

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 506**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/16** (2006.01)

**A61L 27/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2012** **E 12708427 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016** **EP 2814523**

54 Título: **Materiales de dispositivos oftálmicos y otorrinolaringológicos que contienen un macrómero de PEG multi-brazos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.05.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LAREDO, WALTER R.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 572 506 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).

## DESCRIPCION

Materiales de dispositivos oftálmicos y otorrinolaringológicos que contienen un macrómero de PEG multi-brazos

**Campo de la invención**

5 La presente invención está dirigida a materiales de dispositivos oftálmicos y otorrinolaringológicos mejorados. En particular, la presente invención se refiere a materiales de dispositivos acrílicos de alto índice de refracción, blandos, que comprenden un macrómero de polietileno glicol multi-brazos.

**Antecedentes de la invención**

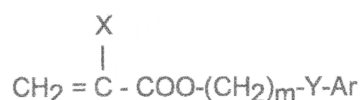
10 Con los recientes avances en cirugía de cataratas de pequeña incisión, se ha incrementado el interés en el desarrollo de materiales plegables, blandos, adecuados para uso en lentes artificiales. En general, estos materiales entran dentro de una de las tres categorías: hidrogeles, siliconas, y acrílicos.

15 En general, los materiales de hidrogeles tienen un índice de refracción relativamente bajo, lo que les hace menos deseables que otros materiales, dada la óptica de lentes más gruesas necesaria para lograr un poder de refracción dado. Los materiales de silicona convencionales tienen, generalmente, un índice de refracción superior al de los hidrogeles, pero tienden a desplegarse de manera explosiva después de ser colocados en el ojo en una posición plegada. El desplegado explosivo puede potencialmente dañar el endotelio de la córnea y/o romper la cápsula de las lentes naturales. Los materiales acrílicos son deseables dado que típicamente tienen un alto índice de refracción y se despliegan más lentamente o de manera controlable que los materiales de silicona convencionales.

20 La Patente EE.UU. No. 5.290.892, divulga materiales acrílicos, de alto índice de refracción, adecuados para uso como un material para lentes intraoculares ("IOL"). Estos materiales acrílicos contienen, como componentes principales, dos monómeros aril acrílicos. Las IOLs fabricadas de estos materiales acrílicos pueden enrollarse o plegarse para inserción a través de pequeñas incisiones.

25 La Patente EE.UU. No. 5.331.073, divulga, igualmente, materiales para IOL acrílicos blandos. Estos materiales contienen, como componentes principales, dos monómeros acrílicos, los cuales están definidos por las propiedades de sus respectivos homopolímeros. El primer monómero se define como uno en el cual su homopolímero tiene un índice de refracción de al menos aproximadamente 1,50. El segundo monómero se define como uno en el cual su homopolímero tiene una temperatura de transición vítrea menor de aproximadamente 22°C. Estos materiales para IOL contienen, igualmente, un componente de reticulación. Adicionalmente, estos materiales pueden contener opcionalmente un cuarto constituyente, diferente de los tres primeros constituyentes, el cual se obtiene de un monómero hidrófilo. Preferiblemente, estos materiales tienen un total menor de aproximadamente 15% en peso de un componente hidrófilo..

30 La Patente EE.UU. No. 5.693.095, divulga materiales para lentes oftálmicas de alto índice de refracción, plegables, que contienen al menos 90% en peso de únicamente dos componentes principales: un monómero hidrófobo aril acrílico y un monómero hidrófilo. El monómero hidrófobo aril acrílico tiene la fórmula



35 en la que:

X es H o CH<sub>3</sub>;

m es 0 - 6;

Y es nada, O, S, o NR, en la que R es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> (n=1-10), iso-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y

40 Ar es cualquier anillo aromático, el cual puede estar no sustituido o sustituido con CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Cl, Br, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Los materiales para lentes descritos en la Patente EE.UU. No. 5.693.095, tienen, preferiblemente, un temperatura de transición vítrea ("Tg") de entre aproximadamente -20°C y +25°C.

45 Las lentes intraoculares flexibles pueden plegarse e insertarse a través de una pequeña incisión. En general, un material más blando puede deformarse en un grado mayor, de manera que puede insertarse a través de una incisión cada vez más pequeña. Típicamente, los materiales acrílicos o metacrílicos no tienen una combinación apropiada de propiedades de resistencia, flexibilidad y superficie no pegajosa, como para permitir que las IOLs sean insertadas a través de una incisión tan pequeña como la requerida para IOLs de silicona.

Los dimetacrilatos de polietileno glicol (PEG) son conocidos por mejorar la resistencia al brillo de formulaciones acrílicas hidrófobas. Véase, por ejemplo las Patentes EE.UU. Nos. 5.693.095; 6.528.602; 6.653.422; y 6.353.069. Tanto la concentración como el peso molecular de los dimetacrilatos de PEG tienen una influencia sobre el comportamiento al brillo. Generalmente, el uso de dimetacrilatos de PEG de más alto peso molecular (1000 de p.mol) proporcionan copolímeros con comportamiento de brillo mejorado a bajas concentraciones de PEG (10-15% en peso), en comparación con dimetacrilatos de PEG de más bajo peso molecular (<1000 de p.mol.). Sin embargo, las bajas concentraciones de dimetacrilato de PEG son deseables para mantener un copolímero de alto índice de refracción. Además, los dimetacrilatos de PEG tienden a disminuir el módulo y resistencia a la tracción del copolímero resultante. Igualmente, los dimetacrilatos de PEG de más alto peso molecular son generalmente no miscibles con monómeros acrílicos hidrófobos.

El documento de EE.UU. 2011/046258 A1 divulga copolímeros de alto índice de refracción, blandos, que comprenden un aditivo copolímero resistente al brillo, para uso como materiales de dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, obtenidos a partir de 70-98% de un monómero de acrilato polimerizable, un acrilato difuncional o monómero de reticulación de metacrilato y 0,5-15% de un aditivo copolímero sintetizado a partir de monometil éter metacrilato de PEG y metacrilato de PEG con terminaciones OH. El aditivo copolímero tiene una estructura que comprende varias ramas.

### **Sumario de la invención**

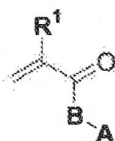
Se han descubierto materiales de dispositivos acrílicos plegables, blandos, mejorados, que son particularmente adecuados para uso como IOLs, pero los cuales son también útiles como otros dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, tales como lentes de contacto, queratoprótesis, anillos o rellenos corneales, tubos de ventilación otológicos e implantes nasales. Estos materiales poliméricos comprenden un macrómero de polietileno glicol ramificado o "multi-brazos".

Los macrómeros de PEG multi-brazos reducen o eliminan de manera eficaz la formación de brillo inducida por la temperatura en copolímeros acrílicos hidrófobos del tipo usado en formulaciones para lentes intraoculares acrílicas. Los monómeros objeto permiten la síntesis de IOLs de alto índice de refracción, con bajo contenido de agua en equilibrio, resistentes al brillo.

### **Descripción detallada de la invención**

Salvo que se indique lo contrario, todas las cantidades de componentes se presentan sobre una base en % (p/p) (% en peso).

Los materiales de dispositivos de la presente invención son copolímeros que comprenden a) un monómero de acrilato o metacrilato monofuncional [1], b) un reticulador de acrilato o metacrilato difuncional [2], y c) un macrómero de PEG multi-brazos [3]. Los materiales de dispositivos pueden contener más de un monómero [1], más de un monómero [2], y más de un monómero [3]. Salvo que se indique lo contrario, las referencias a cada ingrediente están destinadas a abarcar múltiples monómeros de la misma fórmula y las referencias a cantidades están destinadas a referirse a la cantidad total de todos los monómeros de cada fórmula.



[1]

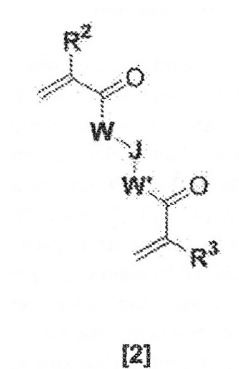
en la que

B = O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, o NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

40 n = 0 - 12;

A = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, en la que el grupo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> está opcionalmente substituido con -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>H, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, F, Cl, Br, o I, y m = 0-22;



en la que

$R^2, R^3$  independientemente = H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , o  $CH_2OH$ ;

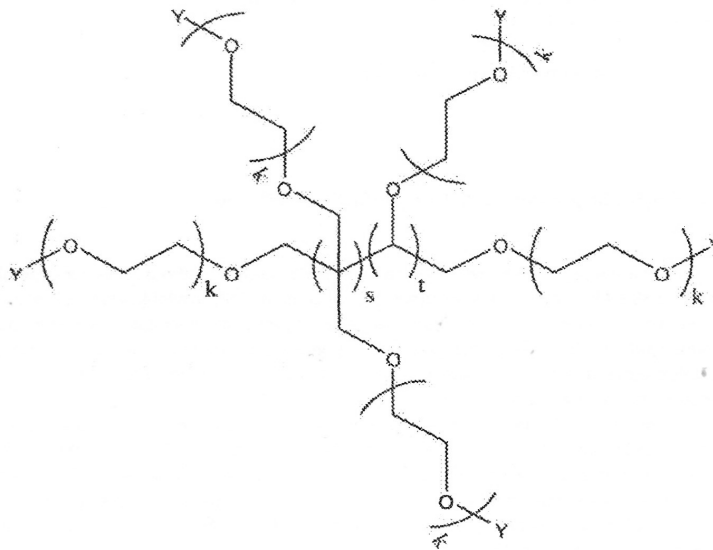
5  $W, W'$ , independientemente =  $O(CH_2)_d$ ,  $NH(CH_2)_d$ ,  $NCH_3(CH_2)_d$ ,  $O(CH_2)_dC_6H_4$ ,  $O(CH_2CH_2O)_dCH_2$ ,  $O(CH_2CH_2CH_2O)_dCH_2$ ,  $O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_dCH_2$ , o nada;

$J = (CH_2)_a$ ,  $O(CH_2CH_2)_b$ , O, o nada, a condición de que si  $W$  y  $W' =$  nada, entonces  $J =$  nada;

$d = 0 - 12$ ;

$a = 1 - 12$ ;

$b = 1 - 24$ ;



10

en la que:

$k = 2 - 75$ ;

$s = 0$  ó  $1$ ;

$t = 0 - 4$ ;

15

$s$  y  $t$  no pueden ser ambos 0;

$Y$  independientemente = H,  $C(O)CCH_2R^4$ ,  $CH_2CH_2NH_2$ ;

$CH_2CH_2NHC(O)CCH_2R^4$ ,  $CH_2CH_2CH(OH)CH_2OC(O)CCH_2R^4$ ,

$CH_2CH_2NHC(O)NHCH_2CH_2OC(O)CCH_2R^4$ ,

$C(O)NHCH_2CH_2OC(O)CCH_2R^4$ , o  $CH_2CH_2SH$ ; y

$R^4 = H, CH_3, CH_2CH_3, \text{ o } CH_2OH.$

Los monómeros preferidos de fórmula [1] son aquellos en los que:

$B = O(CH_2)_n;$

$R^1 = H \text{ o } CH_3;$

5  $N = 1 - 4; \text{ y}$

$A = C_6H_5.$

Los monómeros preferidos de fórmula [2] son aquellos en los que:

$R^2, R^3$  independientemente = H o  $CH_3;$

$W, W',$  independientemente =  $O(CH_2)_d, O(CH_2)_dC_6H_4,$  o nada;

10  $J = O(CH_2CH_2)_b,$  o nada, a condición de que si  $W$  y  $W' =$  nada, entonces  $J =$  nada;

$d = 0 - 6; \text{ y}$

$b = 1 - 10.$

Los monómeros preferidos de fórmula [3] son aquellos en los que:

$k = 8 - 55;$

15  $s = 0 \text{ ó } 1;$

$t = 0 \text{ ó } 4;$

$s$  y  $t$  no pueden ser ambos 0;

$Y$  independientemente = H,  $C(O)CCH_2R^4, CH_2CH_2NH_2;$

$CH_2CH_2NHC(O)CCH_2R^4, \text{ o } CO)NHCH_2CH_2OC(O)CCH_2R^4; \text{ y}$

20  $R^4 = H, CH_3, CH_2CH_3, \text{ o } CH_2OH.$

Los monómeros los más preferidos de fórmula [3] son aquellos en los que:

$k = 11 - 35;$

$s = 1;$

$t = 0;$

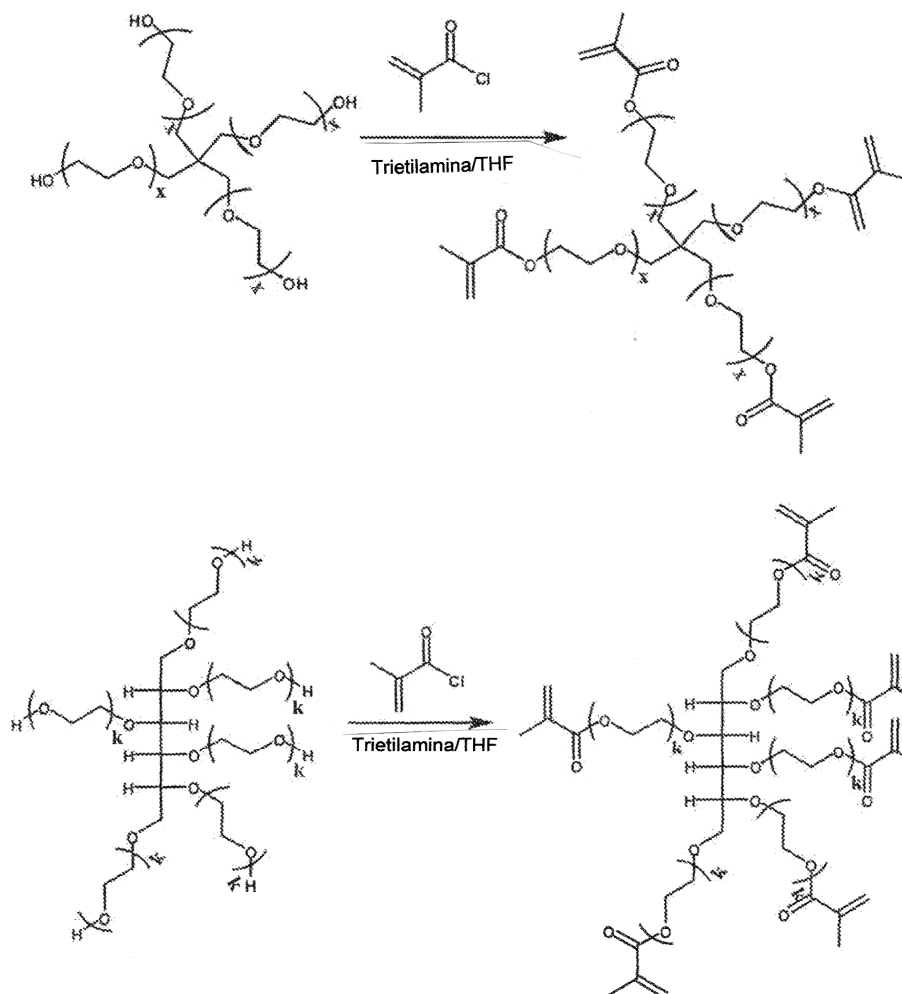
25  $Y = H, C(O)CCH_2R^4, CH_2CH_2NH_2, \text{ o } CH_2CH_2NHC(O)CCH_2R^4; \text{ y}$

$R^4 = H \text{ o } CH_3.$

30 Los monómeros de fórmula [1] son conocidos y pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos. Véanse, por ejemplos, las Patentes EE.UU. Nos. 5.331.073 y 5.290.892. Muchos monómeros de fórmula [1] están comercialmente disponibles a partir de una diversidad de fuentes. Los monómeros preferidos de fórmula [1] incluyen metacrilato de benzoilo; metacrilato de 2-feniletilo; metacrilato de 3-fenilpropilo; metacrilato de 4-fenilbutilo; metacrilato de 5-fenilpentilo; metacrilato de 2-fenoxietilo; metacrilato de 2-(2-fenoxietoxi)etilo; metacrilato de 2-benciloxietilo; metacrilato de 2-(2-(benciloxi)etoxi)etilo; y metacrilato de 3-benciloxipropilo; y sus acrilatos correspondientes.

35 Los monómeros de fórmula [2] son conocidos y pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos y están comercialmente disponibles. Los monómeros preferidos de fórmula [2] incluyen dimetacrilato de etileno glicol ("EGD-MA"); dimetacrilato de dietileno glicol; dimetacrilato de trietileno glicol; dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; dimetacrilato de 1,4-butanodiol; dimetacrilato de 1,4-bencenodimetanol; y sus acrilatos correspondientes. El más preferido es diacrilato de 1,4-butanodiol.

Los macrómeros de fórmula [3] pueden obtenerse a partir de materiales de partida comercialmente disponibles usando procedimientos conocidos. Po ejemplo, pueden usarse los esquemas generales siguientes.



5 Los macrómeros de fórmula [3] tienen pesos moleculares promedio en número ( $M_n$ ) de 1.000 - 10.000 Daltons. El  $M_n$  se determina mediante cromatografía de permeabilidad de gel (GPC) (cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)) usando THF como disolvente, y se refiere a patrones de calibración de poliestireno.

Los materiales copoliméricos de la presente invención contienen una cantidad total de monómero [1] de desde 75 hasta 97%, preferiblemente desde 80 hasta 95%, y lo más preferiblemente desde 80-93%. La concentración de reticulador difuncional [2] está generalmente presente en una cantidad de desde 0,5-3%, y preferiblemente 1-2%.

10 Los materiales de la presente invención tienen al menos un macrómero de [3]. La cantidad total de macrómero [3] depende de las propiedades físicas deseadas para los materiales del dispositivo. Los materiales copoliméricos de la presente invención contienen un total de al menos 1% y pueden contener hasta 8% de macrómero [3]. Preferiblemente, los materiales de dispositivo copolimérico contendrán desde 2 hasta 7% de macrómero [3]. Lo más preferiblemente, los materiales de dispositivo contendrán desde 3 hasta 5% de macrómero [3].

15 El material de dispositivo macromérico de la presente invención contiene, opcionalmente, uno o más ingredientes seleccionados entre el grupo que consiste en un absorbedor de UV polimerizable y un colorante polimerizable. Preferiblemente, el material de dispositivo de la presente invención no contiene otros ingredientes además de los monómeros de las fórmulas [1] y [2], el macrómero [3], y los absorbedores de UV y colorantes polimerizables opcionales.

20 El material de dispositivo de la presente invención contiene, opcionalmente, absorbedores de UV reactivos o colorantes reactivos. Se conocen muchos absorbedores de UV reactivos. Un absorbedor de UV reactivo preferido es 2-(2'-hidroxi-3'-metilalil-5'-metilfenil)benzotriazol, comercialmente disponible como o-Methallyl Tinuvin P ("oMTP") de Polysciences Inc., Warrington, Pennsylvania. Los absorbedores de UV están típicamente presentes en una cantidad de desde aproximadamente 0,1-5%. Los compuestos absorbentes de luz azul reactivos adecuados incluyen los descritos en la Patente EE.UU. No. 5.470.932. Los absorbedores de luz azul están típicamente presentes en una cantidad de desde aproximadamente 0,01-0,5%. Cuando se usan para obtener IOLs, los materiales de dispositivo de la presente invención contienen, preferiblemente, tanto un absorbedor de UV reactivo como un colorante reactivo.

Con el fin de formar el material de dispositivo de la presente invención, los ingredientes elegidos [1], [2] y [3] conjuntamente con cualquiera de los ingredientes opcionales, se combinan y polimerizan usando un iniciador de radicales para iniciar la polimerización mediante la acción, o bien de calor o bien de radiación. Preferiblemente, el material de dispositivo se polimeriza en moldes de polipropileno desgasificados bajo nitrógeno o en moldes de vidrio.

5 Los iniciadores de polimerización adecuados incluyen iniciadores térmicos y fotoiniciadores. Los iniciadores térmicos preferidos incluyen iniciadores de radicales libre peroxi, tal como (peroxi-2-etil)hexanoato de t-butilo y peroxidicarbonato de di-(terc-butilciclohexilo) (comercialmente disponible como Perkadox® 16 de Azko Chemicals Inc., Chicago, Illinois). En particular, en los casos en que los materiales de la presente invención no contienen un cromóforo absorbente de la luz azul, los fotoiniciadores preferidos incluyen iniciadores de óxido de benzoilfosfina, tal como óxido de 10 2,4,6-trimetil-benzoildifenil-fosfina, comercialmente disponible como Lucirin® TPO de BASF-Corporation (Chalotte, North Carolina). Los iniciadores están típicamente presentes en una cantidad igual a aproximadamente 5% o menos del peso de formulación total, y más preferiblemente menos de 2% de la formulación total. Tal como es usual para los fines del cálculo de las cantidades de componentes, el peso del iniciador no está incluido en el cálculo del % en peso de la formulación.

15 La combinación particular de los ingredientes descritos anteriormente y la identidad y cantidad de cualquier componente adicional, están determinadas por las propiedades deseadas del material de dispositivo acabado. En una realización preferida, los materiales para los dispositivos de la presente invención se usan para obtener IOLs que tienen un diámetro óptico de 5,5 ó 6 mm, que están diseñados para ser comprimidos o estirados e insertados a través de tamaños de incisiones quirúrgicas de 2 mm o menos. Por ejemplo, el macrómero [2] se combina con al 20 menos un monómero de acrilato o metacrilato mono-funcional [1] y un reticulador de acrilato o metacrilato multifuncional [2] y se copolimeriza usando un iniciador de radicales en un molde de lentes adecuado.

Preferiblemente, el material de dispositivo tiene un índice de refracción en el estado hidratado de al menos aproximadamente 1,50, y más preferiblemente al menos aproximadamente 1,53, medido mediante un refractómetro Abbe a 589 nm (fuente de luz de Na) y 25°C. Las lentes fabricadas a partir de materiales que tienen un índice de refracción 25 menor de 1,50 son necesariamente más gruesas que las lentes del mismo poder que están fabricadas a partir de materiales que tienen un índice de refracción mayor. Por ello, las lentes IOL hechas a partir de materiales con propiedades mecánicas comparables y un índice de refracción menor de aproximadamente 1,50, generalmente requieren incisiones relativamente mayores para implantación de IOL.

30 La proporción de los monómeros a incluir en los copolímeros de la presente invención, debe elegirse de manera tal que el copolímero tenga una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) no mayor de aproximadamente 37°C, que es la temperatura normal del cuerpo humano. Los copolímeros que tienen temperaturas de transición vítrea mayores de 37°C no son adecuados para uso en IOLs plegables; dichas lentes podrían únicamente enrollarse o plegarse a temperaturas superiores a 37°C y no se desenrollarían o plegarían a la temperatura normal del cuerpo humano. Se prefiere usar copolímeros que tengan una temperatura de transición vítrea algo por debajo de la temperatura normal 35 del cuerpo humano y no superior a la temperatura ambiente normal, por ejemplo, aproximadamente 20-25°C, con el fin de que las IOLs hechas de dichos copolímeros puedan enrollarse o plegarse convenientemente a temperatura ambiente. La  $T_g$  se mide mediante calorimetría de escaneado diferencial a 10°C/min, y se determina en el punto medio de la transición de la curva flujo-calor.

40 Para IOLs y otras aplicaciones, los materiales de la presente invención deben mostrar suficiente resistencia para permitir que los dispositivos hechos a partir de ellos sean plegados o manipulados sin roturas. De acuerdo con ello, los copolímeros de la presente invención tendrán una elongación de al menos 80%, preferiblemente al menos 100%, y lo más preferiblemente entre 110 y 200%. Esta propiedad indica que las lentes hechas de dichos materiales generalmente no se fisurarán, desgarrarán o cuartearán cuando se plieguen. El alargamiento de las muestras del polímero se determina sobre muestras de ensayo de tensión con forma de halterios con una longitud total de 20 mm, longitud en la zona de sujeción de 4,88 mm, anchura total de 2,49 mm, 0,833 mm de anchura de la sección estrecha, un radio de filete de 8,83 mm, y un espesor de 0,9 mm. El ensayo se realiza sobre muestras en condiciones ambiente usando un Instron Material Tester (Model No. 4442 o equivalente) con una célula de carga de 50 Newton. La distancia de mordazas se fija a 14 mm y se establece una velocidad de la cruceta de 500 mm/minuto y la muestra se estira hasta fallo. El alargamiento (deformación) se registra como una fracción del desplazamiento en el momento del fallo 45 con respecto a la distancia de la mordaza original. Puesto que los materiales a ensayar son esencialmente elastómeros blandos, al cargarlos en la máquina Instron tienden a formar un bucle. Para eliminar el que la muestra de material esté floja, se coloca una pre-carga encima de la muestra. Esto ayuda a reducir el que esté flojo y proporciona una lectura más consecuente. Una vez que la muestra está pre-cargada a un valor deseado (típicamente 0,03 a 0,05 Pa) la deformación se fija a cero y el ensayo comienza. El módulo se calcula como la pendiente instantánea de la curva deformación-tensión al 0% de deformación ("módulo de Young"), 25% de deformación ("módulo al 25%") y 55 100% de deformación (módulo al 100%).

Las IOLs fabricadas de materiales de dispositivos oftálmicos de la presente invención son más resistentes a los brillos que otros materiales. Los brillos se miden de acuerdo con el ensayo siguiente. La presencia de brillos se mide mediante la colocación de una lente o muestra de disco dentro de un vial o cámara de vidrio sellada y agregando 60 agua desionizada o una solución salina equilibrada. A continuación, el vial o cámara de vidrio se coloca dentro de un baño de agua precalentada a 41°C. Las muestras han de mantenerse en el baño durante un mínimo de 16 horas y

preferiblemente 24±2 horas. A continuación, el vial o cámara de vidrio se coloca inmediatamente en un baño de agua precalentado a 35°C y se deja equilibrar a 35°C durante un mínimo de 30 minutos y preferiblemente 30 a 60 minutos. La muestra se inspecciona visualmente en varias iluminaciones dentro y fuera de ángulo, para evaluar la transparencia mientras se mantiene a 35°C. La visualización de los brillos se lleva a cabo a 35°C con microscopio de luz usando una ampliación de 50 a 200x. Se juzga que una muestra tiene muchos brillos si, a una ampliación de 50-200x, hay aproximadamente 50 a 100% como mucho de los brillos observados en muestras de control basadas en 65% en peso de PEA, 30% en peso de PEMA, 3,2% en peso de BDDA, y 1,8% en peso de OMTP. De manera similar, se juzga que una muestra tiene pocos brillos si existen aproximadamente 10% o más brillos con relación a la cantidad observada en muestras de control. Se juzga que una muestra tiene muy pocos brillos si existen aproximadamente 1% o más brillos con relación a una muestra de control. Se juzga que una muestra está libre de brillos si el número de brillos detectados en el ocular es cero. Se juzga que una muestra está substancialmente libre de brillos si el número de brillos detectados en el ocular es menor de aproximadamente 2/mm<sup>3</sup>. Frecuentemente es muy difícil detectar brillos, especialmente en superficies y bordes en los que se han formado más defectos y residuos, de manera que la muestra se cuadrícula a lo largo del volumen completo de las lentes, variando los niveles de ampliación (50-200x), la apertura del diafragma del iris, y las condiciones del campo (usando tanto condiciones de campo brillante como oscuro), en un intento de detectar la presencia de brillos.

Los copolímeros de la presente invención tienen, preferiblemente, un contenido de agua en equilibrio (EWC) de 0,5 a 3% en peso. El EWC se mide colocando una plancha rectangular de 0,9 x 10 x 20 mm en un vial de centelleo de 20 ml lleno con agua desionizada y, a continuación, calentado en un baño de agua a 35°C durante un mínimo de 20 horas y preferiblemente 48±8 horas. La plancha se seca con papel para lentes y el % de contenido en agua se calcula como sigue:

$$\% \text{ de contenido en agua} = \frac{(\text{peso húmedo} - \text{peso seco})}{\text{peso húmedo}} \times 100$$

Las IOLs construidas de estos materiales de dispositivos de la presente invención pueden ser de cualquier diseño capaz de ser estiradas o comprimidas en una pequeña sección transversal que puede ajustarse a través de una incisión de 2 mm. Por ejemplo, las OILs pueden ser lo que se conoce como un diseño de una sola pieza o multi-pieza, y comprende componentes ópticos y hápticos. El óptico es aquella porción que sirve como las lentes y los hápticos están unidos al óptico y son como brazos que mantienen el óptico en su sitio adecuado en el ojo. El óptico y el háptico(s) pueden ser del mismo o de diferente material. Una lente multi-pieza se denomina de esta forma debido a que el óptico y el háptico(s) están hechos por separado y, a continuación, los hápticos se unen al óptico. En una lente de una sola pieza, el óptico y los hápticos están formados de una sola pieza de material. Dependiendo del material, los hápticos, a continuación, se cortan, o tornean, del material para producir la IOL.

Además de IOLs, los materiales de la presente invención son igualmente adecuados para uso como otros dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos tales como lentes de contacto, queratoprótesis, rellenos o anillos corneales, tubos de ventilación otológicos e implantes nasales.

La invención se ilustrará adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, los cuales están destinados a ser ilustrativos, pero no limitativos.

Las abreviaturas siguientes se usan a lo largo de los Ejemplos y tienen los significados siguientes.

40	BzA	acrilato de bencilo
	BzMA	metacrilato de bencilo
	BDDA	diacrilato de 1,4-butanodiol
	THF	tetrahidrofurano
	AIBN	azobisisobutironitrilo
45	OMTP	2-(2H-benzo[d][1.2.3]triazol-2-il)-4-metil-6-(2-metilalil)fenol

### Ejemplo 1

Síntesis de PEG de 4-brazos, M<sub>n</sub> 2000, parcialmente metacrilado, lote #1.

Se desgasificó polietileno glicol de 4-brazos, comercialmente disponible, a 70°C durante 4 días y, a continuación, se disolvió en ~100 ml de THF. Se agregaron trietilamina y p-metoxifenol (~50 mg) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó, gota a gota, cloruro de metacrilato. Inmediatamente se formaron sales de trietilamina-HCl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y, a continuación, se filtró a través de un tapón de sílice usando un embudo de vidrio sinterizado con porosidad media. La sílice se lavó con cloruro de metileno de manera que el volumen total del filtrado fue de ~500-700 ml. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto se secó bajo vacío durante 3-4 días, proporcionando un líquido de color amarillo claro (60% de rendimiento).



## ES 2 572 506 T3

La tabla de reacción muestra la síntesis de PEG de 4-brazos usando 1,5 equiv. de cloruro de metacrililoilo

	PEG2000 4-brazos	Cloruro de metacrililoilo	TEA	Producto
F.W.	2000	104,53	101,2	~2250
g (usados)	100,372	8,197	15 ml (12 g)	112,9
mmol (usados)	50,19	78,42	120	50,19
equiv.	1	1,6 por molécula	2,3	1

### Ejemplo 2

Síntesis de PEG de 4-brazos,  $M_n$  2000, parcialmente metacrilado, lote #2.

- 5 Procedimiento: el mismo que el Ejemplo 1. Líquido de color amarillo claro (~60% de rendimiento).

La tabla de reacción muestra la síntesis de PEG de 4-brazos usando 3,5 equiv. de cloruro de metacrililoilo

	PEG2000 4-brazos	Cloruro de metacrililoilo	TEA	Producto
F.W.	2000	104,53	101,2	~2250
g (usados)	68,406	12,401	20 ml (16 g)	77,0
mmol (usados)	34,203	118,6	150	34,203
equiv.	1	3,5 por molécula	4,4	1

### Ejemplo 3

Formulaciones de IOL

- 10 Se formularon derivados PEG multi-brazos procedentes de los Ejemplos 1 y 2 tal como se muestran en las Tablas 1 y 2. Las muestras de ensayo midiendo 0,9 mm de espesor se curaron térmicamente a 70°C durante 1 hora y a 110°C durante 2 horas. Las muestras se extrajeron en acetona durante 20 horas a 55°C y, a continuación, se secaron lentamente a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido de vacío (0,1 mm de Hg) durante un mínimo de 20 horas a 70°C. En la Tabla 3, se muestran los por ciento en peso de extraíbles, contenido de agua en equilibrio (EWC), índice de refracción (I.R.), y aspecto de la plancha de muestras hidratadas, que habían sido sometidas a un ensayo delta T a 45-22°C. En la Tabla 4 se muestran las propiedades mecánicas y térmicas de las composiciones seleccionadas.
- 15

TABLA 1

Componente	Ejemplo		
	(% p/p)		
	3A	3B	3C
Macrómero del Ej. 1	3,14	4,00	5,02
BzA	83,3	82,6	81,7
BzMA	10,2	10,1	9,97
BDDA	1,53	1,51	1,50
Metacrilato de 3-(3-terc-butil-4-hidroxi-5-(5-metoxi-2H-benzo[d][1.2.3]-triazol-2-il)fenoxi)propilo	1,83	1,81	1,80

TABLA 1 (Cont.)

Componente	Ejemplo		
	(% p/p)		
	3A	3B	3C
N-2-(3-(2-metilfenilazo)-4-hidroxifenil)etil-metilacrilamida	0,021	0,020	0,020
AIBN	0,5	0,5	0,5

TABLA 2

Componente	Ejemplo		
	(% p/p)		
	3D	3E	3F
Macrómero del Ej. 2	2,98	4,12	5,12
BzA	83,5	82,5	81,6
BzMA	10,2	10,1	9,96
BDDA	1,53	1,51	1,50
Metacrilato de 3-(3-terc-butil-4-hidroxi-5-(5-metoxi-2H-benzo[d][1.2.3]-triazol-2-il)fenoxi)propilo	1,83	1,81	1,79
N-2-(3-(2-metilfenilazo)-4-hidroxifenil)etil-metilacrilamida	0,021	0,020	0,020
AIBN	0,5	0,5	0,5

5

TABLA 3

Ejemplo	% extraíbles (N = 8)	EWC (35°C) (45°C) (% en peso)	I.R. (35°C).	Aspecto muestra después ensayo delta T	Brillos por muestra de ensayo
3A	3,1	0,6 0,7	1,556	<sup>1</sup> Transparente	0
3B	3,4	1,2 1,1	1,557	<sup>1</sup> Transparente	0
3C	3,6	1,6 1,4	1,555	<sup>1</sup> Transparente	0
3D	2,8	0,6 0,7	1,557	<sup>1</sup> Transparente	0
3E	2,5	0,8	1,556	<sup>1</sup> Transparente	0
3F	2,6	1,1 0,9	1,555	<sup>1</sup> Transparente	0

<sup>1</sup>La muestra se equilibró en agua desionizada durante 9 días a 45°C y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se inspeccionó mediante un microscopio óptico 1-2 horas después usando un objetivo de lente 10X

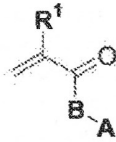
TABLA 4

Ejemplo	Esfuerzo a rotura (MPa)	Deformación a rotura (%)	Módulo de Young (MPa)	Módulo secante al 25% (MPa)	Módulo secante al 100% (MPa)
3A	9,3	148	121	16,2	5,8
3B	10,2	161	115	15,7	5,6
3C	9,4	162	86	12,6	4,9
3D	10,6	151	137	17,9	6,4
3E	10,5	156	100	14,7	5,8
3F	11,0	164	73	11,9	5,1

REIVINDICACIONES

1. Un material polímero de dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico que comprende

a) 75 a 97% (p/p) de un monómero de acrilato o metacrilato monofuncional de fórmula [1]:



[1]

5 en la que

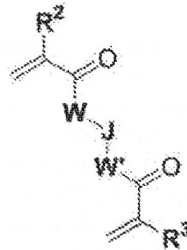
B = O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, o NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

n = 0 - 12;

10 A = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, en la que el grupo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> está opcionalmente substituido con -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>H, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, F, Cl, Br, o I, y m = 0 - 22;

b) un monómero de reticulación de acrilato o metacrilato monofuncional de fórmula [2]:



[2]

en la que

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> independientemente = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>OH;

15 W, W', independientemente = O(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>, NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>d</sub>CH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>d</sub>CH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>d</sub>CH<sub>2</sub>, o nada;

J = (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>, O, o nada, a condición de que si W y W' = nada, entonces J = nada;

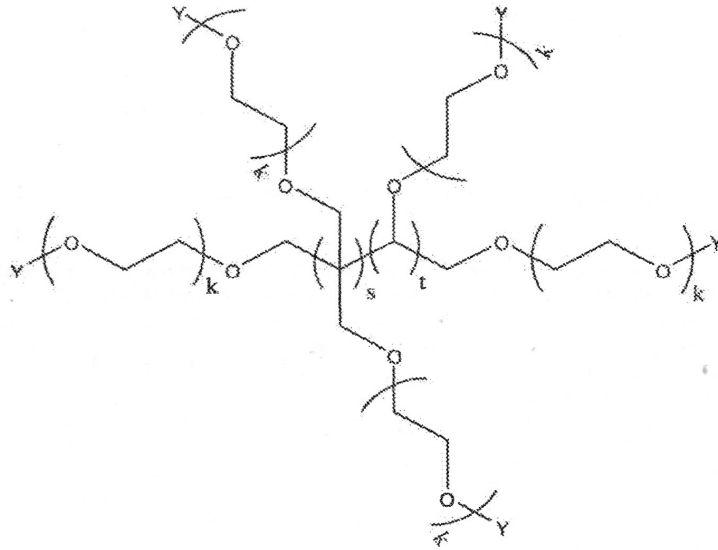
d = 0 - 12;

a = 1 - 12; y

20 b = 1 - 24;

y

c) 1 a 8% (p/p) de un macrómero de polietileno glicol multi-brazos de fórmula [3]:



[3]

en la que:

$$k = 2 - 75;$$

$$s = 0 \text{ ó } 1;$$

$$t = 0 - 4;$$

s y t no pueden ser ambos 0;

Y independientemente = H, C(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OC(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH; y

R<sup>4</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>OH.

2. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, en la que

$$B = O(CH_2)_n;$$

$$R^1 = H \text{ o } CH_3;$$

$$n = 1 - 4; \text{ y}$$

$$A = C_6H_5.$$

3. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, en la que

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> independientemente = H o CH<sub>3</sub>;

W, W', independientemente = O(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, o nada;

J = O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>, o nada, a condición de que si W y W' = nada,

entonces J ≠ nada;

$$d = 0 - 6; \text{ y}$$

$$b = 1 - 10.$$

4. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, en la que

$$k = 8 - 55;$$

s = 0 ó 1;

t = 0 ó 4;

Y independientemente = H, C(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, o CO)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; y

5 R<sup>4</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>OH.

5. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 4, en la que

k = 11 - 35;

s = 1;

t = 0;

10 Y = H, C(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; y

R<sup>4</sup> = H o CH<sub>3</sub>.

6. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, en el que el monómero de fórmula [1] está seleccionado entre el grupo que consiste en metacrilato de benzoilo; metacrilato de 2-feniletilo; metacrilato de 3-fenilpropilo; metacrilato de 4-fenilbutilo; metacrilato de 5-fenilpentilo; metacrilato de 2-fenoxietilo; metacrilato de 2-(2-fenoxietoxi)etilo; metacrilato de 2-benciloxietilo; metacrilato de 2-(2-(benciloxi)etoxi)etilo; metacrilato de 3-benciloxipropilo; acrilato de benzoilo; acrilato de 2-feniletilo; acrilato de 3-fenilpropilo; acrilato de 4-fenilbutilo; acrilato de 5-fenilpentilo; acrilato de 2-fenoxietilo; acrilato de 2-(2-fenoxietoxi)etilo; acrilato de 2-benciloxietilo; acrilato de 2-(2-(benciloxi)etoxi)etilo; y acrilato de 3-benciloxipropilo.

7. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, en el que el monómero de fórmula [2] está seleccionado entre el grupo que consiste en dimetacrilato de etileno glicol; dimetacrilato de dietileno glicol; dimetacrilato de trietileno glicol; dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; dimetacrilato de 1,4-butanodiol; dimetacrilato de 1,4-bencenodimetanol; diacrilato de etileno glicol; diacrilato de dietileno glicol; diacrilato de trietileno glicol; diacrilato de 1,6-hexanodiol; diacrilato de 1,4-butanodiol; y diacrilato de 1,4-bencenodimetanol.

8. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, en el que la cantidad de monómero [1] es 80 a 95% (p/p).

9. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, en el que la cantidad de monómero [2] es 0,5 a 3% (p/p).

10. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, en el que la cantidad del macrómero de polietileno glicol multi-brazos [3] es 2 a 7% (p/p).

11. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 10, en el que la cantidad del macrómero de polietileno glicol multi-brazos [3] es 3 a 5% (p/p).

12. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además un ingrediente seleccionado entre el grupo que consiste en unos absorbedores de UV polimerizables y unos colorantes polimerizables.

13. El material polímero de dispositivo de la reivindicación 12, que comprende 0,1 - 5% (p/p) de un absorbedor de UV polimerizable y 0,01 - 0,5% (p/p) de un colorante polimerizable.

14. Un dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico que comprende el material de dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico está seleccionado entre el grupo que consiste en lentes intraoculares; lentes de contacto; queratoprótesis; rellenos o anillos corneales; tubos de ventilación otológicos; e implantes nasales.

15. El dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico de la reivindicación 14, en el que el dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico es una lente intraocular.