

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 813**

51 Int. Cl.:

C09K 9/02 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

C08F 20/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2013 PCT/US2013/047580**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO2014018208**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2013 E 13737905 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2875091**

54 Título: **Compuestos absorbentes de luz para polímeros ópticos**

30 Prioridad:

23.07.2012 US 201261674540 P

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

26.05.2017

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
1400 North Goodman Street, Area 62
Rochester, NY 14609, US**

72 Inventor/es:

**AWASTHI, ALOK, KUMAR;
VANDERBILT, DAVID, P. y
MENG, RICHARD**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 613 813 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

Compuestos absorbentes de luz para polímeros ópticos

- 5 La invención se refiere a compuestos absorbentes de luz y a materiales poliméricos ópticos que pueden incluir tales compuestos para bloquear la transmisión de longitudes de onda de luz seleccionadas a través de los materiales. La invención también se refiere a dispositivos oftálmicos que comprenden dichos materiales poliméricos.

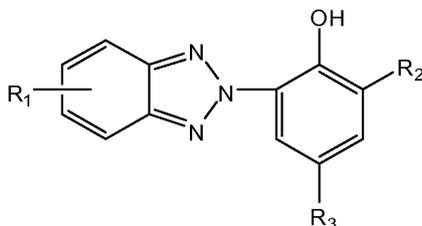
Antecedentes

- 10 Desde hace tiempo se conocen los efectos nocivos para los ojos de la luz ultravioleta (UV) (de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 400 nm de longitud de onda). La luz UV que llega al ojo tiene longitudes de onda en el intervalo de luz UV-B y UV-A (es decir, de aproximadamente 280 nm a aproximadamente 400 nm) y se ha relacionado con trastornos oculares de la córnea, el cristalino y la retina, incluyendo la degeneración macular. En consecuencia, la mayoría, si no todas, de las lentes intraoculares poliméricas incluyen uno o más compuestos absorbentes de luz UV para bloquear la transmisión de las longitudes de onda más cortas de luz del espectro solar natural. Más recientemente, también se ha discutido una vinculación similar a los mismos trastornos oculares por la luz violeta visible que tienen longitudes de onda de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 460 nm. La luz UV se dice que representan aproximadamente el 67 % de la fototoxicidad UV-azul aguda entre 350 nm y 700 nm, y la luz violeta se dice que es responsable de aproximadamente el 18 % de la fototoxicidad UV-azul aguda.

- 25 El cristalino es un componente esencial del sistema de filtración de luz del ojo humano. De los veinte años en adelante, el cristalino absorbe la mayor parte de la radiación UV-A (entre aproximadamente 315 y aproximadamente 400 nanómetros), protegiendo a la retina de los efectos perjudiciales de esta radiación. Sin embargo, cuando el cristalino se extirpa quirúrgicamente como resultado de cataratogénesis, la retina ya no está protegida contra el efecto dañino de la radiación UV-A. Un método utilizado para restaurar la visión normal se consigue por la inserción quirúrgica de una lente polimérica artificial en el ojo como un sustituto del cristalino retirado. Estas lentes artificiales son conocidas como lentes intraoculares ("LIO"). Por lo tanto, cualquier LIO destinado a actuar como un sustituto para el cristalino debe proporcionar protección a la retina contra la radiación UV.

- 30 La patente de Estados Unidos n.º 4.304.895 describe el uso de 2-hidroxi-4-metacrililoxi-benzofenona y mezclas de las mismas como absorbente de luz ultravioleta monomérico copolimerizable con monómeros acrílicos y útil en la preparación de lentes de contacto duras de absorbentes de luz UV. Del mismo modo, en la patente de Estados Unidos n.º 4.310.650, se describe la copolimerización de una alil-2-hidroxi-benzofenona con un éster de acrilato tal como metacrilato de metilo, y la copolimerización de derivados etilénicamente insaturados de la 2,4-dihidroxibenzofenona con otros comonómeros de tipo vinilo se divulga en términos generales en la patente de Estados Unidos n.º 3.162.676. Los polímeros reportados que incorporan los compuestos de bis-hidroxi benzofenona tienen poca o ninguna absorción en el intervalo espectral violeta (aproximadamente 410 nm a 440 nm), incluso a concentraciones de hasta el 3 % en peso. En estos polímeros normalmente se observa un perfil de transmisión agudo centrado a aproximadamente 380 nm con la absorción de menos del 20 % al 400 nm.

- 45 La patente de Estados Unidos n.º 4.528.311 describe ciertos monómeros de benzotriazol que son copolimerizables con monómeros de vinilo, tales como metacrilato de metilo para producir polímeros ópticamente transparentes, útiles en la preparación de lentes intraoculares y de contacto. Un representante de los monómeros de benzotriazol descritos y un compuesto particularmente preferido es el 2-(2'-hidroxi-5'-metacrililoiloxipropil-3'-terc-butil-fenil)-5-cloro-2H-benzotriazol. La patente de Estados Unidos n.º 4.716.234 describe ciertos monómeros de benzotriazol que también son copolimerizables con monómeros de vinilo. Los monómeros de benzotriazol se definen por la fórmula general



- 50 donde R₁ es H, halógeno o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, R₂ es H o un grupo alquilo con 4 a 6 átomos de carbono, y R₃ es un alquileo C₂-C₁₀ con un grupo polimerizable etilénico.

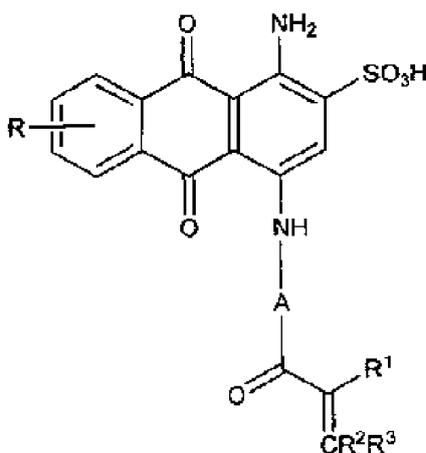
- 55 Además, la solicitud de patente internacional WO₂007/092933 divulga dispositivos oftálmicos, particularmente de lentes intraoculares (LIO), con una sensibilidad de contraste mejorada y métodos de fabricación de los mismos. En un aspecto, el bloqueo de la luz azul (cromóforos BLBC) se difunde, por ejemplo, en un cuerpo de la lente LIO para crear un gradiente de BLBC en la lente. Los colorantes naranjas son BLBC preferidos.

La solicitud de patente internacional WO₂009/086444 divulga composiciones de prepolímero de silicona que comprenden un prepolímero de silicona y un disolvente. Se puede proporcionar un prepolímero de silicona soluble

con un mayor contenido promedio de silicio, logrando de ese modo una permeabilidad al oxígeno deseada. Un disolvente puede estar provisto de un equilibrio deseado entre hidrofilia e hidrofobia por selección y modificación de la estructura molecular del disolvente, dando como resultado películas de polímero moldeadas y artículos que presentan una irritación mínima o inexistente de los ojos y presentan productos altamente transparentes.

5 La solicitud de patente europea EP2514791 divulga un colorante de antraquinona para la coloración de una lente oftálmica y un colorante de antraquinona de alto peso molecular obtenido mediante la formación de un enlace covalente entre el colorante de antraquinona y un monómero para una lente oftálmica. El monómero para una lente oftálmica preferentemente tiene una estructura de polidimetilsiloxano. Además, por la presente invención se
10 proporciona un material de la lente oftálmica formada a partir de una composición que contiene el colorante y un monómero para una lente oftálmica que tiene un doble enlace insaturado, y el material de la lente que contiene un polímero que comprende el monómero para una lente oftálmica como una unidad de monómero.

15 La solicitud de patente internacional WO2009/036903 divulga un proceso para preparar un polímero teñido, donde un compuesto de la fórmula general



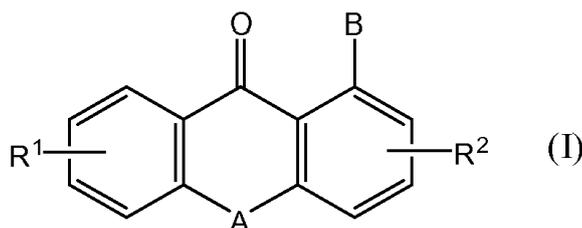
20 donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo $-SO_3H$, A es un enlace directo, un grupo $-alquileo-O-$ o $fenileno-NH-$ o $fenileno-NH-$ $fenileno-NH$ donde el anillo de fenileno o los anillos de fenileno cada uno opcionalmente pueden estar mono o polisustituidos idénticos o diferentes por $-SO_3H$, $-(CH_2)_mSO_3H$, $SO_2(CH_2)_mSO_3H$, $-SO_2NH(CH_2)_mSO_3H$, $-SO_2$ alquilo C_{1-2} , $-SO_2$ haloalquilo C_{1-2} , $-SO_2NH$ -alquilo C_{1-2} , $-SO_2NH$ haloalquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2} o haloalquilo C_{1-2} , donde m es 1 o 2, R^1 es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y R^2 y R^3 son iguales o
25 diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi C_{1-4} , con la condición de que, en el caso de que R^1 sea un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y R sea simultáneamente un átomo de hidrógeno, A debe ser un grupo $fenileno-NH-$ o $fenileno-NH-fenileno-NH-$ donde al menos un anillo de fenileno está sustituido con al menos un grupo que contiene azufre, o una sal del mismo, se copolimeriza con un monómero polimerizable que contiene un grupo vinilo.

30 Aunque no es crítica para la protección de los ojos, ha habido esfuerzos recientes de fabricación de lentes de contacto disponibles con protección UV. La lente de contacto no debe ser un sustituto completo para un buen par de gafas de sol en un día muy soleado, pero las lentes de contacto con algún tipo de protección UV pueden llegar a demostrar beneficios clínicos en algunos pacientes.

35 Por al menos estas razones, hay una necesidad reconocida de proporcionar medios para la protección del ojo humano, por ejemplo, la retina, de los posibles efectos perjudiciales de la radiación solar. De esta manera, es muy deseable proporcionar lentes artificiales que absorban la radiación UV-A y/o UV-B, y tal vez, al menos una parte de la luz violeta.

Sumario

40 La invención proporciona un material polimérico óptico que puede bloquear sustancialmente la transmisión de la luz ultravioleta, así como longitudes de onda de luz violeta seleccionadas. El material polimérico óptico incluirá unidades monoméricas de uno o más monómeros de la lente, y unidades monoméricas de un monómero absorbente de luz de fórmula I



donde A es NH o NR; B es OH, NH₂ y F;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Me, Et, i-propilo, t-butilo, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NH₃⁺, NHR, NR₂, NH₂R⁺, NR₃⁺, CN, C(O)OH, C(O)OR, C(O)R, Ar, OAr, SH, SR, S(O)OR, y D, donde al menos uno de R¹ y R² es D, y D es un radical alifático con de uno a doce carbonos, incluye un grupo polimerizable etilénico, y está opcionalmente sustituido con oxígeno o nitrógeno, y donde R es un alquilo C₁-C₆. La invención también proporciona dispositivos oftálmicos que comprenden dichos materiales poliméricos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el espectro de transmisión del Ejemplo 4 al 0,5 % en peso y el 1,0 % en peso en cloruro de metileno a 100 μm.

La Figura 2 muestra el espectro de transmisión de un polímero de hidrogel sin silicona con diversas concentraciones del Ejemplo 4, Ejemplos 20, 21 y 22.

La Figura 3 muestra el espectro de transmisión de un polímero de hidrogel sin silicona del Ejemplo 23 con el 3,0 % en peso del Ejemplo 4; y el mismo polímero, Ejemplo 24, con el 2,0 % en peso de SA-monómero y el 3,0 % en peso del Ejemplo 4.

La Figura 4 muestra el espectro de transmisión de un polímero de hidrogel de silicona con el 1,0 % en peso del Ejemplo 4, Ejemplo 27; el mismo polímero de hidrogel con el 2,0 % en peso de SA-monómero, el Ejemplo Comparativo 1; y el mismo polímero de hidrogel con el 1,0 % en peso de SA-monómero y el 1,0 % en peso del Ejemplo 4, Ejemplo 28.

La Figura 5 muestra el espectro de transmisión de un polímero acrílico hidrófobo con diferentes concentraciones del Ejemplo 4: Ejemplo 25a, 0,3 % en peso; Ejemplo 25b, 0,5 % en peso, y Ejemplo 25c, 1,0 % en peso.

La Figura 6 muestra el espectro de transmisión de un polímero acrílico hidrófobo con el 0,25 % en peso del Ejemplo 4 y diversas concentraciones del compuesto absorbente de luz UV de benzotriazol, X-monómero: Ejemplo 26a, 0,1 % en peso; Ejemplo 26b, 0,2 % en peso, y Ejemplo 26c, 0,5 % en peso.

La Figura 7 muestra el espectro de transmisión del Ejemplo 19A, 19B, 19C y 19D al 0,25 % en peso, 0,5 % en peso, 1,0 % en peso y 2,0 % en peso, respectivamente, en cloruro de metileno a 100 μm.

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "óptico" se utiliza para caracterizar adicionalmente un material polimérico que presenta al menos el 85 % de transmitancia de la luz en un intervalo de longitud de onda de 500 nm a 650 nm, el material óptico que tiene un espesor de un (1) mm.

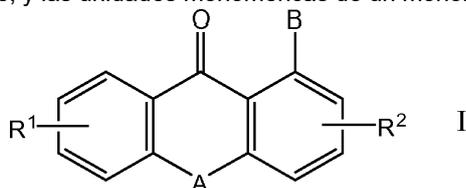
Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" o "grupo alquilo" significa un grupo monovalente hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene un número o un intervalo de átomos de carbono determinado, que puede estar no sustituido o sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilenos" o "grupo alquilenos" significa un grupo radical divalente hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o ramificada que tiene un número o un intervalo de átomos de carbono determinado. Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno, etileno, propileno, n-butileno.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" o "grupo arilo" significa un radical aromático monovalente o divalente de 6 a 10 átomos de carbono que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenilo), o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). A menos que se especifique lo contrario, el anillo arilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado que resulte en una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que resulte en una estructura estable. Se puede abreviar como "Ar".

La invención proporciona un material polimérico óptico que puede bloquear sustancialmente la transmisión de luz

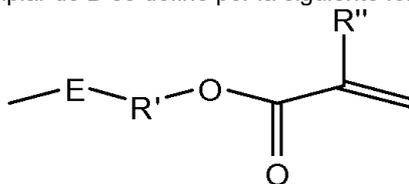
ultravioleta, así como una parte seleccionada de la luz violeta. El material polimérico incluirá unidades monoméricas de uno o más monómeros de la lente, y las unidades monoméricas de un monómero absorbente de luz de fórmula I



5 donde A es NH o NR; B es OH, NH₂ y F; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Me, Et, i-propilo, t-butilo, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NH₃⁺, NHR, NR₂, NH₂ R⁺, NR₃⁺, CN, C(O)OH, C(O)OR, C(O)R, Ar, OAr, SH, SR, S(O)OR, y D, donde al menos uno de R¹ y R² es D, y D es un radical alifático con de uno a doce carbonos, incluye un grupo polimerizable etilénico, y está opcionalmente sustituido con oxígeno o nitrógeno, y donde R es un alquilo C₁-C₆. A veces, se utiliza el término "alquilo inferior" en lugar del término alquilo C₁-C₆. La invención también proporciona dispositivos oftálmicos que comprenden los materiales poliméricos ópticos descritos anteriormente.

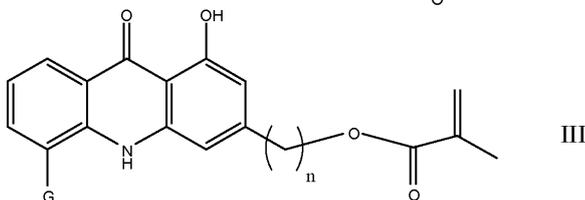
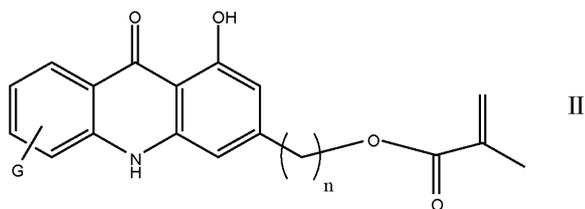
10 Por supuesto, hay una lista relativamente corta de monómeros de fórmula I que son de particular interés. Un subgénero de interés particular es cuando la agrupación química A es NH, C(O) u O. En cualquier caso, también es de interés si B es OH o NH₂. En muchos de estos monómeros seleccionados de la fórmula I, también puede ser interesante que R² sea D. Otra lista relativamente corta de monómeros de fórmula tendrá R¹ que es H, Me, Cl u OR y R² que es D.

20 En muchos casos, algunos de los monómeros de interés tendrán R² como D y D se selecciona entre -R⁴, -OR⁴ o -C(O)OR⁴, donde R⁴ es un radical alifático con cuatro a doce de carbono átomos e incluye un grupo polimerizable etilénico. Una agrupación química ejemplar de D se define por la siguiente fórmula



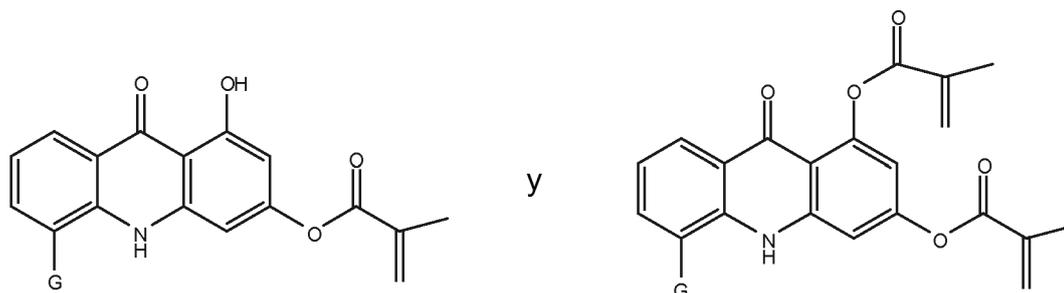
donde R' es alquileo C₂-C₈ que puede ser de cadena lineal o ramificada; E es O o nada; y R'' es H, CH₃.

25 De particular interés son los materiales polímeros ópticos con unidades monoméricas representadas por monómeros de la fórmula II o fórmula III



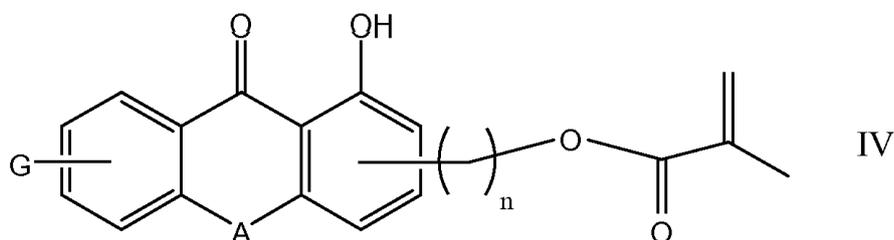
30 donde G es H, Me, Cl u OR⁵, R⁵ es alquilo C₁-C₄, y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Todavía son de interés los materiales polímeros ópticos con unidades monoméricas representadas por monómeros seleccionados del grupo que consiste en



5 donde G se ha definido anteriormente. Si G es -Cl, entonces los compuestos están identificados en el presente documento en el Ejemplo 4 y el Ejemplo 5, respectivamente. Véase, la Sección de ejemplo. En muchos casos, las unidades monoméricas de la fórmula I, II o III representan del 0,1 % en peso al 5 % en peso del material polimérico óptico. El polímero óptico se puede utilizar entonces para fabricar un dispositivo óptico, por ejemplo, una lente de contacto, o un componente de una lente intraocular.

Todavía otro polímero óptico de interés incluye unidades monoméricas de un compuesto absorbente de luz de la fórmula IV



10 donde G es H, Me, Cl, u OR⁵, R⁵ es alquilo C₁-C₄, A es NH o NR, y R es un alquilo C₁-C₆, y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Como anteriormente, las unidades monoméricas de fórmula IV representan del 0,1 % en peso al 5 % en peso del material polimérico óptico. El polímero óptico se puede utilizar entonces para fabricar un dispositivo óptico, por ejemplo, una lente de contacto, o un componente de una lente intraocular.

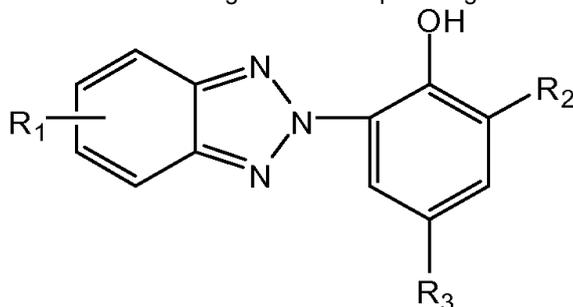
15 Las propiedades de absorción de luz de los polímeros ópticos que incluyen unidades monoméricas de los compuestos de fórmula I, II, III o IV proporcionan un espectro de transmisión cuasi-óptimo en el caso de dispositivos ópticos tales como lentes de contacto y lentes intraoculares. Los compuestos de fórmula I, II, III o IV poseen un espectro de transmisión agudo característico centrado de aproximadamente 420 nm a 440 nm a concentraciones muy adecuadas para su incorporación en una lente de contacto y una lente intraocular. En particular, los compuestos de fórmula I, II, III o IV son muy adecuados para su incorporación en lentes ópticas poliméricas caracterizadas como hidrogel sin silicona, hidrogeles de silicona, así como no de hidrogel, por ejemplo, materiales acrílicos hidrófobos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, II, III o IV son muy adecuados para los hidrogeles con un contenido de agua que supera el 60 % en peso, así como materiales no de hidrogel con poco o ningún contenido de agua, es decir, un contenido de agua de menos del 5 % en peso. En cada caso, la lente óptica se puede optimizar para filtrar la radiación UV perjudicial, así como una parte de la luz violeta por debajo de 430 nm. Al mismo tiempo, las lentes pueden permitir la transmisión de gran parte de la luz azul, es decir, de 450 nm a 480 nm, que puede ser útil para el paciente en condiciones de poca luz tales como conducir de noche.

30 Por consiguiente, algunos de los polímeros ópticos más preferidos presentarán un espectro de transmisión que transmite menos del 15 % de la luz a 420 nm y transmite más del 75 % de la luz a 450 nm. En otros casos, algunos de los polímeros ópticos más preferidos presentarán un espectro de transmisión que transmite menos del 30 % de la luz a 420 nm y transmite más del 75 % de la luz a 450 nm. El espectro de transmisión se mide en una muestra del polímero de un milímetro de grosor.

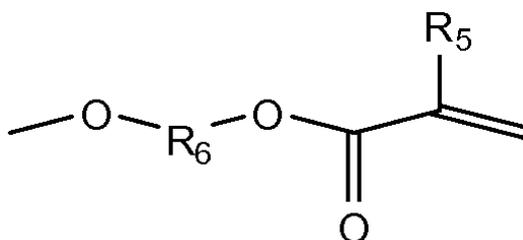
35 Además, como se muestra en los espectros de transmisión de las Figuras 1 a 5 los compuestos de fórmula I, II, III o IV, y materiales poliméricos ópticos que incluyen unidades monoméricas de tales compuestos normalmente tendrán lo que se conoce en la técnica como un "agujero UV". Por ejemplo, la transmisión del Ejemplo 4 en cloruro de metileno al 1,0 % en peso presenta un pico, o agujero UV, que se extiende desde aproximadamente 315 nm a aproximadamente 360 nm y centrado a aproximadamente 330 nm, Figura 1. Como se muestra, el tamaño del agujero UV depende de la concentración. Se muestra un agujero UV similar en un material de hidrogel óptico que incluye unidades monoméricas del Ejemplo 4, Figura 2 y Figura 3, Ej. 23.

45 Para proporcionar un material óptico con un bloqueo más completo de longitudes de onda UV, es decir, para tapan el agujero UV como se describe, puede ser necesario incluir un segundo compuesto absorbente de luz. El segundo compuesto absorbente de luz debe absorber en la región UV que se deja transparente debido al agujero UV en el espectro de transmisión de los compuestos de fórmula I, II, III o IV. Segundos compuestos absorbentes de luz de particular interés son las triazinas o una clase de benzotriazoles. Esta última es de particular interés, e incluyen los

compuestos de benzotriazol descritos por Dunks et al. En la patente de Estados Unidos n.º 4.716.234. Los compuestos de Dunks son compuestos absorbentes de luz UV bien conocidos que han sido incorporados en lentes intraoculares. Los compuestos de Dunks se definen generalmente por la siguiente fórmula.

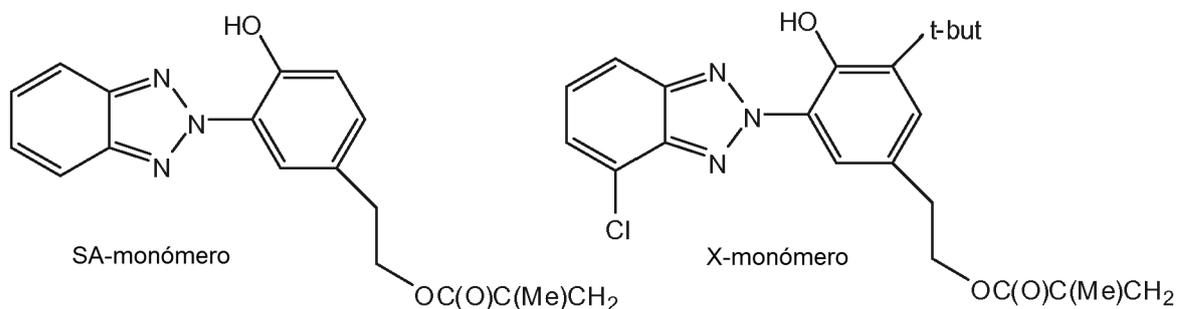


5 donde R₁ es H, halógeno o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo inferior, y R₃ es



10 donde R₆ es alquileo C₂-C₁₀ que puede ser de cadena lineal o ramificada, y R₅ es H, Me. Los benzotriazoles definidos anteriormente se pueden incluir en los polímeros ópticos descritos en cantidades del 0,2 % al aproximadamente el 3 % en peso.

En varias formas de realización preferidas, los benzotriazoles seleccionados para ser combinados con un compuesto de fórmula I, II, III o IV son los que se conocen en la técnica como SA-monómero y X-monómero, cuyas estructuras se muestran a continuación.



15 Los materiales poliméricos ópticos descritos en esta solicitud pueden ser cualquier material polimérico óptico conocido por los expertos en la técnica de lentes de polímero, en particular los expertos en la técnica familiarizados con los materiales poliméricos ópticos utilizados para fabricar lentes intraoculares y lentes de contacto. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen los que se utilizan en la fabricación de dispositivos oftálmicos, tales como polímeros que contienen siloxi, polímeros hidrófilos o hidrófobos o copolímeros de los mismos. Los materiales poliméricos ópticos son de suficiente claridad óptica es decir, los materiales se pueden utilizar en aplicaciones ópticas y sustancialmente permiten la transmisión de toda la luz visible con poca o ninguna dispersión de luz en estas longitudes de onda.

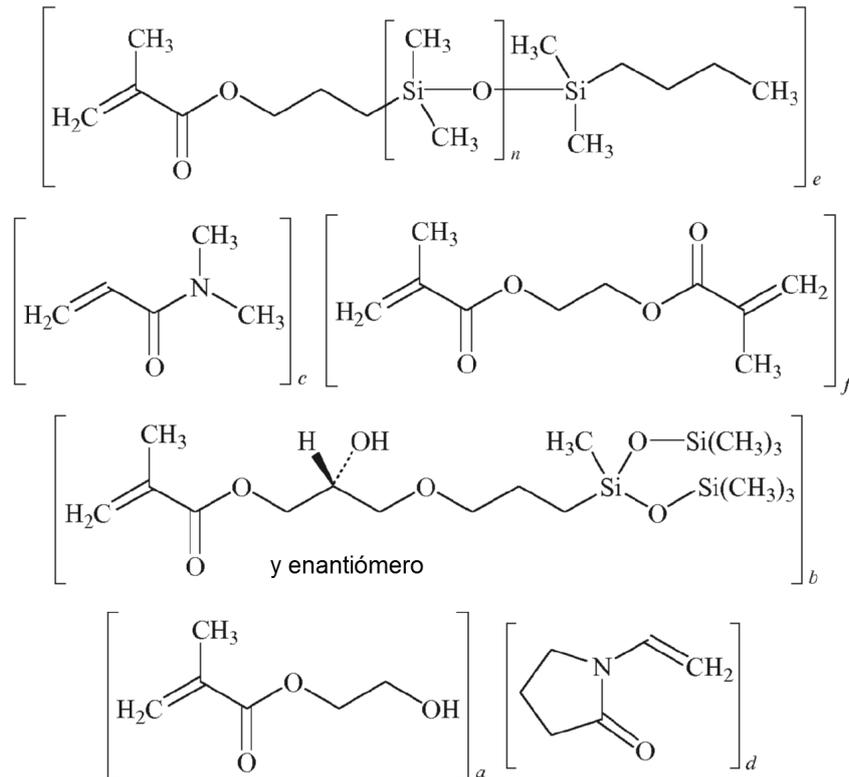
20 Los materiales poliméricos ópticos descritos en este documento se preparan todos con uno o más monómeros de la lente. Un monómero de la lente es un monómero usado para preparar los materiales poliméricos ópticos donde se incorpora un compuesto de fórmula I, II, III o IV. Tal como se entiende por un experto en la técnica de desarrollar y fabricar polímeros ópticos es típico combinar dos o más monómeros de lentes diferentes para obtener las propiedades ópticas, química, y mecánicas más deseadas de dichos materiales. A continuación se ejemplifican descripciones breves o resúmenes de algunos de estos polímeros ópticos y los monómeros de lentes usados para fabricar tales polímeros.

35 Materiales poliméricos ópticos - Lentes de contacto

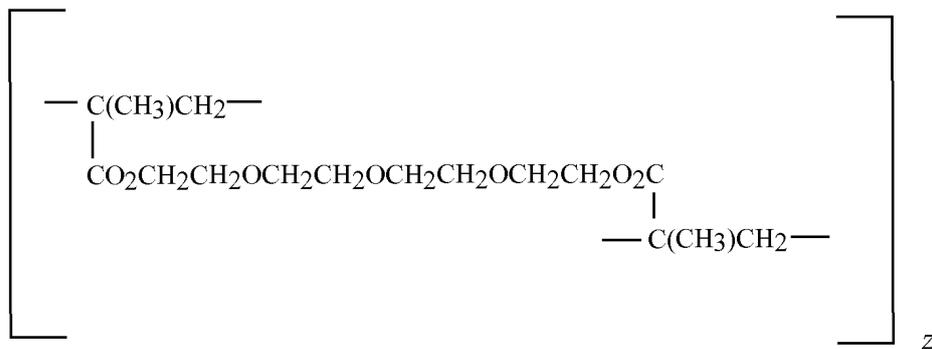
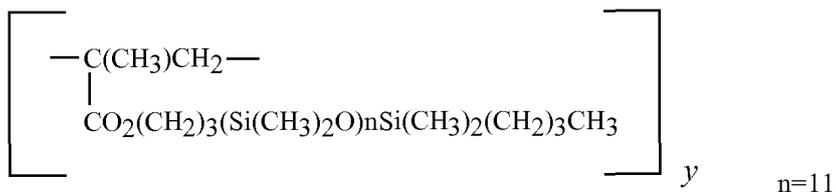
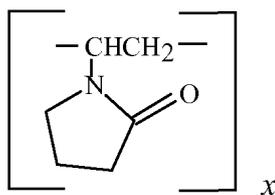
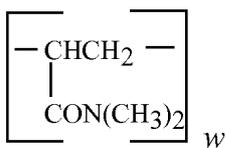
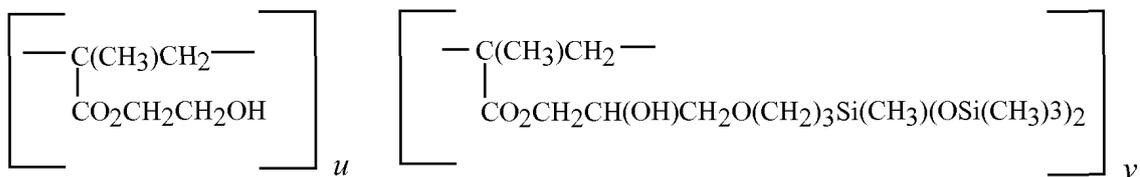
Los materiales poliméricos ópticos pueden incluir materiales de hidrogel conocidos utilizados para lentes de contacto. Estos materiales se pueden identificar por sus nombres de producto USAN tal como galyfilcon A y

senofilcon A comercializados por Johnson & Johnson bajo el nombre comercial Acuvue® Advance y Acuvue® Oasys, respectivamente; lotrafilcon A y lotrafilcon B comercializados por CibaVision bajo los nombres comerciales Focus® Night & Day, y O₂Optix®, respectivamente; comfilcon A comercializado por Cooper con el nombre comercial Biofinity®; y balafilcon comercializado por Bausch + Lomb bajo el nombre comercial PureVision®. El compuesto absorbente de luz o de filtración de la luz de la fórmula I, II, III o IV se copolimerizan con estos materiales para proporcionar lentes de contacto que protegen el cristalino y la retina de los efectos nocivos de la radiación UV y/o la luz violeta. Los componentes monoméricos de los materiales de lentes de contacto anteriores son como sigue.

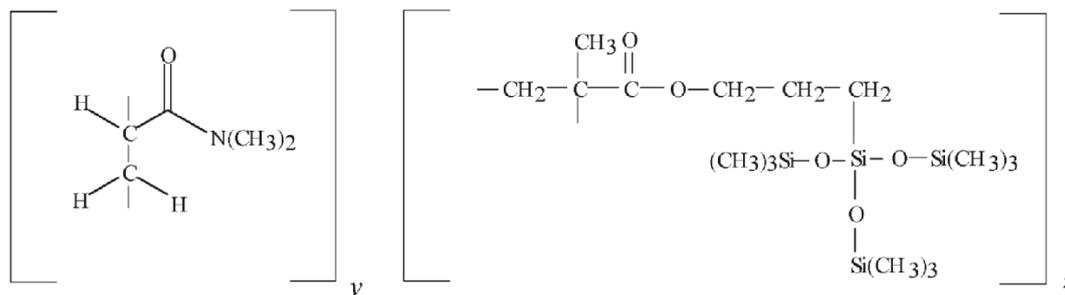
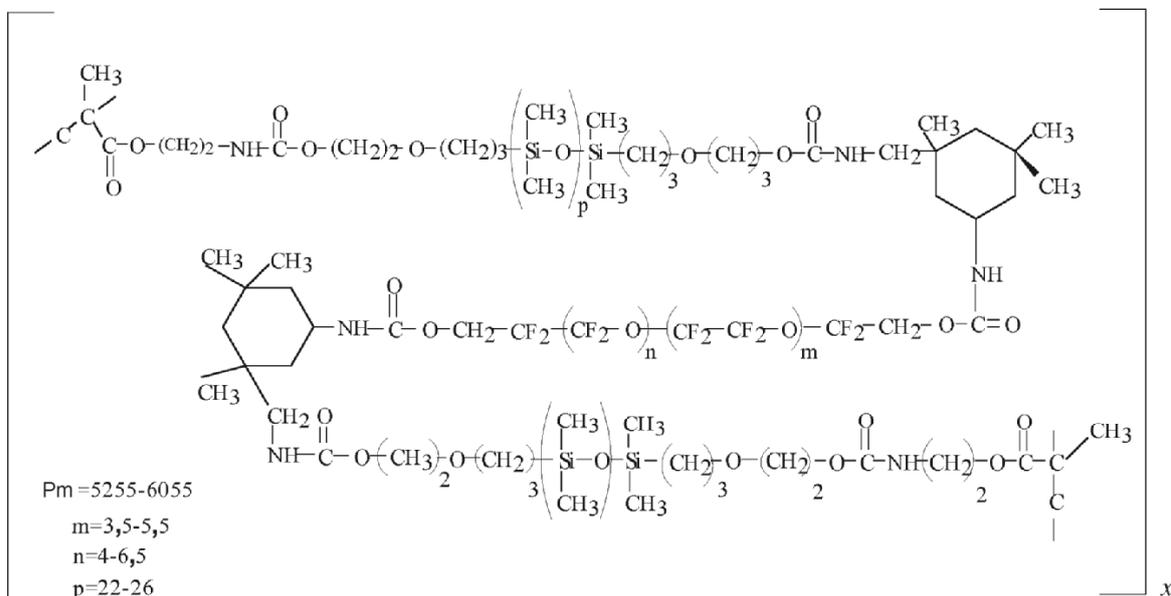
Galyfilcon A



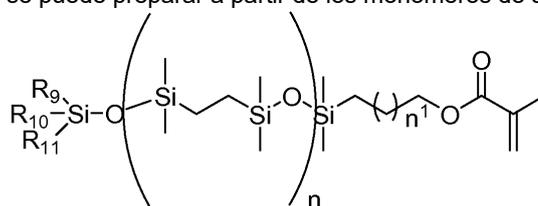
Senofilcon A



Lotrafilcon A/B

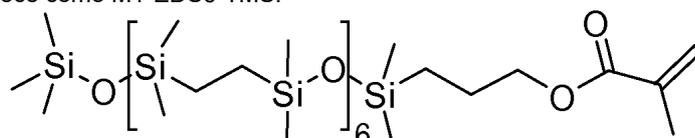


5 Todavía otro de hidrogel de silicona de interés se puede preparar con los siguientes componentes monoméricos en combinación con uno o más monómeros hidrófilos conocidos, y, opcionalmente, una silicona monofuncional tal como TRIS. El hidrogel de silicona se puede preparar a partir de los monómeros de silicona de fórmula 1A o 1B.



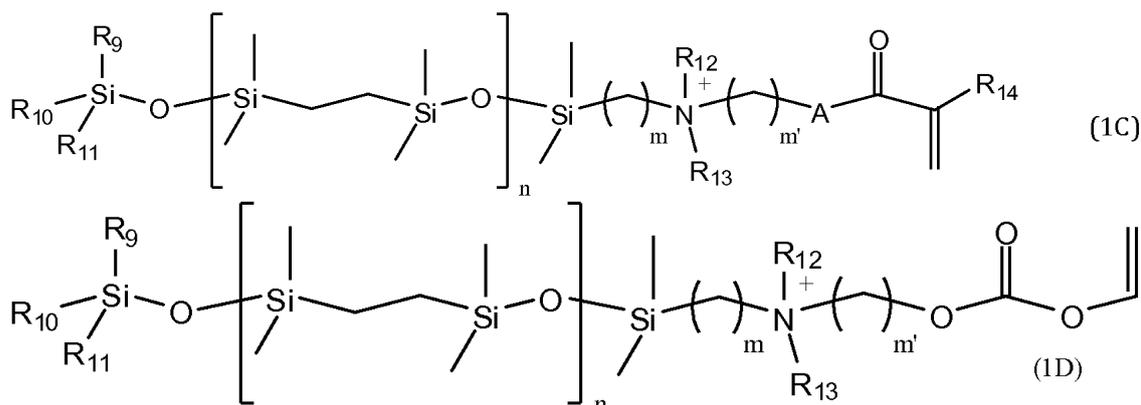
(1A)

donde R₉, R₁₀ y R₁₁ son independientemente H, alquilo inferior, haloalquilo inferior u otros grupos alquilo sustituidos; n es de 2 a 50, preferentemente n es de 4 a 20, y n¹ es 0-10. Un monómero particular se proporciona como fórmula (1B), que se conoce como M1-EDS6-TMS.



(1B)

10 El hidrogel de silicona también se puede preparar a partir de los monómeros de silicona de fórmulas 1C o 1D.



donde A es O o NH; R₉, R₁₀ y R₁₁ se definen independientemente como en la fórmula 1A; R₁₂ y R₁₃ son independientemente H, alquilo inferior; R₁₄ es H o Me; n es de 2 a 50, preferentemente n es de 4 a 20, y m y m' son independientemente 2 a 8. La preparación de los monómeros 1A, 1B, 1C y 1D se describe en la patente de Estados Unidos n.º 7.994.356.

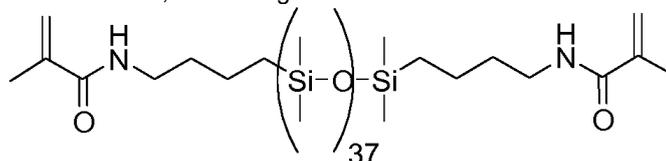
Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen amidas tales como N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, lactamas cíclicas tales como N-vinil-2-pirrolidona, poli (alquilenglicoles) funcionalizados con grupos polimerizables. Ejemplos de poli (alquilenglicoles) funcionalizados útiles incluyen poli (dietilenglicoles) de longitud de cadena variable que contienen protecciones terminales monometacrilato o dimetacrilato. En una realización preferida, el polímero de poli (alquilenglicol) contiene al menos dos unidades monoméricas de alquilenglicol.

Algunos ejemplos de materiales de hidrogel de silicona se preparan con los componentes monoméricos enumerados en la Tabla 3. Para cada formulación de monómero de ejemplo de la Tabla 3 se puede añadir del 0,5 % en peso al 5 % en peso de los compuestos de fórmula I, II, III o IV. Las cantidades que aparecen en la Tabla 3 están en porcentaje en peso. Como opción, se puede añadir un bloqueador de luz UV de benzotriazol conocido a la formulación de monómero de manera que la formulación incluya al menos dos compuestos absorbentes de luz diferentes para minimizar la transmisión de longitudes de onda seleccionadas a través de los materiales de hidrogel de silicona, en particular cuando estos materiales están fundidas como lentes de contacto.

Tabla 3.

Ejemplo	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Reticulante Ma2D37	4,7	7,0	11,1	32,3	6,9	7,7	15,9
Silicona monofuncional TRIS	38,4	30,5	29,4	28,0	34,0	23,1	15,9
NVP	29,2	20,5	27,7	13,8	30,1	23,1	23,9
N,N-DMA	1,9	3,0	2,6	4,3	4,6	1,5	4,0
2-HEMA	7,6	7,0	6,0	4,3	4,6	1,5	4,0
M1-EDS6-TMS	13,3	27,0	18,8	12,9	12,4	7,7	15,9
Hexanol (diluyente)	6,9	6,9	6,9	6,9	6,9	6,9	6,9

El reticulante de dimetacrilamida Ma2D37, tiene la siguiente estructura.



Otros materiales polímeros ópticos de interés son hidrogeles sin silicona, en particular, la aplicación de estos hidrogeles ópticos para lentes de contacto diarias desechables. Estos materiales se preparan principalmente a partir de dos a más monómeros hidrófilos tradicionales (*infra, supra*) y un monómero de refuerzo. Los ejemplos representativos de monómeros de refuerzo incluyen, pero no se limitan a, 4-t-butil-2-hidroxiciclohexil metacrilato (TBE); 4-t-butil-2-hidroxiciclohexil metacrilato; 4-t-butil-2-hidroxiciclohexil metacrilamida (TBA); 6-isopentil-3-hidroxiciclohexil metacrilato; y 2-isohexil-5-hidroxiciclohexil metacrilamida. El monómero de refuerzo normalmente estará presente en la mezcla monomérica en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 25 y preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, basado en el peso total de la mezcla monomérica.

Bausch + Lomb recientemente ha introducido una nueva clase de material de lente que se comercializa bajo el nombre comercial Biotrue® One-Day. Estos materiales tienen casi el mismo contenido de agua y permeabilidad al oxígeno que la córnea humana natural. Por otra parte, este material tiene una película o membrana de retención de agua que reduce al mínimo la absorción de agua de la córnea, lo que puede dar lugar a molestias para el paciente, particularmente en un ambiente seco. Un componente monomérico u oligomérico importante de este material es un poli (alquilenglicol) funcionalizado.

Un ejemplo representativo de un poli (alquilenglicol) adecuado que puede estar funcionalizado en el extremo terminal es un copolímero de bloques de poloxámero. Una clase específica de copolímeros de bloques de poloxámero son los disponibles bajo la marca comercial Pluronic (BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich.). Los poloxámeros incluyen Pluronic y Pluronic inversos. Pluronic son una serie de copolímeros de bloques ABA compuestos de bloques de poli (óxido de etileno)-poli (óxido de propileno)-poli (óxido de etileno) representados generalmente por: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$; donde a es independientemente al menos 1 y b es al menos 1.

Los Pluronic inversos son una serie de copolímeros de bloque BAB, compuestos respectivamente de bloques de poli (óxido de propileno)-poli (óxido de etileno)-poli (óxido de propileno) representados generalmente por: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_b(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_a(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_b\text{H}$ (VIII); donde a es al menos 1 y b es independientemente al menos 1. Los bloques de poli (óxido de etileno), PEO, son hidrófilos, mientras que los bloques de poli (óxido de propileno), PPO, son de naturaleza hidrófoba. Los poloxámeros de cada serie tienen diferentes proporciones de PEO y PPO que en última instancia determina el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) del material, es decir, los valores variables de HLB se basan en los valores variables de a y b, a representa el número de unidades de poli (óxido de etileno) (PEO) hidrófilo que están presentes en la molécula y b representan el número de unidades de poli (óxido de propileno) (PPO) hidrófobo que están presentes en la molécula.

Los poloxámeros y poloxámeros inversos tienen grupos hidroxilo terminales que se pueden funcionalizar terminalmente. Un ejemplo de un poloxámero funcionalizado terminalmente y que se describe a continuación es el poloxámero dimetacrilato (por ejemplo, dimetacrilato Pluronic[®] F127) como se describe en la Publicación de Solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2003/0044468. Otros ejemplos incluyen copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol terminados con glicidilo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.517.933. Por ejemplo, una clase de hidrogeles sin silicona que se preparan usando dimetacrilato Pluronic[®] F127 se describe en la patente de Estados Unidos n.º 8.197.841.

Materiales poliméricos ópticos - Lentes intraoculares.

Como se ha indicado, los materiales ópticos de interés son los utilizados en la fabricación de lentes intraoculares. A continuación se describen brevemente varios tipos de materiales de lentes intraoculares.

En una realización, los materiales poliméricos ópticos se preparan como un copolímero a partir de al menos tres componentes monoméricos. El primer componente monomérico está presente en el copolímero en una cantidad de al menos el 60 % en peso, y su homopolímero tendrá un índice de refracción de al menos 1,50, preferentemente al menos 1,52 o al menos 1.54. El segundo componente monomérico está presente en el copolímero en una cantidad del 3 % al 20 % o del 3 % al 10 %, en peso. El primer y segundo componentes monoméricos juntos representan al menos el 70 % en peso del copolímero. El término "homopolímero" se refiere a un polímero que sustancialmente se deriva completamente del componente monomérico respectivo. Se pueden incluir menores cantidades de catalizadores iniciadores, como es convencionalmente el caso, con el fin de facilitar la formación del homopolímero.

Primeros componentes monoméricos particularmente útiles incluyen estireno, vinil carbazol, vinil naftaleno, bencil-(met)acrilato, fenil-(met)acrilato, naftil-(met)acrilato, 2-fenoxietil-(met)acrilato, 2,3-dibromopropil-(met)acrilato y una mezcla cualquiera de los mismos. Segundos componentes monoméricos particularmente útiles incluyen n-butyl-(met)acrilato, n-hexil-(met)acrilato, 2-etilhexil-(met)acrilato, 2-etoxietil-(met)acrilato, 2,3-dibromopropil-(met)acrilato, 1,1-dihidroperfluorobutil-(met)acrilato y una mezcla cualquiera de los mismos.

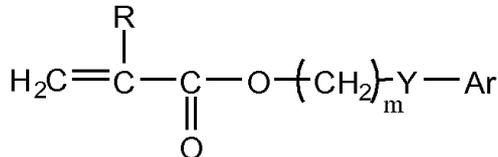
El copolímero además puede incluir un tercer componente monomérico derivado de un componente monomérico hidrófilo. El componente hidrófilo está presente en una cantidad del 2 % al 30 % en peso del copolímero. El componente hidrófilo está presente preferentemente en una cantidad de menos de aproximadamente el 20 % en peso del copolímero. Copolímeros que incluyen aproximadamente el 10 % en peso o más de un componente monomérico hidrófilo tienden a formar hidrogeles si se ponen en un ambiente acuoso. El término "componente monomérico hidrófilo" se refiere a compuestos que producen homopolímeros formadores de hidrogel, es decir, homopolímeros que se asocian con al menos el 25 % de agua, basado en el peso del homopolímero, si se ponen en contacto con una solución acuosa.

Ejemplos específicos de componentes monoméricos hidrófilos útiles incluyen N-vinil pirrolidona; hidroxialquil-(met)acrilatos tales como 2-hidroxietil-(met)acrilato, 3-hidroxipropil-(met)acrilato, 3-hidroxipropil-(met)acrilato, 4-hidroxibutil-(met)acrilato, 2,3-dihidroxipropil-(met)acrilato; acrilamida; N-alquil acrilamidas, tales como N-metil acrilamida, N-etil acrilamida, N-propil acrilamida, N-butyl acrilamida; ácido acrílico; ácido metacrílico; y una mezcla cualquiera de los mismos.

Los materiales ópticos poliméricos probablemente incluirán un componente de reticulación que puede formar enlaces cruzados con al menos el primero o el segundo componentes monoméricos. Preferentemente, el componente de reticulación es multifuncional y puede reaccionar químicamente con el primer y segundo componentes monoméricos. El componente de reticulación a menudo está presente en una cantidad menor con respecto a las cantidades de los primero y segundo componentes monoméricos. Preferentemente, el componente de reticulación está presente en el copolímero en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 % en peso del

copolímero. Los ejemplos de componentes de reticulación útiles incluyen etilenglicol dimetacrilato, dimetacrilato de propilenglicol, diacrilato de etilenglicol y mezclas de los mismos.

En una realización, los materiales poliméricos ópticos se pueden preparar a partir de uno o más monómeros de (met)acrilato aromático que tienen la fórmula:



donde: R es H o CH₃; m es un número entero seleccionado entre 0 y 10; Y es nada, O, S, o NR donde R es H, CH₃, alquilo C₂-C₆, iso-OC₃H₇, fenilo o bencilo; Ar es cualquier anillo aromático, por ejemplo, fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH₃, C₂H₅, nC₃H₇, iso-C₃H₇, OCH₃, C₆H₁₁, Cl, Br, fenilo o bencilo; y un componente de reticulación.

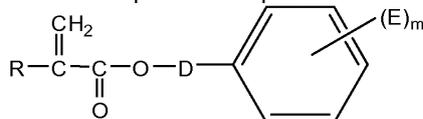
Los ejemplos de monómeros de (met)acrilato aromáticos incluyen, pero no se limitan a:

- 2-etilfenoxi (met)acrilato, 2-etiltiofenil-(met)acrilato,
- 2-etilaminofenil-(met)acrilato, fenil-(met)acrilato, bencil-(met)acrilato, 2-feniletil-(met)acrilato, 3-fenilpropil-(met)acrilato, 4-fenilbutil-(met)acrilato, 4-metilfenil-(met)acrilato, 4-metilbencil-(met)acrilato,
- 2-2-metilfeniletil-(met)acrilato, 2-3-metilfeniletil-(met)acrilato,
- 2-4-metilfeniletil-(met)acrilato, 2-(4-propilfenil)etil-(met)acrilato,
- 2-(4-(1-metiletil) fenil)etil metacrilato, 2-(4-metoxifenil) etil metacrilato.

Generalmente, si el material óptico polimérico se prepara tanto con un acrilato aromático como con un metacrilato aromático tal como se define por la fórmula anterior, los materiales generalmente comprenderán un mayor porcentaje molar de restos éster de acrilato de arilo que de restos éster de metacrilato de arilo. Se prefiere que los monómeros de acrilato de arilo constituyan desde aproximadamente el 60 por ciento molar a aproximadamente el 90 por ciento molar del polímero, mientras que los monómeros de metacrilato de arilo constituyen de aproximadamente el 5 por ciento molar a aproximadamente el 40 por ciento molar del polímero. El más preferido es un polímero que comprende de aproximadamente el 60 al 70 por ciento molar de 2-feniletil- acrilato y aproximadamente el 30-40 por ciento molar de 2-feniletil- metacrilato.

En otra realización, los materiales ópticos poliméricos tendrán un contenido de agua (equilibrio) completamente hidratado del 5 % al 15 % en peso, que también ayuda a minimizar el grado de turbidez después del esfuerzo térmico como se describe, así como minimizar la formación de vacuolas de agua en vivo. Para conseguir el contenido de agua deseado los solicitantes han descubierto que se podría incluir un monómero aromático hidrófilo que tiene la fórmula G-D-Ar, donde Ar es un grupo aromático C₆-C₁₄ con un sustituyente hidrófilo opcional, particularmente si D no es un poli (alquilenglicol), en las composiciones polimerizables. D es un grupo de enlace divalente, y G es un sitio etilénico polimerizable.

Un monómero aromático hidrófilo particular está representado por la fórmula



donde R es hidrógeno o CH₃; D es un grupo divalente seleccionado del grupo que consiste de hidrocarburos C₁-C₁₀ lineales o ramificados y poli (alquilenglicol), y E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxamida, y sustituyentes de alcoholes monohidroxilados y polihidroxilados.

En otra realización, el material óptico polimérico se prepara a partir de un primer componente monomérico arilo, que está presente al 5-25 % en peso, el segundo componente monomérico es 2-hidroxietil-(met)acrilato, que está presente del 30 al 70 % por peso; y del 5 al 45 % en peso de otro alquil-(met)acrilato seleccionado del grupo que consiste en metil-(met)acrilato, etil-(met)acrilato, propil-(met)acrilato, butil-(met)acrilato, pentil-(met)acrilato, hexil-(met)acrilato, heptil-(met)acrilato, nonil-(met)acrilato, estearil-(met)acrilato, octil-(met)acrilato, decil-(met)acrilato, lauril-(met)acrilato, pentadecil-(met)acrilato y 2-etilhexil-(met)acrilato. Entre los (met)acrilatos se prefieren aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de carbono del grupo alquilo.

Componentes monoméricos de arilo ejemplares incluyen acrilato de etilenglicol fenil éter (EGPEA), poli (acrilato de etilenglicol fenil éter) (poliEGPEA), fenil- metacrilato, 2-etilfenoxi-metacrilato, 2-etilfenoxi-acrilato, hexilfenoxi-metacrilato, hexilfenoxi-acrilato, bencil-metacrilato,

- 2-feniletil-metacrilato, 4-metilfenil-metacrilato, 4-metilbencil-metacrilato, 2-2-metilfeniletil-metacrilato, 2-3-metilfeniletil-metacrilato, 2-4-metilfeniletil-metacrilato, 2-(4-propilfenil)etil-metacrilato, 2-(4 -(1-metiletil) fenil) etil-metacrilato,

2-(4-metoxifenil)etil-metacrilato, 2-(4-ciclohexilfenil)etil-metacrilato,

2-(2-clorofenil)etil-metacrilato, 2-(3-clorofenil)etil-metacrilato,

5 2-(4-clorofenil)etil-metacrilato, 2-(4-bromofenil)etil-metacrilato,

2-(3-fenilfenil)etil-metacrilato, 2-(4-fenilfenil)etil-metacrilato,

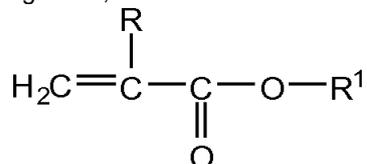
10 2-(4-bencilfenil)etil-metacrilato, incluyendo los correspondientes metacrilatos y acrilatos e incluyendo mezclas de los mismos. EGPEA y poliEGPEA son dos de los primeros componentes monoméricos más preferidos.

15 Una material acrílico hidrófilo de interés particular se basa en una LIO disponible en el mercado que se comercializa por Bausch & Lomb bajo el nombre comercial Akreos®. Este material acrílico comprende aproximadamente el 80 % en peso de HEMA y el 20 % en peso de MMA. Este hidrogel de HEMA puede absorber aproximadamente el 28 % (en peso) de agua. Otro acrílico hidrófilo de interés se conoce como HEMA B, que es un poli (2-hidroxi-etil-metacrilato) reticulado con aproximadamente el 0,9 % (en peso) de etilenglicol dimetacrilato ("EGDMA"). Este hidrogel de HEMA puede absorber aproximadamente el 37 % (en peso) de agua.

20 Otro polímero óptico de interés es un polímero sustancialmente rígido que tiene una temperatura de transición vítrea de al menos aproximadamente la temperatura ambiente normal. Cada uno de los tres componentes monoméricos diferentes preferentemente está presente en el copolímero en una cantidad de al menos el 10 % en peso, más preferentemente, al menos el 20 % en peso. Un polímero óptico ejemplar comprende un copolímero hidratable que incluye: a) al menos el 20 % en peso de un primer componente monomérico, tal como acrilato de etilenglicol fenil éter o acrilato de polietilenglicol fenil éter; b) al menos el 10 % en peso de un segundo componente monomérico, tal como estireno o estireno sustituido; c) al menos el 10 % en peso de un tercer componente monomérico, tal como hidroxietilmetacrilato, hidroxietoxietilmetacrilato, o ácido metacrílico; d) menos del 8 por ciento en peso de un agente de reticulación tal como un diacrilato o un dimetacrilato, y e) del 0,5 % en peso al 2,0 % en peso de un compuesto de fórmula I, II, III o IV.

30 Otro polímero acrílico puede comprender aproximadamente del 52 % en peso al 56 % en peso de un primer acrilato de alquilo, de aproximadamente el 18 % en peso al 22 % en peso de un segundo acrilato de alquilo, de aproximadamente el 24 % en peso al 28 % en peso de un tercer acrilato de alquilo, de aproximadamente el 3 % en peso al 5 % en peso de un agente de reticulación de éster de diacrilato. El primer acrilato de alquilo, segundo acrilato de alquilo y tercer acrilato de alquilo se seleccionan del grupo que incluye, pero no está limitado a, acrilato de fenoxietilo, metacrilato, metacrilato de etilo, acrilato de n-butilo, acrilato de etilo y acrilato de 2-etilhexilo, siempre que el primer, segundo y tercer acrilatos sean cada uno diferentes entre sí. Una realización particular del polímero acrílico consistirá esencialmente en aproximadamente 54 partes de acrilato de fenoxietilo, aproximadamente 20 partes de acrilato de etilo, aproximadamente 26 partes de metacrilato de etilo, aproximadamente 4 partes de etilenglicol dimetacrilato y de 0,5 a 1,5 partes de los compuestos descritos de la fórmula I, II, III o IV.

40 El material óptico polimérico también se puede preparar por copolimerización de una mezcla de monómeros específica que comprende perfluorooctiletiloxipropilen-(met)acrilato, 2-feniletil-(met)acrilato, un monómero de alquil-(met)acrilato que tiene la siguiente fórmula general,



45 donde R es hidrógeno o metilo y R¹ es un grupo alquilo C₄-C₁₂ lineal o ramificado, y un monómero de reticulación. Una lista ejemplar de alquil-(met)acrilato incluyen acrilato de n-butilo, acrilato de isobutilo, acrilato de isoamilo, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de octilo, acrilato de isooctilo, acrilato de decilo, acrilato de isodecilo.

50 El perfluorooctiletiloxipropilen-(met)acrilato está presente del 5 % al 20 % en peso, el 2-feniletil-(met)acrilato está presente del 40 % al 60 % en peso, el alquil-(met)acrilato está presente del 30 % al 50 % en peso y el agente de reticulación está presente del 0,5 % al 4 % en peso.

55 Como se ha indicado, el polímero óptico probablemente incluirá un agente de reticulación. El agente(s) de reticulación copolimerizable útil para formar el material copolimérico de la invención incluye cualquier compuesto etilénicamente insaturado terminalmente que tiene más de un grupo insaturado. Preferentemente, el agente de reticulación incluye un diacrilato o un dimetacrilato.

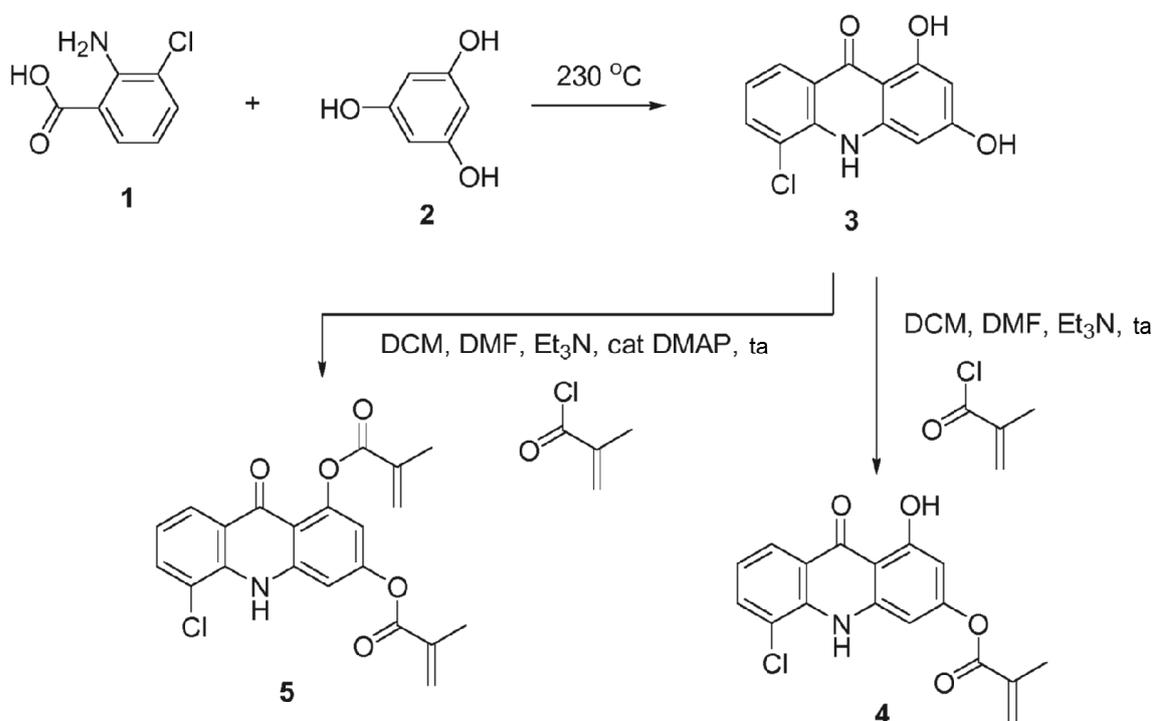
60 Los materiales ópticos poliméricos generalmente se preparan por métodos de polimerización convencionales a partir de los respectivos componentes monoméricos. Se prepara una mezcla de polimerización de los monómeros en las cantidades seleccionadas y se añade un iniciador de radicales libres térmico convencional. La mezcla se introduce

en un molde de forma adecuada para formar el material óptico y se inicia la polimerización por calentamiento suave. Los iniciadores térmicos de radicales libres típicos incluyen peróxidos, tales como peróxido de benzofenona, peroxicarbonatos, tales como peroxidicarbonato de bis-(4-t-butilciclohexilo), azonitrilos, tales como azobisisobutironitrilo. Un iniciador preferido es peroxidicarbonato de bis-(4-t-butilciclohexilo) (PERK). Como alternativa, los monómeros se pueden fotopolimerizar usando un molde que sea transparente a la radiación actínica de una longitud de onda capaz de iniciar la polimerización de estos monómeros acrílicos por sí mismo. También se pueden introducir compuestos fotoiniciadores convencionales, por ejemplo, un tipo de fotoiniciador de benzofenona, para facilitar la polimerización.

10 Ejemplos

Preparación de los Ejemplos 4 y 5: Esquema 1

15 La preparación de 5-cloro-1,3-dihidroxiacridona (compuesto **3**) y sus derivados de metacrililo (compuestos **4** y **5**) es como se muestra en el Esquema 1 a continuación. El compuesto **3** se sintetizó siguiendo un protocolo de la bibliografía (J. Med. Chem. 2003, 46, 5015-5020). La mono- y di-acilación del compuesto **3** proporcionaron el Compuesto **4** y el compuesto **5**, respectivamente. Esquema 1



20 **Preparación del Compuesto 3.** Un reactor sellado de 250 ml se cargó con ácido 2-amino-3-clorobenzoico (8,58 g, 50 mmol), y 1,3,5-trihidroxibenceno (110 mg, 1,0 mmol). La mezcla se calentó entonces a 230 °C durante 40 min. Los sólidos se fundieron después de ~10 minutos y se permanecieron como líquido durante ~1 minuto antes de solidificar de nuevo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se utiliza acetona (600 ml) para romper los sólidos y se transfiere a un matraz Erlenmeyer de 1 l. La suspensión se agitó durante 30 minutos con la rotura periódica del sólido con una espátula². El sólido se filtró y se lavó con acetona (200 ml), dando un polvo de color amarillo oscuro a color marrón. El polvo se trituro después en metanol caliente (1,5 l) a 60 °C durante 30 minutos y se filtró y a continuación la suspensión se enfrió a -30 °C y se lavó con metanol (200 ml) para proporcionar el producto **3** (4,87 g, 37 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆): 6,06 (1H, d, J = 2,3), 6,81 (1H, d, J = 2,0), 7,23 (1H, t, J = 8,1), 7,87 (1H, d, J = 7,3), 8,11 (1H, d, J = 7,3), 10,64 (1H, s), 10,97 (1H, s); LC-MS: m/z + 1 = 262,1.

35 **Ejemplo 4.** Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el compuesto **3** (0,5 g, 1,9 mmol) y se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) y diclorometano anhidro (5 ml). Se añadió trietilamina (0,3 g, 2,9 mmol, 1,5 equiv) seguido de cloruro de metacrililo (0,24 g, 2,3 mmol, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30-50 %/hexanos) para proporcionar el producto como un sólido amarillo, que se trituro con 1:1 de acetato de etilo/hexanos (100 ml), se filtró y se secó (167 mg, 27 %). RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,01 (3H, s), 5,95 (1H,

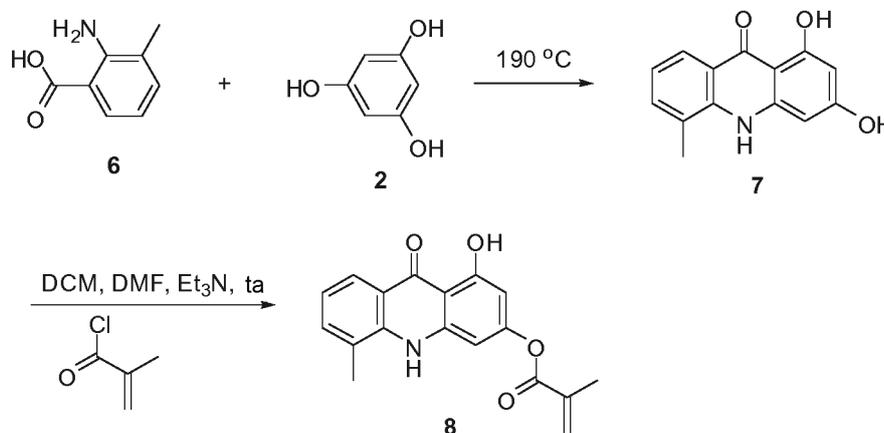
s), 6,32 (1H, s), 6,48 (1H, dd, $J = 0,9, 1,4$), 7,30 (2H, m), 7,96 (1H, m), 8,21 (1H, m), 11,35 (1H, s). LC-MS: $m/z + 1 = 330,3$. El espectro de transmisión del Ejemplo 4 en cloruro de metileno a $100 \mu\text{m}$ se muestra en la Figura 1.

5 **Ejemplo 5.** Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el compuesto **3** (0,5 g, 1,9 mmol), y se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) y diclorometano anhidro (5 ml). Se añadió trietilamina (0,58 g, 5,73 mmol, 3 equiv) y dimetilaminopiridina catalítica (10 mg) seguido de cloruro de metacrililo (0,44 g, 4,2 mmol, 2,2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30-50 %/hexanos) para proporcionar el producto en forma de sólido amarillo pálido, que se trituró con 1:1 de acetato de etilo/hexanos (100 ml), se filtró y se secó (390 mg, 51 %) RMN ^1H (DMSO- d_6) : 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 5,93 (2H, dd, $J = 0,9, 27,3$), 6,29 (2H, d, $J = 26,1$), 6,95 (1H, d, $J = 2,1$), 7,24 (1H, t, $J = 7,5$), 7,88 (2H, m), 8,10 (1H, dd, $J = 1,2, 8,1$), 11,35 (1H, s) (véase anexo 5). LC-MS: $m/z + 1 = 397,8$.

15 Preparación del Ejemplo 8: Esquema 2

Se utiliza un proceso similar al del Ejemplo 4 con la excepción de que el ácido 2-amino-3-metilbenzoico se sustituye por el Compuesto 1 como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



20

25 **Preparación del compuesto 7.** Un reactor sellado de 250 ml se cargó con ácido 2-amino-3-metilbenzoico (**6**) (7,56 g, 50 mmol, 1 equiv) y 1,3,5-trihidroxibenceno (**2**) (7,57 g, 60 mmol, 1,2 equiv). A continuación se calentó la mezcla a $190 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 40 min. Los sólidos se fundieron después de ~10 minutos y permanecieron como líquido durante ~2 minutos antes de solidificarse de nuevo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se utilizó acetona (300 ml) para romper los sólidos en un mortero y mano de mortero y se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 1 l. La suspensión se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con acetona (50 ml), proporcionando el producto **7** (2,6 g, 22 %) en forma de un polvo de color amarillo oscuro a color marrón.

30 **Ejemplo 8.** Un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas se cargó con el compuesto **7** (4,82 g, 20 mmol, 1 equiv) y se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (30 ml) y diclorometano anhidro (30 ml). La mezcla se enfrió a $0 \text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió trietilamina (3 g, 30 mmol, 1,5 equiv). Se añadió cloruro de metacrililo (2,1 g, 20 mmol, 1 equiv), manteniendo la temperatura $<5 \text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 12 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20-30 %/hexanos) para proporcionar el producto como un sólido amarillo, que se trituró con 1:4 acetato de etilo/hexanos (100 ml), se filtró y se secó para dar 1,9 g del producto. Se aislaron 115 mg adicionales del producto a partir del filtrado después de la concentración y la resuspensión en EtOAc/hexanos. Rendimiento total: 2,01 g (33 %).

40

Preparación del Ejemplo 15: Esquema 3

45 **Preparación del Compuesto 11.** Un matraz de tres bocas de 250 ml se cargó con alcohol **10** (10 g, 139 mmol, 1 equiv), diclorometano (100 ml, 10 vol) y trietilamina (21 g, 208 mmol, 1,5 equiv) y después se enfrió a $5 \text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió cloruro de trimetilacetilo (17,4 g, 167 mmol, 1,2 equiv) gota a gota manteniendo la temperatura $<10 \text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y el análisis TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano ($2 \times 100 \text{ ml}$). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Una columna rápida de tapón de gel de sílice usando EtOAc al 10-20 %/hexanos proporcionó el producto **11** puro como un aceite incoloro (Rendimiento: 18,1 g¹).

50

Preparación del Compuesto 12. Un matraz de tres bocas de 100 ml se cargó con el compuesto **11** (6,24 g, 40 mmol, 1 equiv) y diclorometano (20 ml, 3 vol). Se añadió una solución de Br₂BH·SMe₂ (40 ml, 1 M en DCM, 40 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura <30 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (7,5 ml) y después se diluyó con MTBE (25 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y la capa acuosa se separó, que se extrajo una vez con MTBE (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MTBE (100 ml) y KHF₂ (8,7 g, 111 mmol), seguido de agua (35 ml) durante un período de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 3 h, y después se concentró. El compuesto en bruto se disolvió en acetona (100 ml), se filtró, y se concentró. El sólido blanco resultante se purificó por disolución en acetona caliente y precipitación con MTBE, proporcionando el producto **12** como un sólido blanco (4,5 g, 43 %).

Preparación del Compuesto 9. Un matraz de tres bocas de 250 ml se cargó con el compuesto **7** (2 g, 8,3 mmol, 1 equiv), diclorometano (50 ml, 25 vol), trietilamina (12 ml) y DMAP (2,02 g, 16,6 mmol, 2 equiv) y continuación se enfrió a 5 °C. Se añadió anhídrido triflico (2,58 g, 9,1 mmol, 1,1 equiv) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Una columna de gel de sílice usando EtOAc al 10-30%/hexanos proporcionó el producto **9** puro como un sólido amarillo después de resuspenden en EtOAc/hexanos (rendimiento: 1,3 g, 43 %).

Preparación del compuesto 13. Un tubo sellado de 100 ml se cargó con el compuesto **9** (0,9 g, 2,41 mmol, 1 equiv), el compuesto **12** (0,7 g, 2,65 mmol, 1,1 equiv), carbonato de cesio (2,36 g, 7,23 mmol, 3 equiv), tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se añadió Pd(dppf) (351 mg, 0,48 mmol, 20 % molar). La mezcla se burbujeó de nuevo durante 2 minutos y se selló y se calentó a 110 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite con lavados de acetato de etilo. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La columna de gel de sílice utilizando el 10-30 % de EtOAc/hexanos proporcionó el producto **13** puro como un aceite marrón (rendimiento: 0,24 g, 26 %).

Preparación del Compuesto 14. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con compuesto **13** (0,24 g, 0,63 mmol, 1 equiv) y THF (10 ml) y después se enfrió a 5 °C. Se añadió Vitride gota a gota (solución al 65 % en peso de Red-Al o de hidruro de bis(2-metoxietoxi) aluminio sódico en tolueno, 0,39 g, 2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el análisis TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió cuidadosamente por adición gota a gota de 1 ml de solución de sulfato de sodio saturado. La solución clara se decantó y se concentró bajo presión reducida. La columna de gel de sílice usando EtOAc al 20-50%/hexanos dio el producto **14** puro como un aceite amarillo (rendimiento: 60 mg, 32 %).

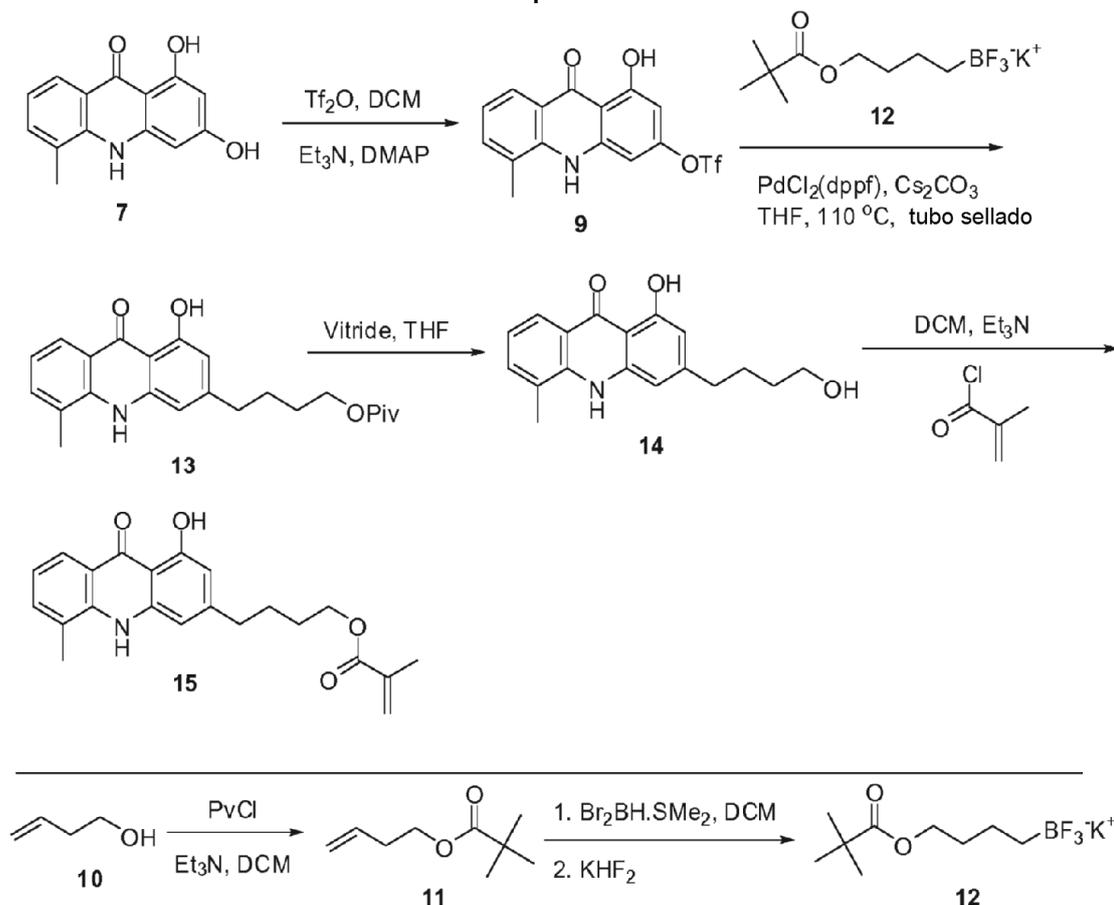
Ejemplo 15. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con el compuesto **14** (60 mg, 0,2 mmol, 1 equiv) y se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (30 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv). Se añadió cloruro de metacrililo (25 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv) manteniendo la temperatura <5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 12 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (10-30 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (50 mg, 68 %).

Preparación del Ejemplo 19: Esquema 4.

Preparación del Compuesto 16. Un matraz de tres bocas de 250 ml se cargó con el compuesto **3** (2 g, 7,6 mmol, 1 equiv), diclorometano (50 ml, 25 vol), trietilamina (12 ml) y DMAP (1,84 g, 15,2 mmol, 2 equiv) y continuación se enfrió a 5 °C. Se añadió anhídrido triflico (2,36 g, 8,4 mmol, 1,1 equiv) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La columna de gel de sílice usando EtOAc al 10-30%/hexanos proporcionó el producto **16** puro como un sólido amarillo después de resuspender en EtOAc/hexanos (rendimiento: 1,6 g, 53 %).

Preparación del compuesto 17. Un tubo sellado de 100 ml se cargó con el compuesto **16** (1,3 g, 3,3 mmol, 1 equiv), el compuesto **12** (1,05 g, 3,96 mmol, 1,1 equiv), carbonato de cesio (3,2 g, 9,9 mmol, 3 equiv), tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se añadió Pd(dppf) (483 mg, 0,66 mmol, 20 % molar). La mezcla se burbujeó de nuevo durante 2 minutos y se selló y se calentó a 110 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite con lavados de acetato de etilo. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La columna de gel de sílice utilizando el 10-30 % de EtOAc/hexanos proporcionó el producto **17** puro como un aceite marrón (rendimiento: 0,42 g, 32 %).

Esquema 3



5 Preparación de Compuesto 18. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con compuesto 17 (0,32 g, 0,8 mmol, 1 equiv) y THF (10 ml) y después se enfrió a 5 °C. Se añadió Vitride gota a gota (solución al 65 % en peso de Red-Al o de hidruro de bis(2-metoxietoxi) aluminio sódico en tolueno, 0,5 g, 1,6 equiv, 2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el análisis TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió cuidadosamente por adición gota a gota de 1 ml de solución de sulfato de sodio saturado. La solución clara se decantó y se concentró bajo presión reducida. La columna de gel de sílice usando EtOAc al 20-50 %/hexanos dio el producto 18 puro como un aceite amarillo (rendimiento: 120 mg, 48 %).

15 Ejemplo 19: Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con el compuesto 18 (115 mg, 0,36 mmol, 1 equiv) y se disolvió en diclorometano anhidro (10 ml) y DMF (5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (55 mg, 0,54 mmol, 1,5 equiv). Se añadió cloruro de metacrililo (45 mg, 0,43 mmol, 1,2 equiv) manteniendo la temperatura <5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 12 horas. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (10-30 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (35 mg, 25 %) después de la trituración en acetato de etilo/hexanos.

25 Ejemplo 20. Se preparó una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, N-vinil-2-pirrolidona (NVP) (90 por ciento en peso); 4-t-butil-2-hidroxiclohexil metacrilato (TBE) (10 por ciento en peso), dimetacrilato Pluronic®F127 (5 por ciento en peso), etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) (0,15 por ciento en peso), alil-metacrilato (AMA) (0,15 por ciento en peso) y 2-hidroxipropil-metacrilato (HEMA) (2 por ciento en peso), Ejemplo 4 (2,0 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica se echó en un molde de lente de contacto de polipropileno y se curó térmicamente durante 4 horas aproximadamente (véase más adelante). La lente de contacto resultante tenía un contenido de agua en equilibrio (CAE) de aproximadamente el 79 % en peso y una Dk de 45.

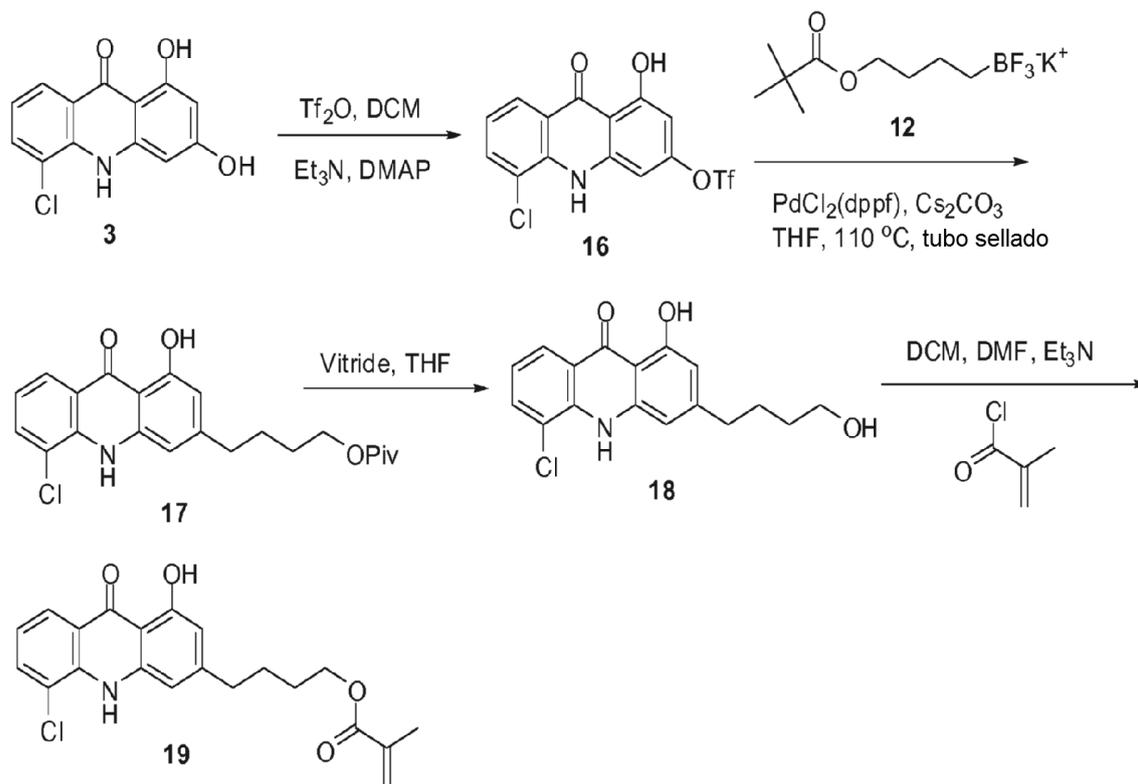
30 Condiciones de curado. Las formulaciones se preparan añadiendo el Ejemplo 4 a una mezcla de monómeros en las cantidades indicadas. Las mezclas se agitaron durante la noche, y después se filtraron a través de un filtro de 0,45 µm. Las lentes se moldearon a mano en un ambiente de aire seco pipeteando 22 µl de mezcla en los moldes

anteriores de polipropileno y poniendo el molde posterior encima.

Las lentes se curaron de acuerdo con el siguiente proceso:

- 5 1) Purga de 3 horas a 25 °C
- 2) Rampa hasta 45 °C a 10 grados/min
- 3) Mantenimiento a 45 °C durante 3 horas
- 4) Rampa a 93 °C a 1 grado/min
- 5) Mantenimiento a 93 °C durante 30 minutos
- 10 6) Rampa a 110 °C a 1 grado/min
- 7) Mantenimiento a 110 °C durante 2 horas
- 8) Enfriamiento a 25 °C a 1 grado/min

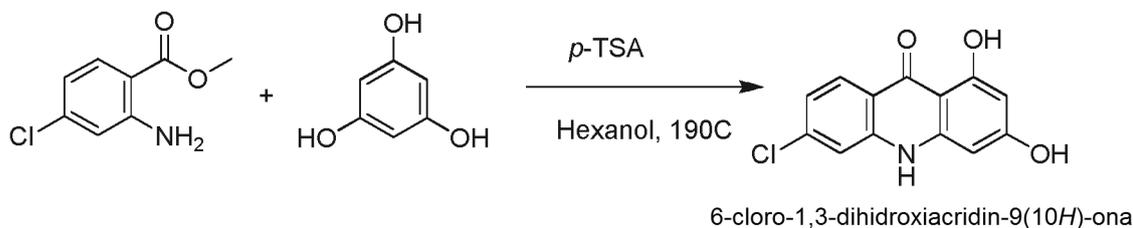
Esquema 4



15

Preparación de los isómeros del Compuesto 3.

Esquema 5



20

Después del curado, las lentes se liberaron secas y se extrajeron en agua DI (10 ml/lente) a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente se colocaron en un vial de 4 ml de solución salina tamponada con borato, se sellaron con un tapón engrazado y se esterizaron con un ciclo de autoclave.

25

Ejemplo 21. El mismo procedimiento y mezcla de monómeros del Ejemplo 20 con la excepción de que la mezcla de monómeros contenía el Ejemplo 4 a una concentración del 1,0 por ciento en peso. La lente de contacto resultante tenía un contenido de agua en equilibrio (CAE) de aproximadamente el 79 % en peso y una Dk de 46.

Ejemplo 22. El mismo procedimiento y mezcla de monómeros del Ejemplo 20 con la excepción de que la mezcla de monómeros contenía el Ejemplo 4 a una concentración del 0,5 por ciento en peso. La lente de contacto resultante tenía un contenido de agua en equilibrio (CAE) de aproximadamente el 81 % en peso y una Dk de 48.

5 Ejemplo 23. Se preparó una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, N-vinil-2-pirrolidona (NVP) (90 por ciento en peso); 4-t-butil-2-hidroxiciclohexil metacrilato (TBE) (10 por ciento en peso), dimetacrilato Pluronic®F127 (5 por ciento en peso), etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) (0,15 por ciento en peso), alil-metacrilato (AMA) (0,15 por ciento en peso) y 2-hidroxipropil-metacrilato (HEMA) (2 por ciento en peso), Ejemplo 4 (2,0 por ciento en peso), SA-benzotriazol (2,0 por ciento en peso), y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica se echó en un molde de lente de contacto de polipropileno y se curó térmicamente durante aproximadamente 4 horas. La lente de contacto resultante tenía un contenido de agua en equilibrio (CAE) de aproximadamente el 76 % en peso y una Dk de 44.

15 Ejemplo 24. El mismo procedimiento y mezcla de monómeros del Ejemplo 23 con la excepción de que la mezcla de monómeros contenía el Ejemplo 4 a una concentración del 2,0 por ciento en peso y SA-benzotriazol al 3,0 por ciento en peso. La lente de contacto resultante tenía un contenido de agua en equilibrio (CAE) de aproximadamente el 76 % en peso y una Dk de 44.

Preparación de una lente intraocular

20 Ejemplo 25

Se preparó una mezcla de monómeros de 30 g con los componentes de la lista de la Tabla 4 y la mezcla se agitó hasta que era uniforme.

25

	Masa real	% en peso
MiSAmA	25,6028 g	85,72
MMA	4,1545 g	13,91
EGDMA	0,0169 g	0,06
Vazo 64	<u>0,0336 g</u>	<u>0,11</u>
	29,8688 g	99,8 %

30 Se ensamblaron placas de vidrio silanizado, con unas dimensiones de 83 mm por 100 mm, utilizando cinta de teflón como junta para controlar el espesor de la película curada a 0,5 mm y 1,0 mm. Los bordes exteriores de las placas de vidrio ensambladas se sellaron con una silicona RTV y se dejaron curar. Las placas de vidrio ensambladas se llenaron con la mezcla de monómero usando una jeringa y una aguja hipodérmica, se dejó que la aguja sobresaliese de la parte superior del ensamblaje para que actuase como orificio de ventilación durante el ciclo de curado. Se utilizan varios clips de carpeta para mantener unido el ensamblaje durante el curado. Se utilizaron las siguientes condiciones de curado con un horno de aire forzado: 55 °C, 1 h; 65 °C, 1 h; 75 °C, 1 h; y 110 °C, 1 h. Los moldes se dejaron enfriar mientras aún estaban en el horno. A continuación los moldes se desmontaron.

35 A la mezcla de la Tabla 4 se le añadió las siguientes concentraciones del Ejemplo 4: 0,3 % en peso, Ejemplo 25a; 0,5 % en peso, Ejemplo 25b; y 1,0 % en peso, Ejemplo 25c. Los espectros de transmisión se muestran en la Figura 5.

40 Para obtener los espectros de transmisión de los materiales curados se cortaron cinco cuadrados de 8 × 8 mm de cada película. Cada muestra se pesó a 0,0001 g y se midió su espesor con un micrómetro. A continuación las muestras se hidrataron en 5 ml de solución salina equilibrada (BSS) durante el fin de semana. Se obtuvo un escáner UV/vis en aire para cada muestra en estado hidratado (300 a 1100 nm, 240 nm/min, ranura = 2 nm, factor de suavizado = 4, intervalo de datos = 0,1 nm) con un espectrómetro Perkin Elmer Lambda 35 equipado con una esfera de integración Labsphere RSA-PE-20. Se utilizó un soporte de muestra que tiene una abertura de 3 mm de diámetro. Las muestras se sellaron en viales de suero con 5 ml de BSS fresco y se trataron en autoclave a 121 °C durante 1 h y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante la noche. De nuevo, se llevaron a cabo espectros de transmisión sobre las películas tratadas en autoclave, y las películas se midieron de nuevo para su espesor. El contenido de agua en equilibrio (CAE) de cada muestra se determinó a partir de su masa hidratada inicial y después del autoclave por:

$$\text{CAE (\%)} = [(masa hidratada - masa inicial)/masa hidratada] \times 100$$

55 Las películas mostraron una excelente transparencia sin ninguna turbidez obvia en ambos estados seco e hidratado. Los espesores promedio de las muestras secas tal como fueron moldeadas eran de $0,47 \pm 0,01$ mm y $0,89 \pm 0,01$ mm, respectivamente. Después de someter a autoclave en BSS, los valores promedio fueron de $0,51 \pm 0,03$ mm y $0,97 \pm 0,01$ mm. La CAE promedio de las muestras más finas fue del $24,9 \pm 0,7$ % y del $25,7 \pm 0,1$ % para las muestras más gruesas. La CAE promedio general para las 10 muestras fue del $25,3 \pm 0,6$ %.

60 Se obtuvieron los espectros de transmisión de las muestras hidratadas antes y después del autoclave. Comparando

los valores de corte antes y después del autoclave, los datos indican que la incorporación del Ejemplo 4 es bastante resistente a la hidrólisis, que es inesperado puesto que normalmente cabría esperar un enlace éster fenólico potencialmente lábil. Un resumen de los valores de corte del 10 % se tabulan a continuación.

Condición de la película	Espesor \pm SD	λ al 10 % de T
Hidratada, antes del autoclave	ND	421,4 \pm 0,8
Hidratada, después de la autoclave	0,51 \pm 0,03	419,6 \pm 0,9
Hidratada, antes del autoclave	ND	430,0 \pm 0,1
Hidratada, después de la autoclave	0,97 \pm 0,01	429,5 \pm 0,1

5

Ejemplo 26.

Se preparó una mezcla de monómeros de 40 g con los componentes de la lista de la Tabla 5 y se agitó la mezcla hasta que sea uniforme. El poli(EGPEA) es poli (acrilato de etilenglicol fenil éter).

10

	Tabla 5	
	masa real	% en peso
PoliEGPEA	15,9683 g	39,90 %
estireno	10,3255 g	25,80 %
MiSAmA	11,9547 g	29,87 %
EGDMA	1,612 g	4,03 %
Ej. 4	0,1162 g	0,29 %
Vazo 64	0,0394 g	0,10 %
	40,0161 g	100,00 %

A la mezcla de la Tabla 5 se le añadió X-monómero: Ejemplo 26a, 0,1 % en peso; Ejemplo 26b, 0,25 % en peso; y Ejemplo 26c, 0,5 % en peso. Los espectros de transmisión para los Ejemplos 26a, 26b y 26c se muestran en la Figura 6.

15

Se ensamblaron placas de vidrio silanizado (83 mm por 100 mm) utilizando cinta de teflón como junta para controlar el espesor de la película curada a 0,5 mm y 1,0 mm. Los bordes exteriores de las placas de vidrio ensambladas se sellaron con una silicona RTV y se dejan curar. Las placas de vidrio ensambladas se llenan con la mezcla de monómero usando una jeringa y una aguja hipodérmica; se dejó que la aguja sobresaliese de la parte superior del ensamblaje para actuar como orificio de ventilación durante el ciclo de curado. Se utilizan varios clips de carpeta para mantener unido el ensamblaje durante el curado.

20

Se siguen las siguientes condiciones de curado: baño de agua a 50 °C, 24 h; baño de agua a 60 °C, 24 h; y horno de vacío a 90 °C, 24 h. Las placas de vidrio se desmontaron y el curado se prosiguió con las siguientes condiciones: horno de vacío a 150 °C, 24 h; estufa de vacío a 70 °C, 6 h (Etapa de aplanamiento de la película).

25

Cinco discos de 8 mm de diámetro se perforaron a cada espesor de película. Cada muestra se pesó a 0,0001 g y su espesor se midió con un micrómetro. Los discos se extrajeron con 1-propanol (2,5 h a 50 °C) y se secaron durante la noche a vacío a 95 °C. Se obtuvieron los espectros de UV/vis en aire. Se obtuvo un escáner de luz UV/vis de los discos extraídos y secados en aire para cada muestra (300 a 1100 nm, 240 nm/min, ranura = 2 nm, factor de suavizado = 4, intervalo de datos = 0,1 nm) con un espectrómetro Perkin Elmer Lambda 35 equipado con una esfera de integración Labsphere RSA-PE-20. Se utilizó un soporte de muestra que tiene una abertura de 3 mm de diámetro. Posteriormente las muestras se hidrataron en 5 ml de solución salina de banco de sangre (BBS) durante la noche. De nuevo se obtuvieron los espectros de transmisión en estado hidratado (pre-gamma). Las muestras se sellaron en viales acrílicos con BBS fresco y se esterizaron por irradiación gamma a FTSI (Mulberry, FL) con una dosis suministrada de entre 26,5 y 32,7 kGy. De nuevo se obtuvieron los espectros de transmisión sobre las muestras esterilizadas, y las películas se midieron de nuevo para su espesor.

30

35

Las películas mostraron una excelente transparencia sin ninguna turbidez obvia en ambos estados seco e hidratado. Los espesores promedio de las muestras secas tal como fueron moldeadas eran de 0,47 \pm 0,01 mm y 0,93 \pm 0,01 mm, respectivamente. Después de someter a irradiación gamma en BBS, los valores promedio fueron de 0,47 \pm 0,01 mm y 0,91 \pm 0,01 mm. El valor de corte del 10 % se midió a 427 a 433 nm, dependiendo del grosor. Debido a que el Ejemplo 4 es soluble en 1-propanol, los espectros de transmisión indican que el bloqueador de violeta se une covalentemente a la red polimérica. A esta concentración (0,29 %) hay un agujero en la región UV a aproximadamente 330 nm. Al comparar los valores de corte antes y después de la esterilización se puede ver que el Ejemplo 4 es estable a la radiación gamma. Un resumen de los valores de corte del 10 % se tabulan a continuación.

40

45

Condición de la película	Espesor \pm SD	λ al 10 % de T
Hidratada, pre-gamma	ND	427,0 \pm 0,1
Hidratada, post-gamma	0,89 \pm 0,01	426,9 \pm 0,2
Hidratada, pre-gamma	ND	433,8 \pm 0,1
Hidratada, post-gamma	0,91 \pm 0,01	433,9 \pm 0,1

Ejemplo 27

Se preparó una mezcla de monómeros con los componentes enumerados como S5 en la Tabla 3 usando Vazo 64 como iniciador térmico. A esta mezcla se le añadió el 1,0 % en peso del Ejemplo 4. Se siguieron las siguientes condiciones de curado.

5

- 30 minutos de purga con N₂

10

- Rampa a 65 °C a 8 °C/min

- Mantener a 65 °C durante 19 min

- Rampa a 93 °C a 2 °C/min

15

- Mantener a 93 °C durante 30 min

- Rampa a 110 °C a 1 °C/min

20

- Mantener a 110 °C durante 59 min

- Enfriar a 25 °C a 1,2 °C/min.

Ejemplo 28

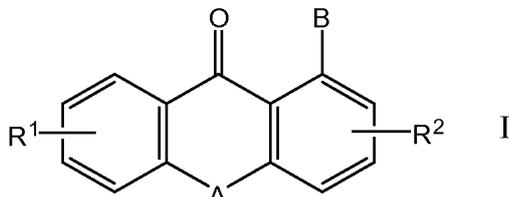
25 Igual que en el Ejemplo 27, excepto que a la mezcla se le añadió el 1,0 % en peso del Ejemplo 4 y el 1,0 % en peso de SA-monómero

Ejemplo Comparativo 1

30 Igual que en el Ejemplo 27, excepto que a la mezcla se le añadió el 2,0 % en peso de SA-monómero. Los espectros de transmisión para los Ejemplos 27 y 28, y el Ejemplo Comparativo 1 se muestran en la Figura 4.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero óptico que comprende unidades monoméricas de uno o más monómeros de lente y unidades monoméricas de un monómero absorbente de luz de fórmula I



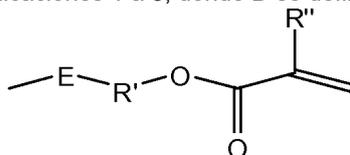
5 donde A es NH o NR; B es OH, NH₂ y F; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Me, Et, i-propilo, t-butilo, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NH₃⁺, NHR, NR₂, NH₂R⁺, NR₃⁺, CN, C(O)OH, C(O)OR, C(O)R, Ar, OAr, SH, SR, S(O)OR, y D, donde al menos uno de R₁ y R₂ es D, y D es un radical alifático con de uno a doce carbonos, incluye un grupo polimerizable etilénico, y está opcionalmente sustituido con oxígeno o nitrógeno, y donde R es un alquilo C₁-C₆.

2. El polímero de la reivindicación 1 donde A es NH; y B es OH o NH₂.

3. El polímero de las reivindicaciones 1 o 2, donde R¹ es H, Me, Cl u OR y R₂ es D.

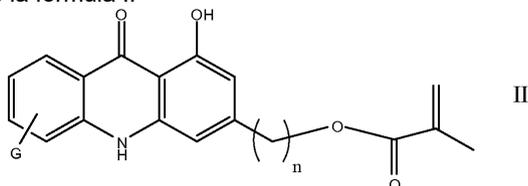
4. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde D se selecciona entre -R⁴, -OR⁴ o -C(O)OR⁴, donde R⁴ es un radical alifático con cuatro a doce átomos de carbono e incluye el grupo polimerizable etilénico.

5. El polímero de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde D se define por la siguiente fórmula



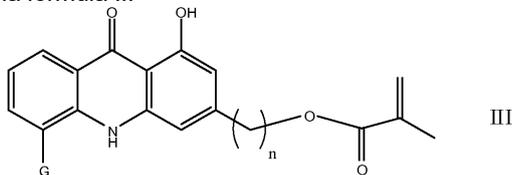
20 donde R' es alquileo C₂-C₁₀ que puede ser de cadena lineal o ramificada; E es O o nada; y R'' es H, CH₃.

6. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde las unidades monoméricas están representadas por monómeros seleccionados de la fórmula II



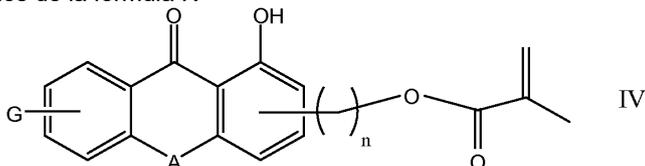
25 donde G es H, Me, Cl u OR⁵, R⁵ es alquilo C₁-C₄, y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

7. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde las unidades monoméricas están representadas por monómeros seleccionados de la fórmula III



30 donde G es H, Me, Cl u OR⁵, R⁵ es alquilo C₁-C₄, y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

8. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde las unidades monoméricas están representadas por monómeros seleccionados de la fórmula IV



35 donde G es H, Me, Cl u OR⁵, R⁵ es alquilo C₁-C₄, A es NH o NR, y R es un alquilo C₁-C₆, y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

9. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde las unidades monoméricas de la fórmula I

representan del 0,1 % en peso al 5 % en peso del material de polímero.

5 10. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde el polímero presenta un espectro de transmisión que transmite menos del 15 % de la luz a 420 nm y transmite más del 75 % de la luz a 450 nm, donde el espectro de transmisión se mide en un uno mm gruesa muestra del polímero.

11. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde el polímero presenta un espectro de transmisión que transmite menos del 30 % de la luz a 420 nm y transmite más del 75 % de la luz a 450 nm.

10 12. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que además comprende unidades monoméricas de un compuesto absorbente de luz UV distinto de los compuestos de fórmula I.

15 13. El polímero de la reivindicación 12 donde el compuesto absorbente de luz UV distinto de los compuestos de fórmula I incluye una estructura química de benzotriazol.

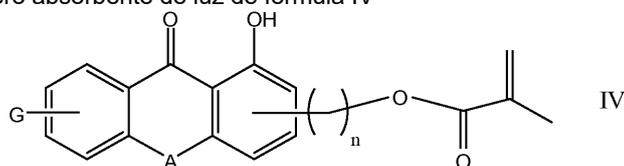
14. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que además comprende unidades monoméricas hidrófilas seleccionadas del grupo que consiste en: N-vinil pirrolidona; 2-hidroxietil-metacrilato; N,N-dimetil acrilamida; ácido acrílico; y ácido metacrílico.

20 15. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que además comprende unidades monoméricas de estireno y 2-hidroxietil-metacrilato, que en conjunto representan más del 50 % en peso del polímero.

25 16. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que además comprende unidades monoméricas de N-vinil-2-pirrolidona, que representa más del 80 % en peso del polímero.

17. Una lente oftálmica seleccionada entre un lente de contacto o una lente intraocular que comprende el material polímero óptico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

30 18. Un polímero óptico que comprende unidades monoméricas de uno o más monómeros de lente y unidades monoméricas de un monómero absorbente de luz de fórmula IV



donde A es NH o NR⁵; G es H, alquilo C₁-C₄, Cl u OR⁵, y R⁵ es alquilo C₁-C₄; y n es 0,1, 2, 3, 4, 5 o 6.

35 19. El polímero de la reivindicación 18 donde el polímero presenta un espectro de transmisión que transmite menos del 15 % de la luz a 420 nm y transmite más del 75 % de la luz a 450 nm, donde el espectro de transmisión se mide en una muestra del polímero de un mm de espesor.

40 20. El polímero de las reivindicaciones 18 o 19, que además comprende unidades monoméricas hidrófilas seleccionadas del grupo que consiste en: N-vinil pirrolidona; 2-hidroxietil-metacrilato; N,N-dimetil acrilamida; ácido acrílico; y ácido metacrílico.

45 21. El polímero de las reivindicaciones 18 o 19 que además comprende unidades monoméricas de estireno y 2-hidroxietil-metacrilato, que en conjunto representan más del 50 % en peso del polímero.

22. El polímero de las reivindicaciones 18 o 19 que además comprende unidades monoméricas de N-vinil-2-pirrolidona, que representan más del 80 % en peso del polímero.

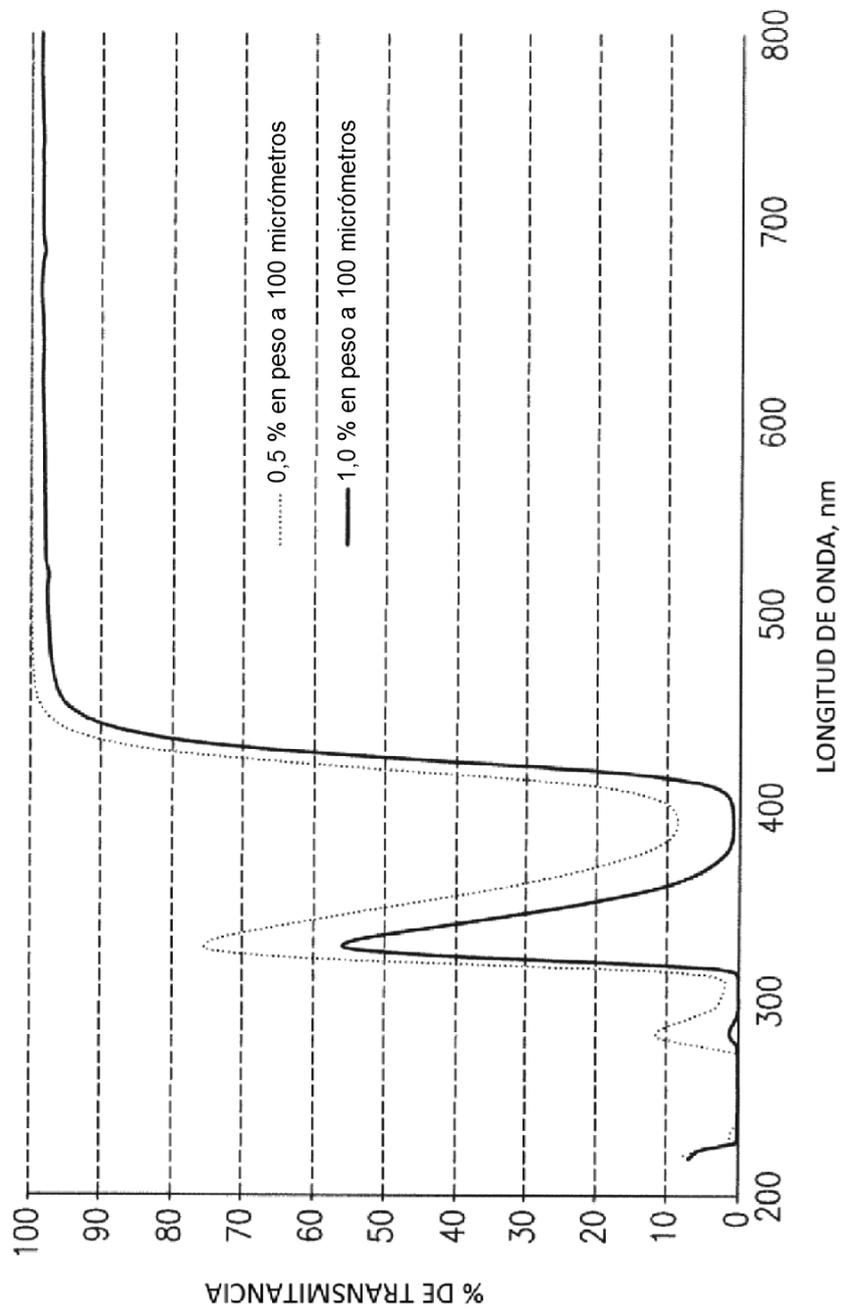


FIG.1

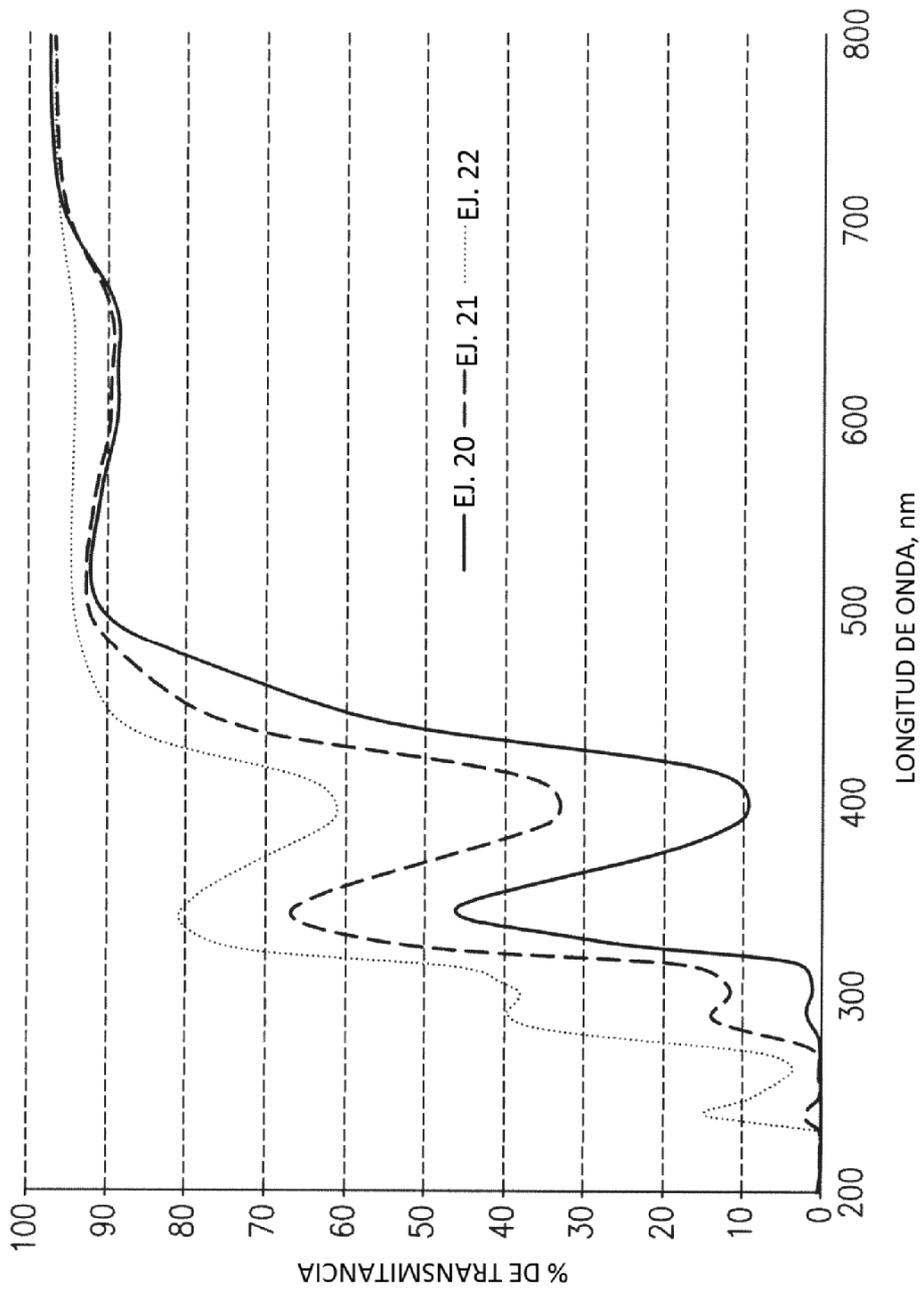


FIG.2

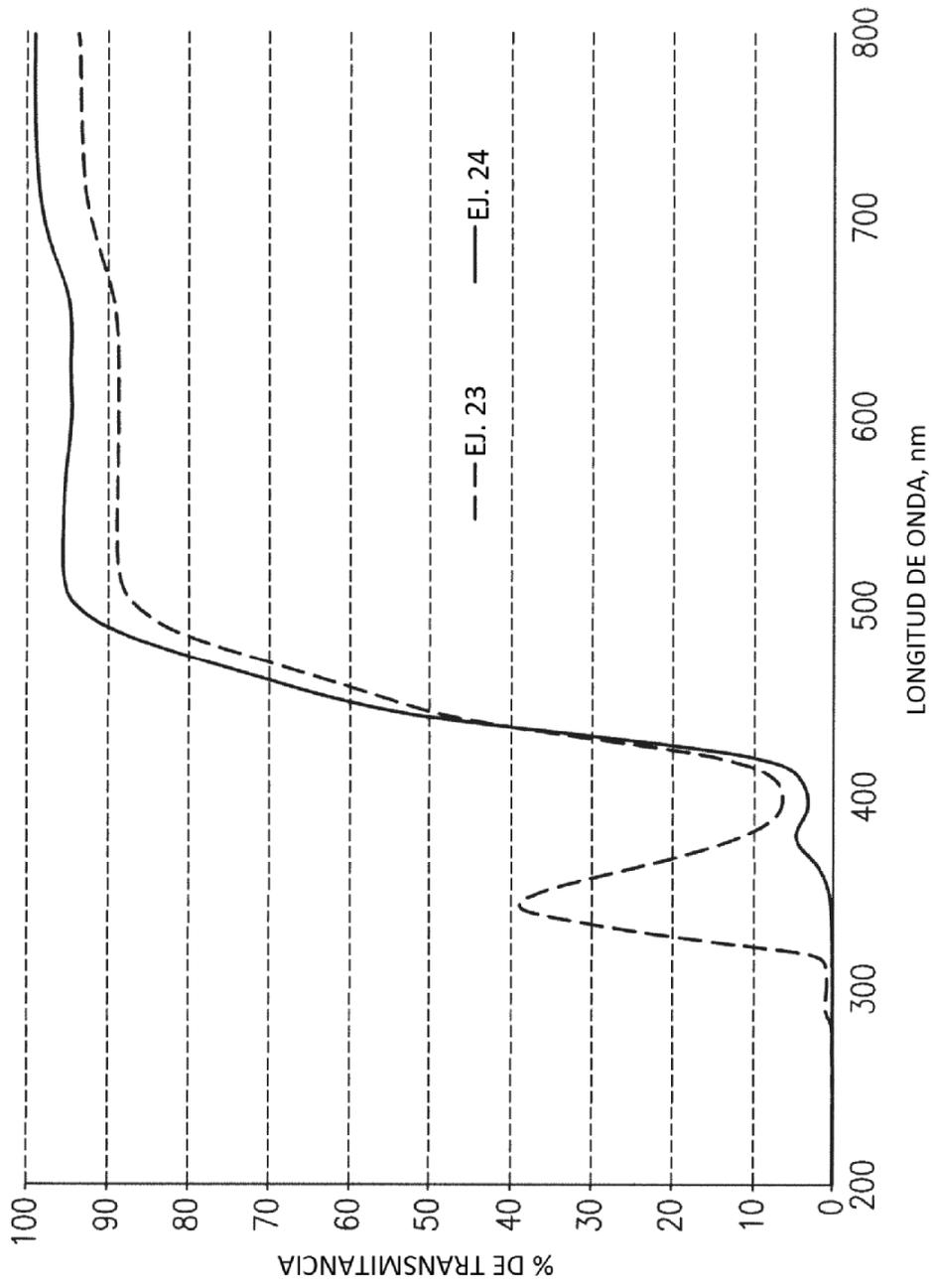


FIG.3

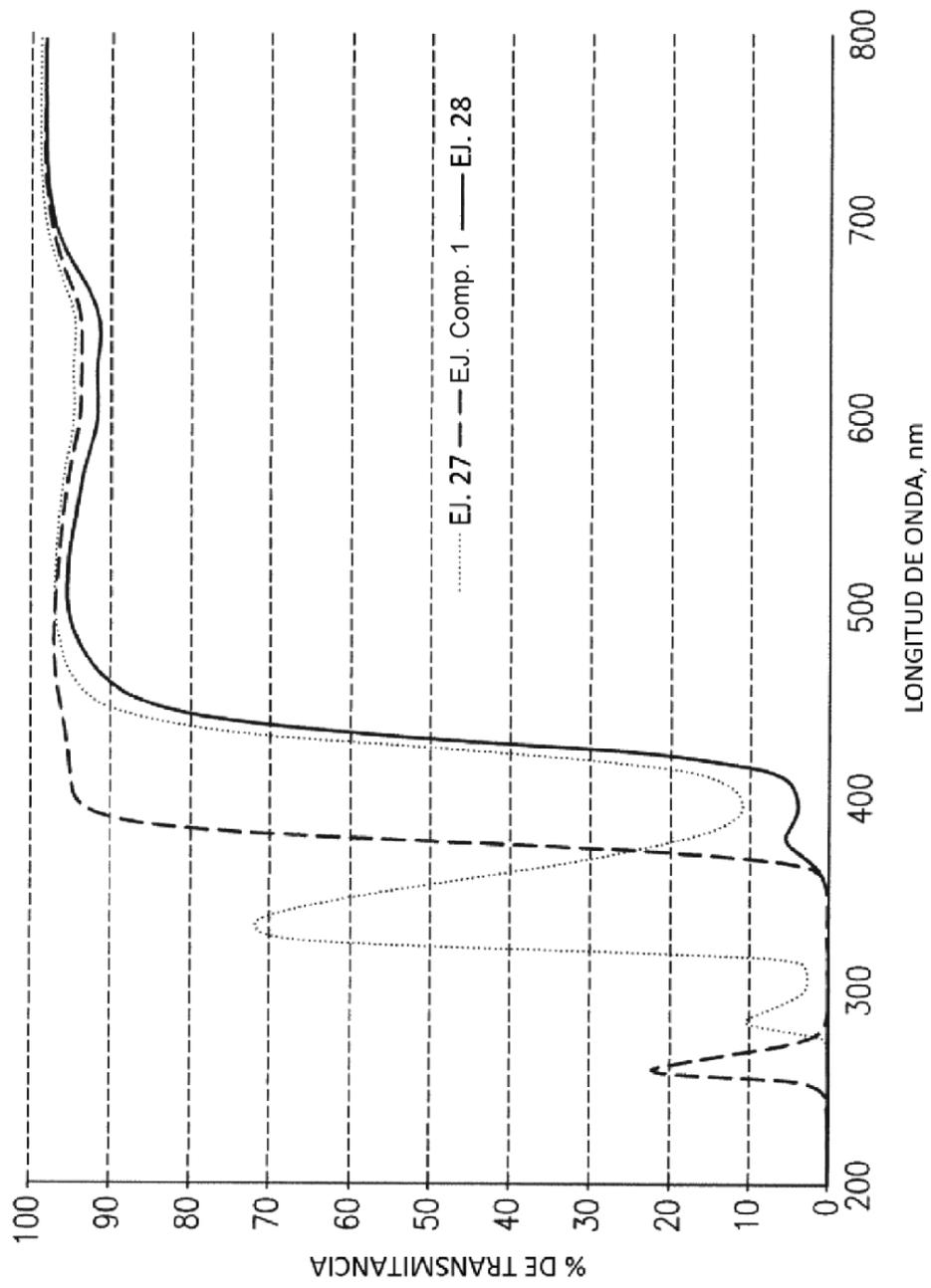


FIG.4

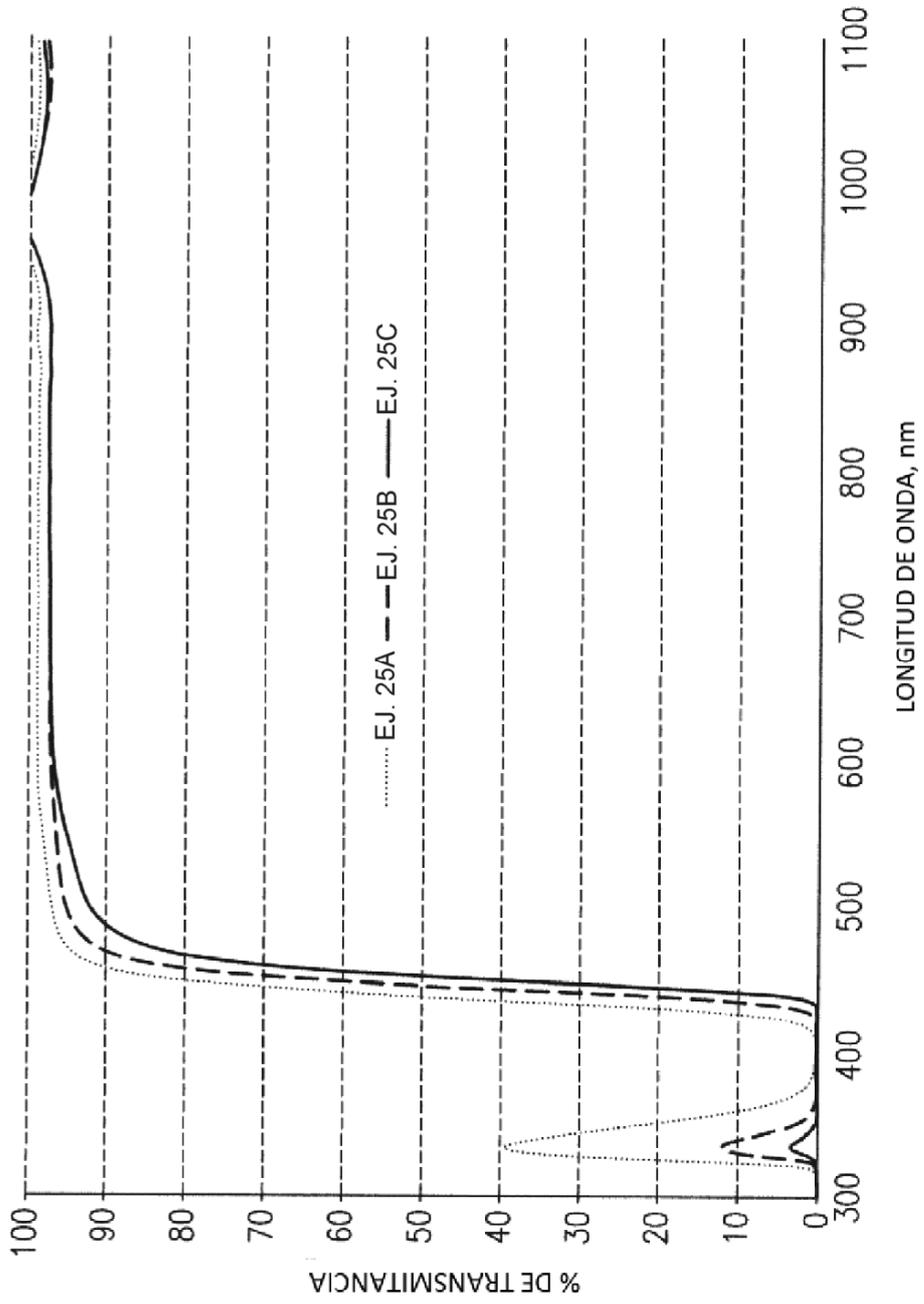


FIG.5

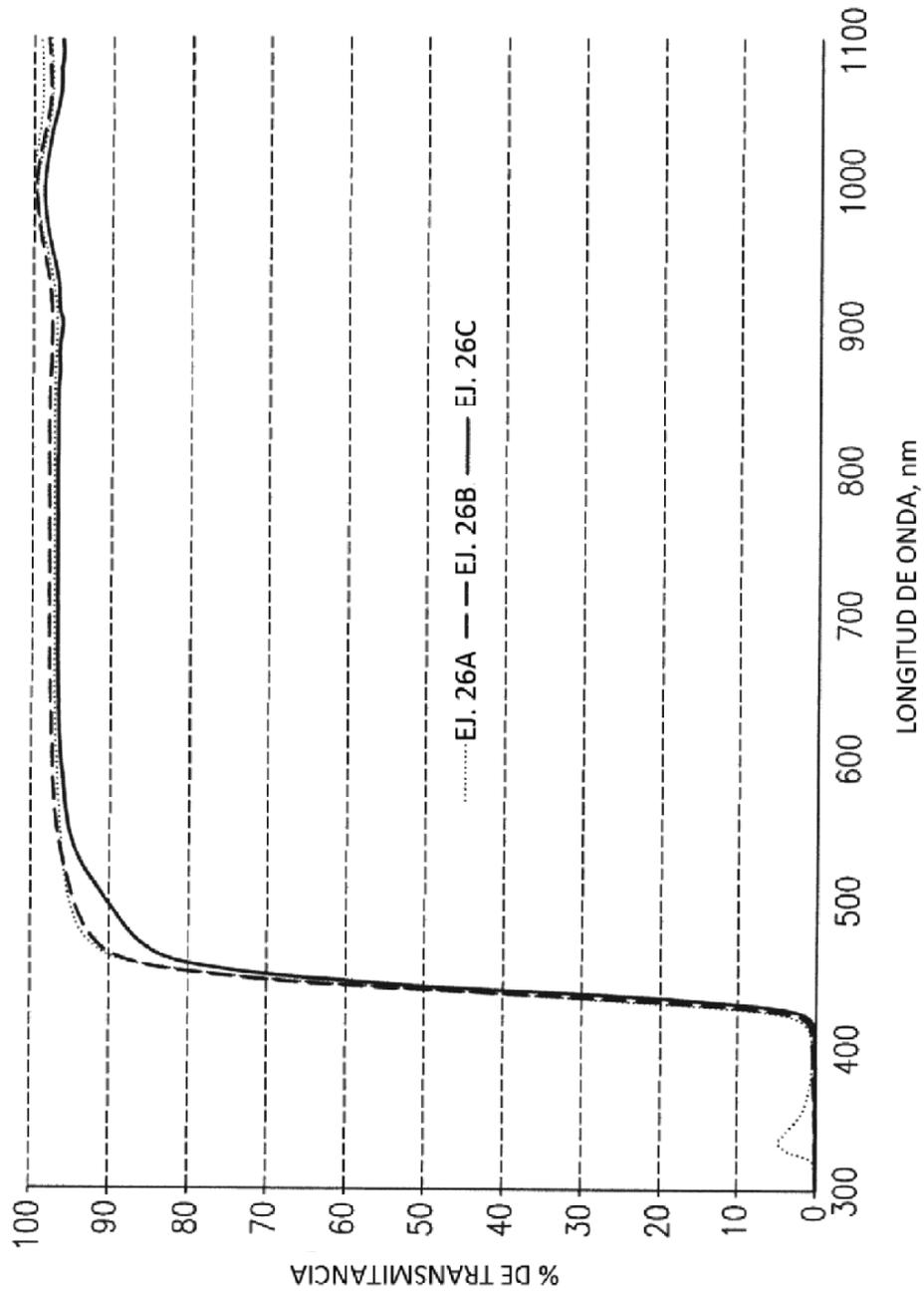


FIG.6

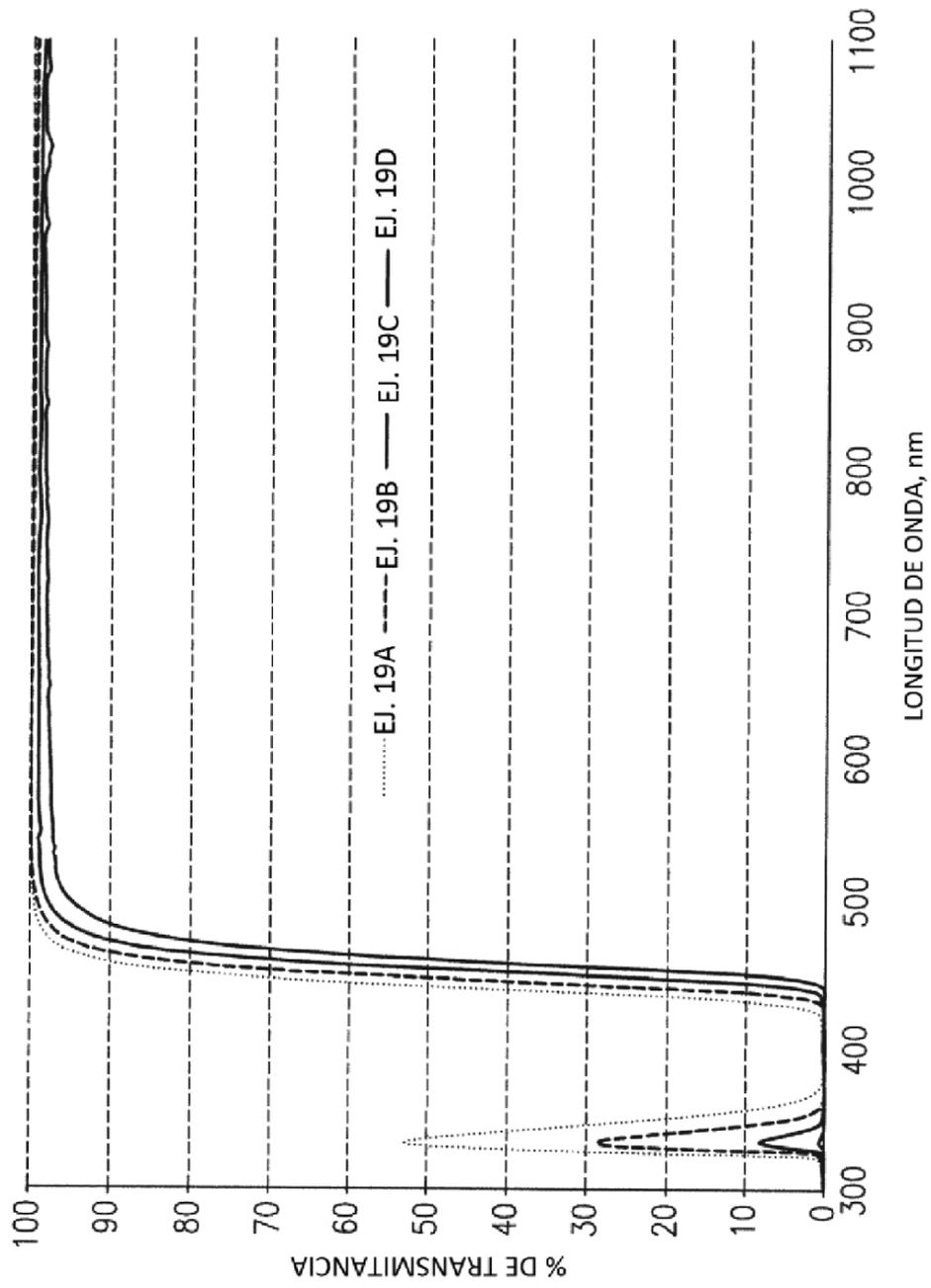


FIG.7