L-lisina unida en épsilon que tiene una función alfa-aminocarboxi libre. La invención proporciona un método de preparación de lentes de contacto o intraocular biocompatibles que comprende las etapas de:

55

- (a) preparación de una mezcla de polimerización que comprende al menos dos monómeros, de los cuales el primer monómero es un anhídrido del ácido maleico 2-metilado, 2,3-dimetilado o sin metilar, o un anhídrido del ácido ftálico vinílico o acrílico sustituido o no sustituido y el segundo monómero o monómeros adicionales que es un monómero diferente que tiene al menos un grupo etilénicamente insaturado, la mezcla de polimerización que opcionalmente incluye además un iniciador de radicales libres y/o un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados;
- (b) transferencia de la mezcla de polimerización a un molde para lentes o a un molde para la producción de una varilla y que induce su polimerización en el mismo;

60

(c) tras completar la reacción de polimerización, la retirada de la lente del molde para lentes; o la retirada de la varilla del molde para producir una varilla, el corte del molde en secciones del espesor apropiado y la molienda de una sección en una lente; y

(d) exposición de la lente a L-lisina en condiciones básicas para la amidación de prácticamente todos los grupos anhídrido succinílicos presentes en la lente.

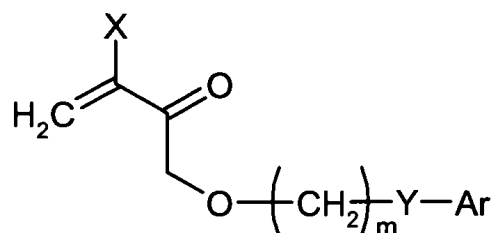
En realizaciones específicas del método anterior, el anhídrido del ácido maleico, el anhídrido del ácido 2-metilmaleico, el anhídrido del ácido 2,3-dimetilmaleico o el anhídrido del ácido ftálico vinílico o acrílico sustituido o no sustituido está presente en la mezcla de polimerización en una cantidad de entre el 0,01 y el 0,25 % en peso.

El segundo monómero o monómeros adicionales puede(n) ser un monómero hidrófilo tal como un hidroxialquil éster o amida, N-sustituido o no sustituido, de un ácido carboxílico α,β -insaturado, una N-vinil lactama o un ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.

El segundo monómero o monómeros adicionales también puede(n) ser un monómero hidrófobo tal como un acrilato o metacrilato de alquilo, cicloalquilo o arilo, un itaconato mono- o disustituido, un estireno o derivado de estireno, un acrilonitrilo, un éster vinílico, un éter vinílico, un éster alílico, o acrilato o metacrilato que contiene flúor o silicio.

El segundo monómero y monómeros adicionales también puede(n) comprender combinaciones de monómeros capaces de formar un hidrogel, seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo, vinilpirrolidona y metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona y metacrilato de metilo, metacrilato de glicerilato y metacrilato de metilo, metacrilato de glicerilo y metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y metacrilatos de hidroxialquilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y acrilatos con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida e hidroxacetato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida e hidroxipropionato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida e hidroxibutirato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N-vinil lactamas, en concreto N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y metacrilatos y acrilatos de N,N-dialquilamino etilo con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y éteres de hidroxialquil vinilo con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y 1-viniloxi 2-hidroxietileno, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y 1-viniloxi 5-hidroxio 3-oxapentano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y 1-viniloxi 8-hidroxio 3,6-dioxaoctano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y 1-viniloxi 14-hidroxio 3,6,9,12-tetraoxatetradecano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N-vinil morfolina; metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N,N-dialquilacrilamida con los grupos alquilo que tienen de 0 a 3 átomos de carbono (N-isopropil-acrilamida), metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y alquilvinil cetona con el grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N-vinil succinimida o N-vinil glutarimida, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida o N-vinil imidazol, y metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N-vinil 3-morfolina.

En realizaciones específicas, el segundo monómero o monómeros adicionales puede(n) ser un compuesto de la fórmula



en la que: X es H o CH₃; m es 0-10; Y no es nada, O, S, NR en la que R es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n = 1-10) iso-OC₃H₇, C₆H₅, o CH₂C₆H₅; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, OCH₃, C₆H₁₁, Cl, Br, C₆H₅ o CH₂C₆H₅. En realizaciones más específicas, el segundo monómero o monómeros adicionales puede(n) estar seleccionado(s) del grupo constituido por acrilato de 2-etilfenoxi metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, acrilato de fenilo, metacrilato de fenilo, acrilato de bencilo, metacrilato de bencilo, acrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 2-feniletilo, acrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, acrilato de 3-propilfenoxi, metacrilato de 3-propilfenoxi, acrilato de 4-butilfenoxi, metacrilato de 4-butilfenoxi, acrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 4-fenilbutilo, acrilato de 4-metilfenilo, metacrilato de 4-metilfenilo, acrilato de 4-metilbencilo, metacrilato de 4-metilbencilo, acrilato de 2-2-metilfeniletilo, metacrilato de 2-2-metilfeniletilo, acrilato de 2-3-metilfeniletilo, metacrilato de 2-3-metilfeniletilo, acrilato de 2-4-metilfeniletilo, metacrilato de 2-4-metilfeniletilo, acrilato de 2-(4-propilfenil) etilo, metacrilato de 2-(4-propilfenil) etilo, acrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, acrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, metacrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, acrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, acrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(2-

5 clorofenil)etilo, acrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, acrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo, y metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo. En las últimas realizaciones específicas del método de la invención, la mezcla de polimerización además puede incluir un monómero hidrófilo. El monómero hidrófilo puede ser metacrilato de hidroxietilo u otro monómero hidrófilo tal como hidroxialquil éster o amida, N-sustituido o no sustituido, de un ácido carboxílico α,β -insaturado, una N-vinil lactama o un ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.

10 En otras realizaciones específicas del método, el segundo monómero puede ser un monómero que contiene silicio que comprende un grupo etilénicamente insaturado, un macrómero siloxi o un ciclosiloxano. Para preparar hidrogeles de silicio, la mezcla de polimerización puede incluir un monómero adicional que sea un monómero hidrófilo. El monómero hidrófilo puede ser metacrilato de hidroxietilo u otro monómero hidrófilo tal como hidroxialquil éster o amida, N-sustituido o no sustituido, de un ácido carboxílico α,β -insaturado, una N-vinil lactama o un ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico. En realizaciones más específicas, el monómero que contiene silicio puede ser tris(trimetilsiloxi) metacriloxi propilsilano (TRIS), carbamato de tris(trimetilsiloxi) propilvinilo, poli[dimetilsiloxil]di[sililbutanol]bis[vinilcarbamato], metacrilato de metildi(trimetilsiloxi) sililpropilglicerol, metacrilato de metildi(trimetilsiloxi)sililpropilgliceroletilo, o acrilato de heptametiltrisiloxanil etilo.

20 En realizaciones particulares del método, la mezcla de polimerización puede incluir un fotosensibilizador, un compuesto de absorción de la luz ultravioleta y/o un compuesto de absorción de la luz azul.

25 La divulgación además proporciona un polímero biocompatible que comprende succinil-, 2-metilsuccinil- o 2,3-dimetilsuccinil-épsilon-L-lisinilamida unida en 2,3 preparada mediante el método descrito anteriormente. En realizaciones más específicas, el monómero de succinil-, 2-metilsuccinil- o 2,3-dimetilsuccinil-épsilon-L-lisilamida está presente en el polímero en una cantidad que oscila entre el 0,02 % y el 0,50 % aproximadamente. El polímero biocompatible además puede comprender un compuesto de absorción de la luz ultravioleta o un compuesto de absorción de la luz azul.

30 Se desvela también un polímero biocompatible que comprende al menos dos monómeros diferentes, de los cuales uno es succinil-, 2-metilsuccinil- o 2,3-dimetilsuccinil-épsilon-L-lisinamida. En realizaciones más específicas, el monómero de succinil-, 2-metilsuccinil- o 2,3-dimetilsuccinil-épsilon-L-lisinamida está presente en el polímero en una cantidad que oscila de 0,02 % a 0,50 % aproximadamente. El polímero biocompatible puede comprender, además, un compuesto absorbedor de luz ultravioleta y/o un compuesto absorbedor de luz azul.

35 La invención también engloba lentes de contacto y lentes intraoculares fabricadas de acuerdo con los métodos de la invención.

40 La invención también engloba lentes de contacto o lentes intraoculares fabricadas a partir de un polímero biocompatible que comprende succinil-, 2-metilsuccinil- o 2,3-dimetilsuccinil-épsilon-L-lisinilamida unida en 2,3 en una cantidad de entre el 0,02 y el 0,50 % en peso aproximadamente. En una realización, la parte óptica y/o háptica está fabricada de un polímero biocompatible que comprende succinil-, 2-metilsuccinil- o 2,3-dimetilsuccinil-épsilon-L-lisinilamida unida en 2,3 en una cantidad de entre el 0,02 y el 0,50 % en peso aproximadamente.

45 Descripción detallada de la invención

Los polímeros biocompatibles desvelados en este documento se pueden usar para fabricar lentes intraoculares o lentes de contacto biocompatibles. Los polímeros biocompatibles se producen en un proceso secuencial. En primer lugar, los polímeros se forman mediante copolimerización de uno o más monómeros polimerizables, monómeros que se caracterizan por tener al menos un grupo etilénicamente insaturado, y anhídrido del ácido maleico. En lugar del anhídrido del ácido maleico, se puede usar anhídrido del ácido 2-metilmaleico o anhídrido del ácido 2,3-dimetilmaleico. Las mezclas de polimerización normalmente incluyen monómeros vinílicos o acrílicos, anhídrido del ácido maleico y, opcionalmente, un iniciador de radicales libres y un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos polimerizables etilénicamente insaturados. El anhídrido del ácido maleico (o del anhídrido del ácido 2-metilmaleico o anhídrido del ácido 2,3-dimetilmaleico) normalmente está presente en la mezcla de polimerización en una cantidad que oscila entre el 0,01 y el 0,25 % aproximadamente. Las mezclas de polimerización también pueden incluir un fotosensibilizador, un compuesto de absorción de la luz ultravioleta y un compuesto de absorción de la luz azul. Cabe señalar que en lugar de utilizar un iniciador de radicales libres, la polimerización se puede inducir mediante irradiación. El anhídrido del ácido maleico, el anhídrido del ácido 2-metilmaleico o el anhídrido del ácido 2,3-dimetilmaleico están disponibles en Fluka Chemie AG, Buchs, Suiza.

Cabe señalar que los monómeros útiles no solo comprenden compuestos que contienen un grupo etilénicamente insaturado, sino que también engloban compuestos que tienen una estructura de anillo a la que se puede inducir su apertura. Dichos compuesto se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 6.066.172.

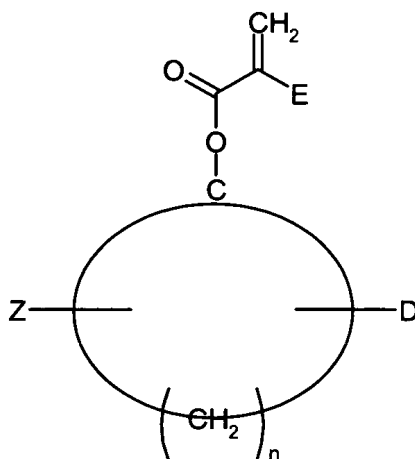
65

Cuando se producen lentes de contacto de uso diario o de uso prolongado (durante la noche), la polimerización se puede inducir directamente en moldes adecuados. Para la producción de lentes intraoculares o lentes de contacto en general, se pueden producir varillas de polímeros que posteriormente se cortan para obtener gránulos, a partir de los cuales se muelen lentes de gránulos mediante técnicas muy conocidas en la materia.

Los monómeros que se pueden usar para la fabricación de los polímeros de la divulgación pueden tener un carácter hidrófobo o hidrófilo. Dependiendo del carácter del monómero usado, o de las cantidades relativas empleadas de monómeros de carácter diferente, el producto polimérico es hidrófobo o presenta un carácter más hidrófilo. Los copolímeros de hidrogel se pueden preparar mediante la copolimerización de anhídrido del ácido maleico metilado o sin metilar y uno o más componentes monoméricos, al menos uno de los cuales tendrá naturaleza hidrófila y será capaz de formar un hidrogel en un polímero reticulado. Se entiende por "hidrogeles" polímeros reticulados que, tras su hidratación, tienen un contenido de agua en equilibrio de entre el 5 % y el 95 % aproximadamente. Se pueden usar polímeros de hidrogel para la fabricación de lentes ópticas blandas biocompatibles, incluidas lentes de contacto y lentes plegables intraoculares. Muchas lentes intraoculares tienen partes ópticas y hápticas distinguibles. La parte óptica de una lente intraocular plegable o de una lente de contacto blanda preferentemente tendrá un contenido de agua de al menos el 25 % aproximadamente.

Los monómeros hidrófobos adecuados útiles para la preparación de los polímeros de la divulgación incluyen, pero no están limitados a éster de cicloalquilo, terc-butil estireno, acrilato o metacrilato policíclico, y similares así como sus mezclas. Más en particular, los compuestos acrílicos policíclicos pueden ser acrilato de isobornilo, metacrilato de isobornilo, acrilato de dicitropentanodienilo, metacrilato de dicitropentanodienilo, acrilato de adamantilo, metacrilato de adamantilo, acrilato de isopinocamfilo, metacrilato de isopinocamfilo, etc., y sus mezclas. El monómero del éster de cicloalquilo tiene la fórmula I a continuación (Fórmula I de la patente de Estados Unidos N° 4.668.506). Ilustrativos de estos ésteres de cicloalquilo son el metacrilato de mentilo, acrilato de mentilo, metacrilato de terc-butilciclohexilo, acrilato de isohexil ciclopentilo, acrilato de metilisopentil ciclooctilo y similares.

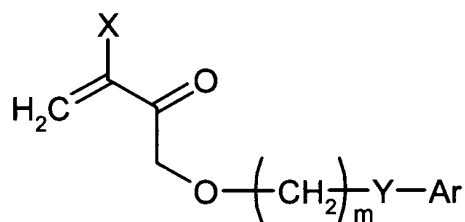
Fórmula I



en la que: D es un alquilo normal o ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, E es H o CH₃, Z es H o CH₃, y n es un número entero de 3 a 8.

Otros monómeros hidrófobos muy conocidos incluyen acrilatos y metacrilatos de alquilo, cicloalquilo y arilo así como itaconatos mono- o disustituidos, estireno y sus derivados, acrilonitrilo, ésteres vinílicos tales como acetato de vinilo o pentacetil gluconato de vinilo, éteres vinílicos tales como vinil butil éter, ésteres alílicos tales como acetato, propionato o butirato de alilo, monómeros que contienen flúor tales como metacrilato de octafluoropentilo y monómeros que contienen silicio tales como tris(tri-metilsiloxi)metacriloxi propil silano (TRIS), carbamato de tris(trimetilsiloxi) propilvinilo, poli[dimetilsiloxil]di[sililbutanol]bis[vinilcarbamato], metacrilato de metildi(trimetilsiloxi) sililpropilglicerol (descrito en la patente de Estados Unidos N° 4.139.513 de Tanaka), metacrilato de metildi(trimetilsiloxi)sililpropilgliceroletil (idem), o acrilato de heptametiltrisiloxanil etilo. La Fórmula II a continuación representa un grupo específico de arilatos de arilo y metacrilato y compuestos relacionados.

Fórmula II



en la que: X es H o CH₃; m es 0-10; Y no es nada, O, S, NR en la que R es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n = 1-10) iso-OC₃H₇, C₆H₅, o CH₂C₆H₅; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, OCH₃, C₆H₁₁, Cl, Br, C₆H₅ o CH₂C₆H₅.

5 Monómeros adecuados de fórmula II incluyen, pero no están limitados a: metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de fenilo, metacrilato de bencilo, metacrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-propilfenoxi, metacrilato de 4-butilfenoxi, metacrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 4-metilfenilo, metacrilato de 4-metilbencilo, metacrilato de 2-2-metilfeniletilo, metacrilato de 2-3-metilfeniletilo, metacrilato de 2-4-metilfeniletilo, metacrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, metacrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, metacrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo, y similares, incluyendo los metacrilatos y acrilatos correspondientes.

Los monómeros hidrófilos reactivos incluyen, por ejemplo, los hidroxialquil ésteres o amidas, N-sustituidos o no sustituido, de ácidos carboxílicos α,β-insaturados, N-vinil lactamas y ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico. Los ácidos α,β-insaturados útiles en este documento son el ácido acrílico, ácido propiónico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido fumárico y similares. Los alcoholes polifuncionales que forman los ésteres de hidroxialquilo incluyen glicol, glicerol, propilenglicol, trimetilenglicol y otros alcanos polihídricos, dialquilenglicoles de 2 a 12 átomos de carbono, polialquilenglicoles, etc. Los polialquilenglicoles están ilustrados por trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, hexaetilenglicol y similares. Los monómeros hidrófilos preferidos son los ésteres de hidroxialquilo, en particular metacrilato de hidroxietilo.

Las combinaciones adecuadas de componentes monoméricos que se pueden copolimerizar en presencia de anhídrido del ácido maleico o anhídrido del ácido maleico metilado para producir polímeros de hidrogel comprenden metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo, vinilpirrolidona y metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona y metacrilato de metilo, metacrilato de glicerol y metacrilato de metilo, metacrilato de glicerilo y metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y metacrilatos de hidroxialquilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y acrilatos con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida e hidroxacetato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida e hidroxipropionato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida e hidroxibutirato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N-vinil lactamas, en concreto N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y metacrilatos y acrilatos de N,N-dialquilamino etilo con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y ésteres de hidroxialquilo vinilo con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y 1-viniloxi 2-hidroxietileno, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y 1-viniloxi 5-hidroxi 3-oxapentano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y 1-viniloxi 8-hidroxi 3,6-dioxaoctano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y 1-viniloxi 14-hidroxi 3,6,9,12-tetraoxatetradecano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N-vinil morfolina; metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N,N-dialquilacrilamida con los grupos alquilo que tienen de 0 a 3 átomos de carbono (N-isopropil-acrilamida), metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y alquilvinil cetona con el grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N-vinil succinimida o N-vinil glutarimida, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida o N-vinil imidazol, y metacrilato de hidroxietilo o diacetona acilamida y N-vinil 3-morfolina.

En la materia se conoce perfectamente cómo preparar hidrogeles de silicio. Para fabricar un hidrogel de silicio, se copolimeriza anhídrido del ácido maleico metilado o sin metilar con un monómero o macrómero que contiene silicio y al menos un monómero hidrófilo. Ejemplos de monómeros que contienen silicio son metacrilato de metildi(trimetilsiloxi)sililpropilglicerol y metacrilato de metildi(trimetilsiloxi)sililpropilgliceroetilo. Estos monómeros se pueden copolimerizar con monómeros hidrófilos tales como monometacrilato de etilenglicol, monometacrilato de dietilenglicol, monometacrilato de trietilenglicol, N-vinil pirrolidona o dimetilacrilamida (patente de Estados Unidos N° 4.139.513). Las lentes PureVision de Bausch & Lomb se prepararon mediante la copolimerización de carbamato de tris(trimetilsiloxi) propilvinilo, poli[di(trimetilsiloxil)di[sililbutanol]bis[vinil carbamato]], N-vinil pirrolidona y éster de N-carboxivinilo. La lente "Focus Night & Day" de CIBA Vision es un copolímero de tris(trimetilsiloxi) metacriloxi propilsilano (TRIS), un macrómero de fluoroéter siloxano y N,N-dimetilacrilamida. Otras lentes de hidrogel de silicio se prepararon mediante la copolimerización de 3,3,3-trifluoropropilmetil ciclotrisiloxano, 1,3,5-trimetil-1,3,5-trifenil ciclotrisiloxano y 1,3-diviniltetrametildisiloxano (patente de Estados Unidos N° 6.066.172) o mediante la

copolimerización de TRIS, N,N-dimetilacrilamida, metacrilato de metilo y metacrilato de hidroxietilo (publicación de patente de Estados Unidos N° 20090190090). Los hidrogeles correspondientes que contienen silicio se pueden producir mediante copolimerización de estas últimas mezclas de monómeros y anhídrido del ácido maleico metilado o sin metilar añadido en una cantidad de entre el 0,01 y el 0,25 % en peso aproximadamente.

5 Las mezclas de polimerización para la producción de los polímeros de la divulgación también pueden incluir un agente de reticulación copolimerizable. Un agente de reticulación adecuado puede ser cualquier compuesto terminal etilénicamente insaturado que tenga más de un grupo insaturado, es decir, una multiplicidad de grupos insaturados. Más en particular, los agentes de reticulación adecuados incluyen, pero no están limitados a, los siguientes:

10 diacrilato o dimetacrilato de etilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de dietilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de trietilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de polietilenglicol, triacrilato o trimetacrilato de trimetilolpropano, diacrilato o dimetacrilato de bisfenol A, diacrilato o dimetacrilato de bisfenol A etoxilado, pentaeritritol tri- y tetraacrilato o metacrilato, diacrilato o dimetacrilato de tetrametileno, metilen bisacrilamida o metacrilamida, dimetilen bisacrilamida o metacrilamida, N,N'-dihidroxietilen bisacrilamida o metacrilamida, hexametilen bisacrilamida o metacrilamida, decametilen bisacrilamida o metacrilamida, divinilbenceno, metacrilato de vinilo, metacrilato de alilo, etc. Agentes de reticulación útiles adicionales incluyen 1,3-bis(4-metacriloil oxialkil)tetra disiloxano y monómeros de poli(organo-siloxano) similares expuestos en la patente de Estados Unidos N° 4.153.641. Otro grupo de agentes de reticulación útiles son los compuestos cíclicos de resonancia libre di(alquilen terc-amina), por ejemplo, N,N'-divinil etilen urea, como se desvela en la patente de Estados Unidos N° 4.436.887. Otro grupo más son di- o polivinil éteres de alcoholes di- o polivalentes tales como divinil éter de etilenglicol. Los agentes de reticulación se pueden usar en cantidades que oscilan entre el 0,1 aproximadamente y el 20 % en peso aproximadamente, pero preferentemente están presentes en una cantidad del 0,5 % en peso aproximadamente de los monómeros totales presentes.

25 Las mezclas de polimerización para la producción de los polímeros de la divulgación normalmente incluyen un iniciador de radicales libres. Los iniciadores pueden ser iniciadores térmicos o fotoiniciadores. Los iniciadores térmicos de radicales libres habituales incluyen peróxidos, tales como peróxido de benzofenona, peroxocarbonatos tales como peroxidocarbonato de bis-(4-t-butilciclohexilo), azonitrilos tales como azabisisobutironitrilo, y similares. Un iniciador preferido es el peroxidocarbonato de bis-(4-t-butilciclohexilo). De manera alternativa, los monómeros se pueden foto-polimerizar en un contenedor o molde que sea transparente a la radiación de una longitud de onda capaz de iniciar la polimerización de los monómeros acrílicos. También se pueden introducir compuestos fotoiniciadores convencionales, por ejemplo, un fotoiniciador de tipo benzofenona, para facilitar la polimerización. Se pueden introducir fotosensibilizadores para permitir el uso de longitudes de onda más largas; no obstante, cuando se prepara un polímero que está destinado a una residencia prolongada dentro o en contacto con el cuerpo humano o un tejido humano, en general es preferible mantener el número de ingredientes del polímero en un mínimo para evitar la presencia de materiales que pudieran filtrarse desde el polímero hacia el tejido.

30

35

También se puede incluir un material de absorción de la luz ultravioleta en los polímeros de la divulgación. Esto es de importancia particular en el caso de lentes intraoculares fabricadas a partir de los polímeros de la divulgación, en cuyo caso la inclusión de un material de absorción de la luz ultravioleta está destinada a producir una absorbancia que es aproximadamente la del cristalino del ojo. El material de absorción de la luz ultravioleta puede ser cualquier compuesto que absorba la luz ultravioleta, es decir, luz que tiene una longitud de onda inferior a 400 nm aproximadamente, pero que no absorbe una cantidad sustancial de luz visible. El compuesto de absorción de luz ultravioleta se incorpora a la mezcla de polimerización y queda atrapado en la matriz polimérica tras su polimerización. Los compuestos de absorción ultravioleta adecuados incluyen benzofenonas sustituidas, tales como 2-hidroxibenzofenona, y 2-(2-hidroxifenil)benzotriazoles. Se prefiere el uso de un compuesto de absorción ultravioleta que sea copolimerizable con los monómeros y así quede unido covalentemente a la matriz polimérica. De esta forma, se minimiza la posible filtración del compuesto de absorción de la luz ultravioleta fuera del artículo fabricado a partir de los polímeros de la invención, por ejemplo, desde una lente hacia el interior del ojo. Los compuestos copolimerizables de absorción de luz ultravioleta adecuados son las 2-hidroxibenzofenonas sustituidas desveladas en la patente de Estados Unidos N° 4.304.895 y los 2-hidroxi-5-acriloxifenil-2H-benzotriazoles desvelados en la patente de Estados Unidos N° 4.528.311. El compuesto de absorción de luz ultravioleta más preferido es el 2-(3'-metalil-2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol. Los absorbentes de luz ultravioleta normalmente están presentes en una cantidad del 0,1-5 % en peso de los monómeros totales presentes en la mezcla de polimerización.

40

45

50

55

También se sabe que la luz azul de alta energía puede dañar la retina. De hecho, el cristalino intraocular humano produce un pigmento amarillo que mitiga dicho daño. Por tanto, en los polímeros de la divulgación se puede incluir un compuesto de absorción de la luz azul cuando se usen para preparar lentes intraoculares de reemplazo. Los cromóforos copolimerizables que bloquean la luz azul adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 4.528.311 y 5.470.932. Los absorbentes de luz azul normalmente están presentes en una cantidad del 0,01-0,5 % en peso de los monómeros totales presentes.

60

En una etapa final de producción de un polímero biocompatible de la divulgación, el polímero preparado como se ha descrito anteriormente se incubaba durante un período prolongado en una solución que contiene L-lisina a una concentración elevada. Para polímeros hidrófilos, es decir, polímeros que forman hidrogeles después de su

65

humectación, la solución puede ser de base completamente acuosa. Para polímeros más hidrófobos y menos humectables, se debe utilizar una solución de L-lisina en agua/dimetilformamida al 70 %/30 %. Por ejemplo, el polímero se puede exponer durante un período de 72 horas aproximadamente a L-lisina al 10 % (base libre) a temperatura ambiente. Cabe señalar que el pH de la mezcla de incubación debe ser neutro o básico. Idealmente, el pH debe estar entre 7 y 9 aproximadamente. Durante esta incubación, el polímero se hidrata, y la L-lisina reacciona con el anhídrido succinílico copolimerizado, con lo que se forma una épsilon-lisilamida succinílica. Un período de incubación prolongado garantiza que prácticamente todas las funciones anhídrido se amidan, evitando posibles problemas que puedan surgir en el ojo cuando una lente fabricada a partir del polímero de la divulgación que aún contiene grupos anhídrido se expone a ciertos compuestos presentes en el fluido lacrimal. El exceso de L-lisina libre eventualmente se retira del polímero mediante la incubación en una solución acuosa. La incorporación de L-lisina unida en épsilon con una función alfa-aminocarboxi libre dentro y sobre la superficie del polímero de la etapa uno dota al polímero de un revestimiento biológico que aumenta enormemente la biocompatibilidad del producto.

El método de preparación preferido descrito anteriormente de polímeros biocompatibles que comprenden L-lisina unida en épsilon depende de la copolimerización de anhídrido del ácido maleico metilado o sin metilar y un segundo monómero o monómeros adicionales que contienen un grupo etilénicamente insaturado o una estructura de anillo a la que se puede inducir su apertura. Un método análogo comprende la copolimerización de un anhídrido del ácido ftálico vinílico o acrílico sustituido o no sustituido, por ejemplo, anhídrido del ácido acrilóil-2-amido ftálico y anhídrido del ácido meleinil-di-2-amido ftálico, y un segundo monómero o monómero adicional. El anhídrido del ácido acrilóil-2-amido ftálico se puede preparar mediante amidificación de cloruro de acrílo (Fluka) con anhídrido del ácido 2-amino ftálico (CAS 17011-53-9; Aldrich) en dietiléter (a reflujo durante una hora a 60 °C), evaporación del disolvente y recristalización en etanol. El anhídrido del ácido meleinil-di-2-amido ftálico se puede preparar de forma análoga, usando dicloruro de maleinilo (Merck) y anhídrido del ácido 2-amino ftálico (Aldrich) como materiales de partida.

La invención se elabora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos para el experto en la materia y no se pretende que limiten el ámbito de la invención como se describe en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación del polímero A

Se disolvieron anhídrido maleico (0,75 g; obtenido de Fluka Chemie AG, Buchs, Suiza) y N,N'-metilen-bis(acrilamida) (0,75 g; obtenida de Fluka) con agitación en metacrilato de 2-hidroxiethyl (60 g; obtenido de Alfa Chemicals Ltd., Binfield, Reino Unido). A continuación, se añadió a la solución azobisisobutironitrilo (2,2'-azobis (2-metilpropionitrilo)) (15 mg; obtenido de Fluka). Se añadieron alícuotas de 10 ml de la mezcla en tubos de polipropileno. Los tubos se incubaron a 95 °C en un baño de aceite durante 10 minutos. Las varillas polimerizadas se retiraron de los tubos y se cortaron en gránulos de 3 milímetros de espesor. Estos gránulos se pueden seguir procesando (por molienda) en lentes, normalmente lentes de contacto o lentes intraoculares permanentes. La mezcla de polimerización también se puede distribuir directamente en moldes para la producción de lentes de contacto diarias o de uso prolongado. Para completar la formación de un polímero de la divulgación, los gránulos se incubaron durante 24 horas en una solución acuosa al 10 % de L-lisina a temperatura ambiente y a continuación se re-equilibraron en solución de tampón fosfato salino (fosfato sódico 50 mM, 0,8 % de NaCl, pH 7,2) (PBS) durante 48 horas.

Ejemplo 2: preparación del polímero B

Se disolvieron anhídrido maleico (15 g; obtenido de Fluka Chemie AG, Buchs, Suiza), N,N'-metilen-bis(acrilamida) (1,5 g; obtenida de Fluka) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (75 mg; de Fluka) con agitación en metacrilato de 2-hidroxiethyl (60 g; obtenido de Alfa). A continuación, se añadió a la solución azobisisobutironitrilo (2,2'-azobis (2-metilpropionitrilo)) (30 mg; obtenido de Fluka). Se añadieron alícuotas de 10 ml de la mezcla en tubos de polipropileno. Los tubos se incubaron a 95 °C en un baño de aceite durante 10 minutos. Las varillas polimerizadas se retiraron de los tubos y se cortaron en gránulos de 3 milímetros de espesor. Para completar la formación de un polímero de la divulgación, los gránulos se incubaron durante 24 horas en una solución acuosa al 10 % de L-lisina a temperatura ambiente y a continuación se re-equilibraron en PBS durante 48 horas.

Ejemplo 3: preparación del polímero C

Se disolvieron anhídrido maleico (120 g; obtenido de Fluka), N,N'-metilen-bis(acrilamida) (3 g; obtenida de Fluka) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (75 mg; de Fluka) con agitación en metacrilato de metilo (60 g; obtenido de Fluka). A continuación, se añadió a la solución azobisisobutironitrilo (2,2'-azobis (2-metilpropionitrilo)) (15 mg; obtenido de Fluka). Se añadieron alícuotas de 10 ml de la mezcla en tubos de polipropileno. Los tubos se incubaron a 95 °C en un baño de aceite durante 10 minutos. Las varillas polimerizadas se retiraron de los tubos y se cortaron en gránulos de 3 milímetros de espesor. Para preparar un polímero de la divulgación, los gránulos se incubaron durante 24 horas en una solución acuosa al 10 % de L-lisina en agua/dimetilformamida al 70 %/30 % a temperatura ambiente. A continuación los gránulos se re-equilibraron en PBS durante 48 horas.

Ejemplo 4: preparación del polímero D

Se mezclaron los siguientes productos químicos para formar una solución transparente (110 g en total): metacrilato de propil tris (trimetilsiloxi)silano (47 partes), N,N-dimetilacrilamida (42 partes), anhídrido del ácido maleico (10 partes), metacrilato de metilo (8 partes), metacrilato de hidroxietilo (2 partes), dimetacrilato de etilenglicol (1,5 partes), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (1 parte). Se añadieron alícuotas de 10 ml de la mezcla en tubos de polipropileno. Los tubos se incubaron a 95 °C en un baño de aceite durante 10 minutos. Las varillas polimerizadas se retiraron de los tubos y se cortaron en gránulos de 3 milímetros de espesor. Para preparar un polímero de la divulgación, los gránulos se incubaron durante 24 horas en una solución acuosa al 10 % de L-lisina a temperatura ambiente. A continuación los gránulos se re-equilibraron en PBS durante 48 horas.

Ejemplo 5: Análisis biológico comparativo de los polímeros de la divulgación que contienen L-lisina unida en épsilon y los polímeros correspondientes que no contienen lisina (convencionales)

Los polímeros de la divulgación sorprendentemente tienen una alta biocompatibilidad (o biofilicidad). Esto se hizo evidente a partir de un análisis comparativo de la proliferación de fibroblastos primarios en tejido embrionario humano sobre planchas de los diferentes polímeros enumerados en la Tabla 1 a continuación. Se presentan los datos de un experimento representativo.

Tabla 1: Biocompatibilidad de diferentes polímeros

Caracterización de polímeros	Porcentaje de confluencia
Colágeno	100
Polímero preparado sin anhídrido del ácido maleico	12
Polímero A	62
Polímero B preparado sin anhídrido del ácido maleico	10
Polímero B	94
Polímero C preparado sin anhídrido del ácido maleico	7
Polímero C	56
Polímero D preparado sin anhídrido del ácido maleico	3
Polímero D	44

Se prepararon planchas poliméricas circulares para su inserción en placas Petri de policarbonato (2 cm de diámetro) de la forma siguiente. Pares de placas de vidrio rectangulares de 5 cm separadas por espaciadores de 2 mm se rellenaron con mezclas de polimerización para los polímeros A-D descritos en los ejemplos anteriores y, para proporcionar los controles adecuados, con mezclas correspondientes que carecen de anhídrido del ácido maleico. Para su polimerización, cámaras de vidrio rellenas y selladas se calentaron a 40 °C durante 5 horas y posteriormente se curaron a 80 °C durante 6 horas. Las planchas polimerizadas se extrajeron de las placas de vidrio, y cada una de ellas se incubó en condiciones estériles de 100 ml de L-lisina al 10 % en agua o agua/dimetilformamida (véanse los ejemplos 1-4) durante 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente las planchas se aclararon 3 veces con 100 ml de agua estéril. Por último, las planchas se incubaron durante 48 horas con 100 ml de PBS. Se cortaron planchas circulares (1,9 cm de diámetro) a partir de las planchas rectangulares, manteniendo las condiciones estériles, y se pusieron en placas Petri de 2 cm. A las placas estériles se les añadió 2 ml de medio Eagle modificado de Dulbecco tamponado con 2,2 g/l de bicarbonato sódico y suplementado con suero fetal bovino al 5 %, suero de caballo inactivado térmicamente al 10 %, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina. Después de sembrar con fibroblastos primarios procedentes de tejido embrionario humano (obtenido en el hospital de la Universidad de Basilea, Suiza) hasta una confluencia del 5 % aproximadamente, las placas se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5 %. El medio se cambió cada 24 horas. Se prosiguió con el experimento hasta que la placa que contiene colágeno parece estar en confluencia. Los grados de confluencia (expresados en %) se determinaron finalmente a partir de un análisis de las fotografías de diferentes cultivos tomadas al final del periodo experimental.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de una lente de contacto o intraocular biocompatible que comprende las etapas de:
- 5 (a) preparación de una mezcla de polimerización que comprende al menos dos monómeros, de los cuales el primer monómero es un anhídrido del ácido maleico 2-metilado, 2,3-dimetilado o sin metilar, o un anhídrido del ácido ftálico vinílico o acrílico sustituido o no sustituido y el segundo monómero o monómeros adicionales que es un monómero diferente que tiene al menos un grupo etilénicamente insaturado, incluyendo la mezcla de polimerización opcionalmente además un iniciador de radicales libres y/o un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados;
- 10 (b) transferencia de la mezcla de polimerización a un molde para lentes o a un molde para la producción de una varilla y que induce su polimerización en el mismo;
- (c) tras completar la reacción de polimerización, la retirada de la lente del molde para lentes; o la retirada de la varilla del molde para producir una varilla, el corte del molde en secciones del espesor apropiado y la molienda de una sección en una lente; y
- 15 (d) exposición de la lente a L-lisina en condiciones básicas para la amidación de prácticamente todos los grupos anhídrido succinílicos presentes en la lente.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el anhídrido del ácido maleico, el anhídrido del ácido 2-metilmaleico, el anhídrido del ácido 2,3-dimetilmaleico o el anhídrido del ácido ftálico vinílico o acrílico sustituido o no sustituido está presente en la mezcla de polimerización en una cantidad de entre el 0,01 y el 0,25 % en peso.
3. Una lente de contacto o lente intraocular fabricada a partir de un polímero biocompatible que comprende succinil-, 2-metilsuccinil- o 2,3-dimetilsuccinil-épsilon-L-lisinilamida unida en 2,3 en una cantidad de entre el 0,02 y el 0,50 % en peso.
- 25 4. Una lente de contacto o lente intraocular fabricada de acuerdo con el método de las reivindicaciones 1-2.
5. La lente intraocular de la reivindicación 3, en la que la parte óptica y/o háptica están fabricadas a partir de un polímero biocompatible que comprende succinil-, 2-metilsuccinil- o 2,3-dimetilsuccinil-épsilon-L-lisinilamida unida en 2,3 en una cantidad de entre el 0,02 y el 0,50 % en peso aproximadamente.
- 30