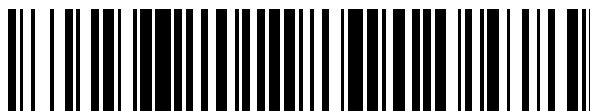


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 031**

51 Int. Cl.:

C08K 5/18 (2006.01)

A61F 2/16 (2006.01)

C08L 33/06 (2006.01)

C08L 83/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2012** **E 12735375 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015** **EP 2844693**

54 Título: **Absorbentes de UV de 2-aminobenzofena para materiales para lentes oftálmicas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FREEMAN, CHARLES

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 553 031 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

Absorbentes de UV de 2-aminobenzofena para materiales para lentes oftálmicas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a materiales para lentes oftálmicas. En particular, la presente invención se refiere a absorbentes de luz ultravioleta adecuados para su utilización en materiales para lentes oftálmicas.

10 **Antecedentes de la invención**

Se conocen muchos absorbentes de luz UV como ingredientes para materiales poliméricos utilizados en la fabricación de lentes oftálmicas y, en particular, lentes intraoculares. Preferentemente, los absorbentes de UV se unen covalentemente a la red polimérica del material de la lente, en lugar de estar simplemente atrapados físicamente en el material, a fin de evitar que el absorbente migre, sufra separación de fases o se vea extraído por lixiviación del material de lente. Esta estabilidad es particularmente importante en las lentes oftálmicas implantables, en las que la lixiviación del absorbente de UV puede acarrear problemas toxicológicos y provocar la pérdida de la actividad bloqueadora de los UV del implante.

Se conocen numerosos absorbentes de UV copolimerizables de benzotriazol, benzofenona y triazina. Muchos de estos absorbentes de UV contienen grupos olefínicos polimerizables convencionales, tales como grupos metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida o estireno. La copolimerización con otros ingredientes de los materiales de la lente, típicamente con un iniciador de radicales, incorpora los absorbentes de UV en la cadena polimérica resultante. La incorporación de grupos funcionales adicionales en un absorbente de UV puede afectar a una o más de entre las propiedades de absorción de UV, la solubilidad o la reactividad del absorbente de UV. Si el absorbente de UV no tiene una solubilidad suficiente en el resto de los ingredientes del material de la lente oftálmica o del material polimérico de la lente, el absorbente de UV puede sufrir coalescencia y dar lugar a dominios que podrían interactuar con la luz y provocar una disminución de la claridad óptica de la lente.

Se pueden encontrar ejemplos de materiales poliméricos para lentes oftálmicas que incorporan absorbentes de UV en las patentes US nº 5.290.892; nº 5.331.073 y nº 5.693.095.

Además de bloquear la luz UV, algunas lentes oftálmicas también bloquean la luz azul. Véase, por ejemplo, las patentes US nº 5.470.932 y nº 5.543.504. Estas lentes bloquean los dos tipos de luz mediante dos cromóforos: un absorbente de UV y un tinte amarillo.

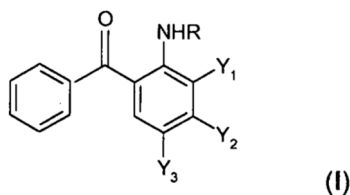
Existe una necesidad de absorbentes de UV que sean adecuados para su uso en lentes oftálmicas implantables y sean capaces de bloquear no sólo la luz UV (400 nm y longitudes inferiores), sino también, por lo menos, una parte de la luz de 400-450 nm.

40 **Características de la invención**

La presente invención da a conocer materiales para dispositivos oftálmicos que comprenden absorbentes de UV que bloquean no sólo la luz UV, sino también, por lo menos, una parte de la luz comprendida en el intervalo 400-450 nm. Los materiales para dispositivos oftálmicos son adecuados para una variedad de dispositivos oftálmicos, incluidas las lentes de contacto, y son particularmente útiles en las lentes implantables, tales como las lentes intraoculares (LIO).

Un material para dispositivo oftálmico, que comprende

- a) del 0,1% al 5% (p/p) de un absorbente de UV de fórmula (I):



en el que, en la fórmula (I):

R es H, alquilo C₁-C₄, -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X;

n es de 1 a 6;

X es H, CH₃ o CH₂CH₃;

Y₁, Y₂ son, independientemente, H, Br, Cl, F, I, OCH₃, NO₂, -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X; e

Y₃ es H, Br, Cl, F, I, OCH₃ o NO₂;

a condición de que no más de uno de entre R, Y₁ e Y₂ pueda ser -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X; y

b) un monómero de formación de dispositivos seleccionado de entre el grupo constituido por monómeros acrílicos y monómeros que contienen silicona.

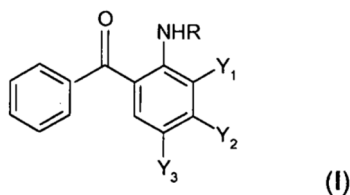
Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el espectro de UV/VIS de tres absorbentes de UV de 2-aminobenzofenona diferentes en un material acrílico para LIO.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades de ingredientes expresadas en porcentaje se refieren a % p/p.

Los absorbentes de UV contenidos en los materiales para dispositivos oftálmicos según la presente invención tienen la estructura que se muestra en la fórmula I.



en la que:

R es H, alquilo C₁-C₄, -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X;

n es de 1 a 6;

X es H, CH₃ o CH₂CH₃;

Y₁, Y₂ son, independientemente, H, Br, Cl, F, I, OCH₃, NO₂, -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X; e

Y₃ es H, Br, Cl, F, I, OCH₃ o NO₂;

a condición de que no más de uno de entre R, Y₁ e Y₂ sean -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X.

Preferentemente,

R es H o alquilo C₁-C₄;

n es de 1 a 6;

X es H, CH₃ o CH₂CH₃;

Y₁, Y₂ son, independientemente, H, Br, Cl, F, I, OCH₃, NO₂, -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X; e

Y₃ es Br, Cl, F, I, OCH₃ o NO₂;

a condición de que no más de uno de entre Y₁ e Y₂ sean -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X.

Más preferentemente,

R es H o alquilo C₁-C₄;

n es de 1 a 6;

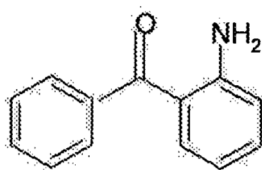
X es H o CH₃;

Y₁, Y₂ son independientemente H, Br, Cl, F, I, OCH₃, NO₂, -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X;

Y₃ es Cl;

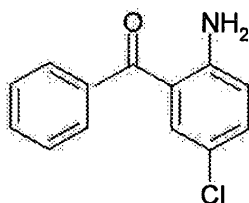
a condición de que no más de uno de entre Y₁ e Y₂ sean -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X.

Son compuestos representativos de fórmula I los siguientes:



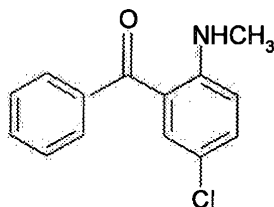
2-aminobenzofenona

(II)



2-amino-5-clorobenzofenona

(III)



5-cloro-2-metilaminobenzofenona

(IV)

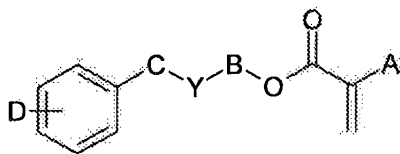
Los compuestos de fórmula (I) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, una ruta sintética para preparar los compuestos polimerizables de la presente invención consiste en introducir la aminobenzofenona deseada en un matraz en diclorometano. Se añade un ligero exceso de catalizador de amina, seguido de cloruro de acrilóilo. Alternativamente, los compuestos polimerizables pueden prepararse añadiendo metacrilato de isocianatoetilo a la aminobenzofenona deseada.

Los materiales para dispositivos oftálmicos según la presente invención son particularmente adecuados para su utilización en lentes LIO. Generalmente, los materiales para LIO contienen del 0,1% al 5% (p/p) de un absorbente de UV de fórmula I. Preferentemente, los materiales para LIO contienen del 0,1% al 4% (p/p) de un absorbente de UV según la presente invención. De la forma más preferente, los materiales para LIO contienen del 1% al 3% (p/p) de un absorbente de UV según la presente invención.

Los materiales para dispositivos oftálmicos se preparan por copolimerización de un absorbente de UV de fórmula (I) con un monómero de formación de dispositivos, un agente de reticulación y, si se desea, un cromóforo bloqueante de la luz azul.

En la técnica se conocen muchos monómeros de formación de dispositivos, y entre ellos se incluyen monómeros acrílicos y monómeros que contienen silicona, entre otros. Véase, por ejemplo, las patentes US nº 7.101.949; nº 7.067.602; nº 7.037.954; nº 6.872.793; nº 6.852.793; nº 6.846.897; nº 6.806.337; nº 6.528.602; y nº 5.693.095. En

el caso de las LIO, cualquier material para dispositivo de LIO conocido es adecuado para su utilización en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, los materiales para dispositivos oftálmicos comprenden un monómero acrílico o metacrílico de formación de dispositivos. Más preferentemente, los monómeros formadores de dispositivos comprenden un monómero de fórmula V:



(V)

en los que, en la fórmula V:

A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH;

B es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_z;

C es (CH₂)_w;

m es de 2 a 6;

z es de 1 a 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 de 0 a 6, siempre que m + w ≤ 8; y

D es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

Los monómeros de fórmula V preferentes son aquellos en los que A es H o CH₃, B es (CH₂)_m, m es de 2 a 5, Y es nada u O, w es de 0 a 1 y D es H. Los más preferentes son el metacrilato de 2-feniletilo; el metacrilato de 4-fenilbutilo; el metacrilato de 5-fenilpentilo; el metacrilato de 2-benciloxietilo; y el metacrilato de 3-benciloxipropilo; y sus correspondientes acrilatos.

Los monómeros de fórmula V son conocidos y se pueden preparar por métodos conocidos. Por ejemplo, el alcohol conjugado del monómero deseado se puede combinar en un recipiente de reacción con metacrilato de metilo, titanato de tetrabutilo (catalizador) y un inhibidor de la polimerización, tal como el 4-benciloxifenol. A continuación, el recipiente puede calentarse para facilitar la reacción y destilar los subproductos de reacción, a fin de llevar la reacción hasta su compleción. Otros esquemas de síntesis comprenden añadir ácido metacrílico al alcohol conjugado y catalizar con una carbodiimida, o mezclar el alcohol conjugado con cloruro de metacrilato y una base, tal como piridina o trietilamina.

Generalmente, los materiales para dispositivos oftálmicos según la presente invención comprenden un total de, por lo menos, aproximadamente el 75%, preferentemente, por lo menos, aproximadamente el 80%, de monómeros de formación de dispositivos.

Además de un absorbente de UV de fórmula I y un monómero de formación de dispositivos, los materiales para dispositivos según la presente invención comprenden, generalmente, un agente de reticulación. El agente de reticulación que se utiliza en los materiales para dispositivos según la presente invención puede ser cualquier compuesto terminalmente y etilénicamente insaturado con más de un grupo insaturado. Entre los agentes de reticulación adecuados se incluyen, por ejemplo: 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; CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂, donde p = 1-50; y CH₂=C(CH₃)C(=O)O(CH₂)_tOC(=O)C(CH₃)=CH₂, donde t = 3-20; y sus correspondientes acrilatos. Un monómero de reticulación preferente es el CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂, en el que p es tal que el peso molecular promedio en número es de aproximadamente 400, aproximadamente 600 o aproximadamente 1.000.

En general, la cantidad total de componente de reticulación es, por lo menos, del 0,1% en peso y, en función de la identidad y la concentración de los demás componentes y de las propiedades físicas que se deseen, puede variar hasta aproximadamente el 20% en peso. El intervalo de concentraciones preferente para el componente de reticulación es 0,1-17% (p/p).

Entre los iniciadores de polimerización adecuados para los materiales de dispositivos según la presente invención se incluyen iniciadores térmicos y fotoiniciadores. Entre los iniciadores térmicos preferentes se incluyen los iniciadores de radicales libres de tipo peróxido, tales como hexanoato de t-butil(peroxi-2-etilo) y peroxidicarbonato de di-(terc-butilciclohexilo) (disponible comercialmente como Perkadox® 16, de Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois).

5 Típicamente, los iniciadores están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5% (p/p) o menor. Dado que los iniciadores de radicales libres no pasan a formar parte químicamente de los polímeros formados, habitualmente la cantidad total de iniciador no se incluye cuando se determinan las cantidades de otros ingredientes.

10 Opcionalmente, los materiales para dispositivos de la presente invención contienen un colorante reactivo. Entre los compuestos absorbentes de luz azul reactivos adecuados se incluyen los descritos en la patente US nº 5.470.932. Típicamente, los absorbentes de luz azul están presentes en los materiales para dispositivos según la presente invención en una cantidad de aproximadamente el 0,01-0,5% (en peso).

15 Las LIO construidas con los materiales para dispositivos según la presente invención pueden presentar cualquier diseño capaz de ser enrollado o doblado en una sección transversal pequeña que pueda pasar a través de una incisión relativamente más pequeña. Por ejemplo, las LIO pueden tener lo que se conoce como diseño de una sola pieza o multipieza, y comprenden una óptica y componentes hápticos. La óptica constituye la parte que sirve como lente. Los hápticos están unidos a la óptica y la mantienen en su lugar adecuado dentro del ojo. La óptica y el háptico o hápticos pueden estar constituidos por el mismo material o por un material diferente. Una lente multipieza se denomina así porque la óptica y el háptico o hápticos se fabrican por separado y, a continuación, los hápticos se unen a la óptica. En una lente de una sola pieza, la óptica y los hápticos se forman a partir de una única pieza de material. Dependiendo del material, posteriormente los hápticos se cortan o se tornean en el material a fin de obtener la LIO.

25 Además de para las LIO, los materiales para dispositivos según la presente invención también son adecuados para su utilización en otros dispositivos oftálmicos, tales como lentes de contacto, queratoprótesis e implantes o anillos corneales.

30 A continuación, la presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que pretenden ser ilustrativos, pero no limitantes.

Ejemplos 1-3

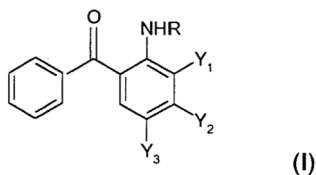
Preparación de materiales para LIO que incorporan absorbentes de UV de fórmulas II-IV

35 Se pesan los monómeros acrilato de 2-feniletilo (66,1% en peso), metacrilato de 2-feniletilo (30,6% en peso) y el reticulante diacrilato de 1,4-butanodiol (3,3% en peso) en un vial y se agitan para mezclarlos. A continuación, se añade azobisisobutironitrilo como iniciador térmico (2% en peso) y se agita para mezclarlo. Se burbujea nitrógeno en la mezcla. Este lote madre se divide en viales limpios separados y se añade aproximadamente el 3% en peso del absorbente de benzofenona deseado. A continuación, las soluciones se colocan en moldes de polipropileno y se introducen en un horno para su curado. Las placas curadas se introducen en metanol durante 25 minutos. Se añade metanol fresco, que luego se decanta, y las placas se dejan secar lentamente. A continuación, se introducen en un horno de vacío para eliminar el disolvente. Se midió el espectro de transmisión UV-visible de cada material de lente. La medición se llevó a cabo a 850-250 nm en cubetas de cuarzo de 1 mm utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 35 UV-Visible Spectrophotometer. Los resultados se muestran en la figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Material para dispositivo oftálmico, que comprende

- 5 a) del 0,1% al 5% (p/p) de un absorbente de UV de fórmula (I):



en el que en la fórmula (I):

R es H, alquilo C₁-C₄, -C(=O)C(=CH₂)X, o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X;

n es de 1 a 6;

X es H, CH₃ o CH₂CH₃;

Y₁, Y₂ son, independientemente, H, Br, Cl, F, I, OCH₃, NO₂, -C(=O)C(=CH₂)X, o -C(=O)O-(CH₂)_nOC(=O)-C(=CH₂)X; e

Y₃ es H, Br, Cl, F, I, OCH₃ o NO₂;

a condición de que no más de uno de entre R, Y₁ e Y₂ pueda ser -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X; y

- b) un monómero de formación de dispositivos seleccionado de entre el grupo constituido por monómeros acrílicos y monómeros que contienen silicona.

2. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I)

R es H o alquilo C₁-C₄;

n es de 1 a 6;

X es H, CH₃ o CH₂CH₃;

Y₁, Y₂ son independientemente H, Br, Cl, F, I, OCH₃, NO₂, -C(=O)C(=CH₂)X, o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X; e

Y₃ es Br, Cl, F, I, OCH₃ o NO₂;

a condición de que no más de uno de entre Y₁ e Y₂ sean -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X.

3. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 2, en el que en la fórmula (I)

R es H o alquilo C₁-C₄;

n es de 1 a 6;

X es H o CH₃;

Y₁, Y₂ son independientemente H, Br, Cl, F, I, OCH₃, NO₂, -C(=O)C(=CH₂)X, o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X; e

Y₃ es Cl;

a condición de que no más de uno de entre Y₁ e Y₂ sean -C(=O)C(=CH₂)X o -C(=O)O-(CH₂)_nO-C(=O)C(=CH₂)X.

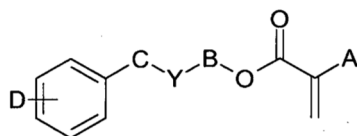
4. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 1, en el que el absorbente de UV se selecciona de entre el grupo constituido por: 2-aminobenzofenona; 2-amino-5-cloro-benzofenona; y 2-metilamino-5-cloro-benzofenona.

5. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 1, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende entre el 0,1% y el 4% (p/p) del absorbente de UV.

6. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 5, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende entre el 1% y el 3% (p/p) del absorbente de UV.

7. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 1, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un monómero de formación de dispositivos de fórmula [V]:

[V]



en el que en la fórmula [V]:

A es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH;

B es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_z;

C es (CH₂)_w;

m es de 2 a 6;

z es de 1 a 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 de 0 a 6, siempre que m + w ≤ 8; y

D es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C₆H₅, CH₂C₆H₅ o halógeno.

8. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 7, en el que en la fórmula [V]:

A es H o CH₃;

B es (CH₂)_m;

m es de 2 a 5;

Y es nada u O;

w es de 0 a 1; y

D es H.

9. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 8, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un monómero seleccionado de entre el grupo constituido por: metacrilato de 2-feniletilo; metacrilato de 4-fenilbutilo; metacrilato de 5-fenilpentilo; metacrilato de 2-benciloxietilo; metacrilato de 3-benciloxipropilo; acrilato de 2-feniletilo; acrilato de 4-fenilbutilo; acrilato de 5-fenilpentilo; acrilato de 2-benciloxietilo; y acrilato de 3-benciloxipropilo.

10. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 1, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un agente reticulante.

11. Material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 1, en el que el material para dispositivo oftálmico comprende un compuesto absorbente de luz azul reactivo.

12. Dispositivo oftálmico que comprende un material para dispositivo oftálmico según la reivindicación 1, en el que el dispositivo oftálmico se selecciona de entre el grupo constituido por una lente intraocular; una lente de contacto; una queratoprótesis; y un implante o anillo corneal.

13. Dispositivo oftálmico según la reivindicación 12, en el que el dispositivo oftálmico es una lente intraocular.

FIG. 1

Espectro de UV/VIS de materiales para LIO que contienen los compuestos II-IV

