

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 387**

51 Int. Cl.:

G02B 1/04 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2010** **PCT/US2010/038464**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010** **WO2010147875**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010** **E 10742924 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017** **EP 2443486**

54 Título: **Dispositivo biomédico**

30 Prioridad:

16.06.2009 US 456421

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LINHARDT, JEFFREY, G.;
MC GEE, JOSEPH, A. y
NUNEZ, IVAN, M.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 621 387 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

Dispositivos biomédicos

5 Antecedentes de la invención

1. Campo técnico

La presente invención se refiere generalmente a dispositivos oftálmicos tales como lentes oftálmicas.

10 2. Descripción de la técnica relacionada

Los dispositivos biomédicos tales como lentes de contacto se fabrican de diversos materiales poliméricos, incluyendo materiales rígidos permeables al gas, materiales elastoméricos blandos y materiales de hidrogel blandos. La mayoría de las lentes de contacto vendadas hoy en día están hechas de materiales de hidrogel blandos. Los hidrogeles son un sistema polimérico reticulado que absorbe y retiene agua, típicamente del 10 al 80 por ciento en peso, y especialmente del 20 al 70 por ciento de agua. Las lentes de hidrogel se preparan comúnmente polimerizando una mezcla de monómero formador de lentes que incluye al menos un monómero hidrófilo, tal como metacrilato de 2-hidroxietilo, N,N-dimetilacrilamida, N-vinil-2-pirrolidona, metacrilato de glicerol y ácido metacrílico. En el caso de las lentes de hidrogel de silicona, se copolimeriza un monómero que contiene silicona con los monómeros hidrófilos. Independientemente de su contenido en agua, tanto las lentes de contacto de hidrogel y no de hidrogel siloxi y/o fluoradas tienden a tener superficies relativamente hidrófobas, no humectables. La polimerización de radicales mediada por xantato de NVP se desvela en el artículo "xanthate-mediated radical polymerization of N-Vinylpyrrolidone in fluorolcohols for simulataneous control of molecular weight and tacticity", D. Wan et al., Macromolecules 2005, 38, 10397 - 10405.

En el campo de los dispositivos biomédicos tales como las lentes de contacto, diversas propiedades físicas y químicas tales como, por ejemplo, la permeabilidad al oxígeno, la humectabilidad, la resistencia y la estabilidad del material son solo unos pocos de los factores que deben equilibrarse cuidadosamente para proporcionar una lente de contacto usable. Por ejemplo, ya que la córnea recibe su suministro de oxígeno del contacto con la atmósfera, la buena permeabilidad al oxígeno es una característica importante para ciertos materiales de lentes de contacto. La humectabilidad también es importante en que, si la lente no es lo suficientemente humectable, no se mantiene lubricada y por lo tanto no puede llevarse cómodamente en el ojo. En consecuencia, la lente de contacto óptima tendría al menos tanto permeabilidad excelente al oxígeno como humectabilidad excelente al fluido lagrimal.

Se sabe que aumentar la hidrofiliidad de una superficie de lente de contacto mejora la humectabilidad de las lentes de contacto. En el artículo "Surface-active macromonomers for coating of contact lens polymers" por P.L. Valint et al., Polymeric Materials Science and Engineering, Vol. 76, abril de 1997, páginas 93/94 se desvela el uso de macromonomeros tensioactivos para el recubrimiento de lentes de contacto. Esto, a su vez, se asocia a una comodidad mejorada al llevar las lentes. Adicionalmente, la superficie de las lentes puede afectar a la susceptibilidad global de las lentes a la deposición de proteínas y lípidos del fluido lagrimal durante el uso de lentes. Los depósitos acumulados pueden provocar la incomodidad del ojo o incluso inflamación. En el caso del uso extendido de lentes, es decir, una lente usada sin la retirada diaria después de dormir, la superficie es especialmente importante, ya que el uso extendido de lentes debe diseñarse para altas normativas de comodidad y biocompatibilidad durante un periodo de tiempo extendido. En consecuencia, todavía son deseables nuevas formulaciones que tengan el potencial para producir cualidades de superficie mejoradas.

Sería deseable por lo tanto proporcionar dispositivos biomédicos mejorados tales como lentes de contacto que exhiban propiedades físicas y químicas adecuadas, por ejemplo, permeabilidad al oxígeno, capacidad de lubricación y humectabilidad, para el contacto prolongado con el cuerpo aunque siendo también biocompatibles. También sería deseable proporcionar dispositivos biomédicos mejorados que sean fáciles de fabricar de forma sencilla y eficaz en costes.

Sumario de la invención

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un dispositivo oftálmico que comprende un producto de polimerización de una mezcla que comprende uno o más copolímeros aleatorios que comprenden unidades hidrófilas y unidades hidrófobas, donde el uno o más copolímeros aleatorios tienen al menos un fragmento tio carbonil tio de un agente de transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible ("RAFT" por sus siglas en inglés), donde las unidades hidrófilas derivan de un monómero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en un ácido carboxílico insaturado, acrilamida, lactama de vinilo, poli(óxido de alquileo) etilénicamente insaturado, ácido (met)acrílico, (met)acrilato que contiene hidroxilo, carbonato de vinilo hidrófilo, monómero de carbamato de vinilo hidrófilo, monómero de oxazolona hidrófila y mezclas de los mismos, y donde las unidades hidrófobas derivan de un monómero hidrófobo seleccionado de los grupos que consisten en un monómero que contiene flúor polimerizable etilénicamente insaturado, un monómero que contiene éster de ácido graso polimerizable etilénicamente insaturado, un monómero que contiene poliolxanilalquilo polimerizable etilénicamente insaturado, un

monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas de apertura de anillo, un monómero protegido con nitrógeno polimerizable etilénicamente insaturado con funcionalidad amino donde toda o una porción de la funcionalidad amino se bloquea con un grupo protector de nitrógeno, y mezclas de los mismos, o derivan de un monómero hidrófobo seleccionado del grupo que consiste en alquil(met)acrilatos, (met)acrilamidas de

- 5 N-alquilo, vinilcarbonatos de alquilo, vinilcarbamatos de alquilo, fluoroalquil(met)acrilatos, N-fluoroalquil(met)acrilatos, N-fluoroalquil(met)acrilamidas, vinilcarbonatos de N-fluoroalquilo, vinilcarbamatos de N-fluoroalquilo, (met)acrilatos que contienen silicona, (met)acrilamidas, carbonatos de vinilo, carbamatos de vinilo, ésteres de vinilo, monómeros estirénicos, (met)acrilatos de polioxipropileno y combinaciones de los mismos.
- 10 Los dispositivos oftálmicos de la presente invención se forman ventajosamente a partir de uno o más copolímeros aleatorios que comprenden unidades hidrófilas y unidades hidrófobas, donde el uno o más copolímeros aleatorios tienen al menos un fragmento tio carbonil tio de un agente RAFT. Los copolímeros aleatorios que comprenden unidades hidrófilas y unidades hidrófobas, donde el copolímero aleatorio tiene al menos un fragmento tio carbonil tio de un agente RAFT son capaces de formar dispositivos oftálmicos con una superficie hidrófila o lúbrica (o ambas).
- 15 Las superficies hidrófilas y/o lúbricas de los dispositivos oftálmicos en el presente documento tales como las lentes de contacto previenen o limitan sustancialmente la adsorción de los lípidos y proteínas de las lágrimas en, y su absorción puntual a, las lentes, preservando de esta manera la claridad de las lentes de contacto. Esto, a su vez, preserva su calidad de rendimiento proporcionando de esta manera un nivel mayor de comodidad al que lo lleva puesto. Además, las lentes no se secarán rápidamente, mejorando además de esta manera el nivel de comodidad para el que las lleva.
- 20

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

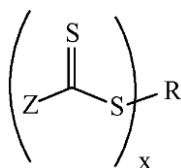
- La presente invención se dirige a dispositivos oftálmicos destinados al contacto directo con el tejido corporal o el fluido corporal. Como se usa en el presente documento, un "dispositivo biomédico" es cualquier artículo que se diseña para usarse bien en o sobre los tejidos o el fluido de mamíferos, y preferentemente en o sobre el tejido o los fluidos humanos. Los ejemplos representativos de dispositivos biomédicos incluyen, pero no se limitan a, uréteres artificiales, diafragmas, dispositivos intrauterinos, válvulas cardíacas, catéteres, revestimientos para dentaduras, dispositivos protésicos, aplicaciones de lente oftálmica, donde la lente se destina a la colocación directa en el ojo,
- 25
- 30 tales como, por ejemplo, dispositivos intraoculares y lentes de contacto. Los dispositivos biomédicos preferidos son los dispositivos oftálmicos, particularmente las lentes de contacto, y más particularmente las lentes de contacto fabricadas a partir de hidrogeles.

- Como se usa en el presente documento, la frase "dispositivo oftálmico" se refiere a dispositivos que residen en o sobre el ojo. Estos dispositivos pueden proporcionar corrección óptica, cuidado de heridas, transporte de fármacos, funcionalidad diagnóstica o potenciamiento o efecto cosmético o una combinación de estas propiedades. Los dispositivos oftálmicos útiles incluyen, pero no se limitan a, lentes oftálmicas tales como lentes de contacto blandas, por ejemplo, una lente de hidrogel blanda, una lente distinta de hidrogel blanda y similares, lentes de contacto duras, por ejemplo, un material de lente dura permeable a gas y similares, lentes intraoculares, lentes superpuestas,
- 35
- 40 insertos oculares, insertos ópticos y similares. Como se entiende por un experto en la materia, una lente se considera que es "blanda" si puede doblarse sobre sí misma sin romperse.

- Los dispositivos oftálmicos de la presente invención se forman a partir de un producto de polimerización de una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1.
- 45

- Los copolímeros aleatorios que comprenden una o más unidades hidrófilas y unidades hidrófobas, y al menos un fragmento tio carbonil tio de un agente RAFT se preparan a través de polimerización RAFT, es decir, los monómeros se polimerizan a través de un mecanismo RAFT. La polimerización RAFT es una técnica de polimerización de radicales capaz de preparar copolímeros aleatorios que tienen una arquitectura molecular bien definida y baja polidispersidad.
- 50

- Los agentes RAFT adecuados para su uso en el presente documento se basan en la química tio carbonil tio que se conoce bien por aquellos expertos en la materia. El fragmento tio carbonil tio puede derivar de un agente RAFT tal como, por ejemplo, un compuesto que contiene xantato, un compuesto que contiene tritiocarbonato, un compuesto que contiene ditiocarbamato o un compuesto que contiene éster ditio, donde cada compuesto contiene un grupo tio carbonil tio. Una clase de agentes RAFT que puede usarse en el presente documento es de fórmula general:
- 55



- 60 donde x es 1 o 2, Z es un oxígeno sustituido (por ejemplo, xantatos (-OR)), un nitrógeno sustituido (por ejemplo, ditiocarbamatos (-NRR)), un azufre sustituido (por ejemplo, tiocarbonatos (-S-R)), un anillo alquilo C₁-C₂₀ o C₃-C₂₅

insaturado o parcial o completamente insaturado (por ejemplo, ditioésteres (-R)) o un grupo que contiene ácido carboxílico; y R es independientemente un grupo alquilo C_1-C_{30} recto o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo C_3-C_{30} sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo C_3-C_{30} sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquenilo C_3-C_{30} sustituido o no sustituido, un grupo arilo C_5-C_{30} sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo C_5-C_{30} sustituido o no sustituido, un grupo éster C_1-C_{20} ; un grupo que contiene éter o poliéter; un grupo alquil- o arilamida; un grupo alquil- o arilamina; un grupo heteroarilo C_5-C_{30} sustituido o no sustituido; un anillo heterocíclico C_3-C_{30} sustituido o no sustituido; un grupo heterocicloalquilo C_4-C_{30} sustituido o no sustituido; un grupo heteroarilalquilo C_6-C_{30} y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos representativos de grupos alquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de cadena de alquilo recta o ramificada que contiene átomos de carbono y de hidrógeno de 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono y preferentemente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono con o sin saturación, al resto de la molécula, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, metileno, etileno, etc. y similares.

Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático sustituido o no sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 átomos de carbono y preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo espiro-(4,4)-non-2-ilo y similares, opcionalmente que contienen uno o más heteroátomos, por ejemplo O y N y similares.

Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene un anillo cíclico sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 átomos de carbono y preferentemente de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono directamente unidos al grupo alquilo que se unen después a la estructura principal del monómero en cualquier carbono del grupo alquilo que resulta en la creación de una estructura estable tal como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo y similares, donde el anillo cíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene un anillo cíclico sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 átomos de carbono y preferentemente de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono tal como, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y similares, donde el anillo cíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

Los ejemplos representativos de grupos arilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical monoaromático o poliaromático sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 átomos de carbono tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, bifenilo y similares, que contienen opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

Los ejemplos representativos de grupos arilalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo arilo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento directamente unido a un grupo alquilo como se define en el presente documento, por ejemplo, $-CH_2C_6H_5$, $-C_2H_5C_6H_5$ y similares, donde el grupo arilo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N y similares.

Los ejemplos representativos de grupos éster para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un éster de ácido carboxílico que tiene uno a 20 átomos de carbono y similares.

Los ejemplos representativos de grupos que contienen éter o poliéter para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un éter de alquilo, éter de cicloalquilo, éter de cicloalquilalquilo, éter de cicloalquenilo, éter de arilo, éter de arilalquilo donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo y arilalquilo son como se define en el presente documento. Los grupos ejemplares que contienen éter o poliéter incluyen, a modo de ejemplo, óxidos de alquilenos, poli(óxidos de alquilenos) tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno, poli(óxidos de etileno), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de propileno), poli(óxidos de butileno) y mezclas o copolímeros de los mismos, un grupo éter o poliéter de fórmula general $-(R^2OR^3)$, donde R^2 es un enlace, un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento y R^3 es un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento y t es al menos 1, por ejemplo, $-CH_2CH_2OC_6H_5$ y $CH_2-CH_2-CH_2-OCH_2-(CF_2)_z-H$ donde z es 1 a 6, $-CH_2CH_2OC_2H_5$ y similares.

Los ejemplos representativos de grupos alquilo o arilamida para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, una amida de fórmula general $-R_4C(O)NR_5R_6$ donde R_4 , R_5 y R_6 son independientemente hidrocarburos C_1-C_{30} , por ejemplo, R_4 pueden ser grupos alquilenos, grupos arilenos, grupos cicloalquilenos y R_5 y R_6 pueden ser grupos alquilo, grupos arilo y grupos cicloalquilo como se definen en el presente documento y similares.

Los ejemplos representativos de grupos alquilo o arilamina para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, una amina de fórmula general $-R^7N R^8R^9$ donde R^7 es un alquileo C_2-C_{30} , arileno o cicloalquileo y R^8 y R^9 son independientemente hidrocarburos C_1-C_{30} tales como, por ejemplo, grupos alquilo, grupos arilo o grupos cicloalquilo como se define en el presente documento.

Los ejemplos representativos de grupos de anillo heterocíclico para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo de 3 a aproximadamente 30 miembros estable sustituido o no sustituido, que contiene átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos, por ejemplo, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y mezclas de los mismos. Los radicales de anillo heterocíclico adecuados para su uso en el presente documento pueden ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente en diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente; y el radical de anillo puede estar parcial o completamente saturado (es decir, heteroaromático o heteroaril aromático). Los ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidinio, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizínilo, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, iso-oxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo, isocromanilo y similares y mezclas de los mismos.

Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se define en el presente documento. El radical de anillo heteroarilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable.

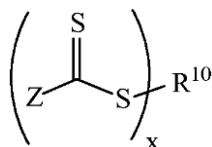
Los ejemplos representativos de grupos heteroarilalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heteroarilo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento directamente unido a un grupo alquilo como se define en el presente documento. El radical heteroarilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que resulte en la creación de una estructura estable.

Los ejemplos representativos de grupos heterocíclicos para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se define en el presente documento. El radical de anillo heterocíclico puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable.

Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se define en el presente documento unido directamente a un grupo alquilo como se define en el presente documento. El radical heterocicloalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que resulte en la creación de una estructura estable.

Los sustituyentes en "oxígeno sustituido", "nitrógeno sustituido", "azufre sustituido", "alquilo sustituido", "alquileo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalquilalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "arilo sustituido", "anillo heterocíclico sustituido", "anillo heteroarilo sustituido", "heteroarilalquilo sustituido", "anillo de heterocicloalquilo sustituido", "anillo cíclico sustituido" pueden ser el mismo o diferentes e incluir uno o más sustituyentes tales como hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo ($=O$), tio ($=S$), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo sustituido o no sustituido y similares.

Otra clase de agentes RAFT que puede usarse en el presente documento es de fórmula general:



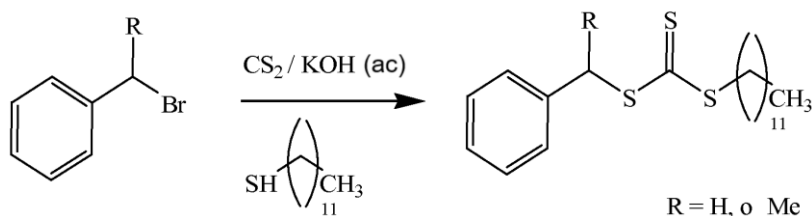
donde x y Z tienen los significados anteriormente mencionados y R^{10} es un grupo que contiene ácido carboxílico sustituido o no sustituido.

Los ejemplos representativos de un grupo que contiene ácido carboxílico para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo ácido carboxílico unido al resto de la molécula a través de un grupo de unión, por ejemplo, de fórmula general $-R^{11}C(O)OH$, donde R^{11} es un enlace, un grupo alquileo sustituido o no sustituido, un cicloalquileo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquileo, un arileno sustituido o no sustituido o un grupo arilalquileo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento, por ejemplo, $-CH(Ar)(C(O)OH)$, $-C(CH_3)(C(O)OH)$ y similares.

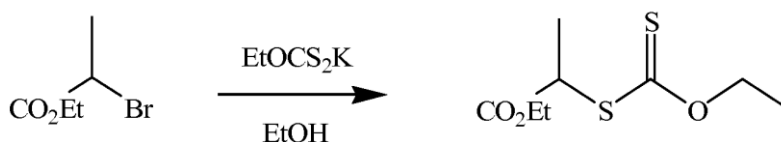
Los ejemplos representativos de agentes RAFT para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, tritiocarbonato de dodecil bencilo, pripionato de etil-2-dodecil tritiocarbonilo, O-etil xantato de ácido S-sec propiónico, ácido α -etil xantilfenilacético, pripionato de etil α -(o-etil xantilo), acetato de etil α -(etil xantil) fenilo, fenil acetato de etil 2-(dodecil tritiocarbonilo), pripionato de etil 2-(dodecil tritiocarbonilo), ácido 2-(dodeciltiocardoniltio)propanoico y similares y mezclas de los mismos.

No hay limitación particular de la química orgánica usada para formar el agente RAFT y está dentro del alcance de un experto en la materia. Además, los ejemplos de trabajo a continuación proporcionan guía. Por ejemplo, los agentes RAFT pueden prepararse como se ejemplifica en los Esquemas I-III a continuación.

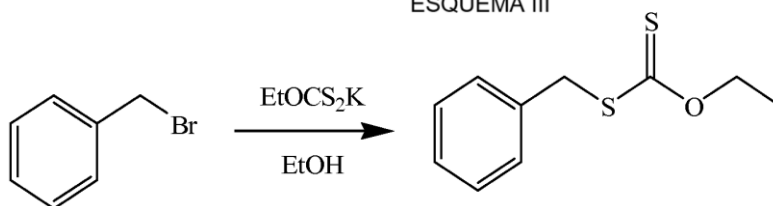
ESQUEMA I



ESQUEMA II



ESQUEMA III



Además del uno o más fragmentos tio carbonil tio de un agente RAFT, los copolímeros aleatorios descritos en el presente documento también contienen una o más unidades hidrófilas y una o más unidades hidrófobas. En general, la unidad o unidades hidrófilas deriva de al menos un monómero hidrófilo polimerizable etilénicamente insaturado. La frase "polimerizable etilénicamente insaturado" como se usa en el presente documento debe entenderse que incluye, radicales que contienen (met)acrilato, radicales que contienen acrilamida, radicales que contienen vinilo tales como radicales vinilo, radicales que contienen carbonato de vinilo, radicales que contienen carbamato de vinilo y similares, radicales que contienen itaconato, radicales que contienen fumarato, radicales que contienen maleimida.

Los monómeros hidrófilos polimerizables etilénicamente insaturados adecuados son acrilamidas tales como N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida y similares; lactamas cíclicas tales como N-vinil-2-pirrolidona y similares; alcoholes (met)acrilados tales como metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo y similares; ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados tales como ácido metacrílico, ácido acrílico y similares y mezclas de los mismos.

Se describen además copolímeros aleatorios que contienen uno o más fragmentos tio carbonil tio de un agente RAFT que pueden incluir también una unidad hidrófila derivada de un monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas de apretura de anillo. Tales monómeros pueden incluir uno o más

grupos reactivos de apertura de anillo tales como, por ejemplo, azlactona, epoxi, anhídridos ácidos y similares. Los monómeros polimerizables adecuados que tienen funcionalidades reactivas de apertura de anillo incluyen, pero no se limitan a, metacrilato de glicidilo (GMA), anhídrido maleico, anhídrido itacónico y similares y mezclas de los mismos. Las unidades derivadas de un monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas de apertura de anillo pueden copolimerizarse con un comonómero hidrófilo para formar unidades hidrófilas en el copolímero aleatorio resultante. Los ejemplos no limitantes de comonómeros útiles para copolimerizarse con las funcionalidades reactivas de apertura de anillo del monómero para formar copolímeros aleatorios usados para preparar un dispositivo biomédico incluyen aquellos mencionados anteriormente, prefiriéndose dimetilacrilamida, metacrilato de hidroxietilo (HEMA) y/o vinilpirrolidona. Alternativamente, la unidad derivada de los monómeros hidrófilos polimerizables etilénicamente insaturados que tienen funcionalidades reactivas de apertura de anillo puede someterse a una reacción de apertura de anillo, por ejemplo hidrolizando con agua, y formar unidades hidrófilas en el copolímero aleatorio resultante.

Los copolímeros aleatorios resultantes descritos además en el presente documento pueden contener unidades derivadas de monómeros polimerizables etilénicamente insaturados tienen funcionalidades reactivas que pueden usarse para unirse covalentemente a polímeros distintos que tienen funcionalidades reactivas complementarias. Los ejemplos de tales funcionalidades reactivas complementarias se describen en las Patentes de EE.UU. N.º 6.440.571 y 6.902.812.

En otra realización, una unidad hidrófila puede derivar de un polímero alcóxilado polimerizable etilénicamente insaturado. Los polímeros alcóxilados polimerizables etilénicamente insaturados incluyen, a modo de ejemplo, polietilenglicoles polimerizables que tienen un peso molecular de hasta, por ejemplo, aproximadamente 1000 tales como aquellos con los nombres de CTFA PEG-200, PEG-400, PEG-600, PEG-1000 y mezclas de los mismos. Los ejemplos representativos incluyen metacrilato de PEG-200, metacrilato de PEG-400, metacrilato de PEG-600, metacrilato de PEG-1000 y similares y mezclas de los mismos.

En otra realización, los copolímeros aleatorios también pueden incluir una unidad derivada de monómeros protegidos de nitrógeno. En general, los monómeros protegidos de nitrógeno ("NPM") tienen un grupo amino que está protegido por un grupo protector de nitrógeno. Como se usa en el presente documento, la frase "grupo protector de nitrógeno" significa un grupo unido a un átomo de nitrógeno para impedir que el átomo de nitrógeno participe en una reacción de polimerización. Aunque pueden protegerse grupos de amina secundaria de acuerdo con la invención, en la mayoría de las realizaciones el grupo amino protegido proporciona un grupo amina primaria después de la desprotección.

Los grupos protectores de nitrógeno de acuerdo con la presente invención son grupos "tipo carbamato" de fórmula $C(O)O-R'$, donde R' es un grupo hidrocarburo aromático o alifático, que puede estar opcionalmente sustituido y que, tomado junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma un grupo carbamato. Se describen además en el presente documento grupos "tipo amida" de fórmula $-C(O)-R''$ donde R'' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo y similares, que tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo amida; y derivados "N-sulfonilo", que son grupos de fórmula $-SO_2R'''$, donde R''' es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno y similares.

Los ejemplos representativos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, benciloxicarbonilo (CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (t-BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), 2-clorobenciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo (alloc), 2-(4-bifenilil)propil-2-oxicarbonilo (Bpoc) y similares.

En una realización, los ejemplos representativos de monómeros protegidos t-Boc incluyen metacrilato de metacrilato de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetoxi)etilo, metacrilato de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetamido)etilo, metacrilato de 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo, 2-(viniloxicarboniloxi)etilcarbamato de terc-butilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)etil-Nvinilcarbamato, 3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetoxi)-2-hidroxipropilo, éster metacriloxietílico del ácido N-(terc-Butoxicarbonil)-L-glutámico, ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(3-(2-(metacrililoiloxi)etil)ureido)hexanoico, ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(metacrililoiloxi)propanoico, ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-metacrilamidohexanoico y similares.

Los grupos protectores de nitrógeno presentes en el copolímero aleatorio pueden retirarse fácilmente post-polimerización mediante métodos bien conocidos en la técnica química, por ejemplo, para proporcionar una unidad hidrófila en el copolímero aleatorio. Las técnicas para proteger átomos de nitrógeno amino con grupos protectores de nitrógeno y para desproteger átomos de nitrógeno amino después de una reacción particular se conocen bien en la técnica química. Véase, por ejemplo, Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, y los documentos de EE.UU. con n.º de serie provisional 61/113.736; 61/113.739; 61/113.742; y 61/113.746, los contenidos de los cuales se incorporan por referencia en el presente documento. A modo de ejemplo, un NPM puede prepararse por reacción de un aminoácido o un aminoalcohol protegidos con nitrógeno con un compuesto etilénicamente insaturado que tenga un grupo reactivo con el grupo ácido o alcohol respectivo. En algunas realizaciones un aminoácido protegido con nitrógeno puede tener también un grupo amino desprotegido o un grupo hidroxilo, y el segundo grupo amina o el grupo hidroxilo, respectivamente, es el sitio de reacción para fijar la insaturación etilénica. Si el aminoácido protegido con nitrógeno tiene múltiples sitios disponibles de fijación de un

grupo etilénicamente insaturado pueden producirse monómeros de NPM que tienen dos o más grupos etilénicamente insaturados.

Como un experto en la materia entenderá fácilmente, los monómeros protegidos son normalmente hidrófobos en la forma "protegida" o "bloqueada". Para volverse más polares e hidrófilos, el grupo protector (por ejemplo, en caso de los monómeros t-Boc) necesitará retirarse de la unidad. Esto dará como resultado que el dispositivo biomédico se vuelva más hidrófilo por naturaleza y que el material pueda por lo tanto retener más agua. Los métodos para retirar el grupo protector están al alcance de un experto en la materia.

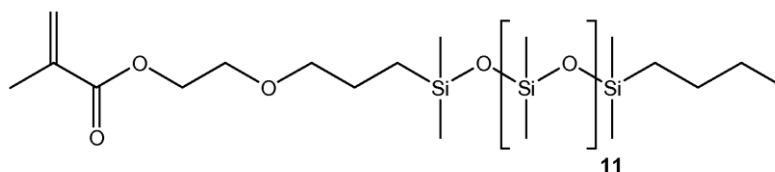
Además del uno o más fragmentos tio carbonilo de un agente RAFT y una o más unidades hidrófilas, los copolímeros aleatorios descritos en el presente documento también contienen una o más unidades hidrófobas. Las unidades hidrófobas derivan de un monómero hidrófobo polimerizable etilénicamente insaturado. La frase "polimerizable etilénicamente insaturado" como se usa en el presente documento debe entenderse que incluye cualquiera de los restos etilénicamente insaturados analizados anteriormente en el presente documento.

En una realización, una unidad hidrófoba puede derivar de un monómero que contiene flúor polimerizable etilénicamente insaturado. Los radicales que contienen polimerizables etilénicamente insaturados pueden unirse al monómero que contiene flúor como grupos colgantes, grupos terminales o ambos. Los monómeros que contienen flúor polimerizables adecuados incluyen hidrocarburos sustituidos con flúor que tienen uno o más radicales que contienen polimerizables etilénicamente insaturados fijados a los mismos y opcionalmente que contienen uno o más enlaces éter, por ejemplo, grupos alquilo C₁-C₁₈ rectos o ramificados sustituidos con flúor que tienen uno o más radicales que contienen polimerizables etilénicamente insaturados unidos a los mismos que pueden incluir enlaces éter entre ellos; grupos cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituidos con flúor que tienen uno o más radicales que contienen polimerizables etilénicamente insaturados unidos a los mismos que pueden incluir enlaces éter entre ellos; grupos arilo C₅-C₃₀ sustituidos con flúor que tienen uno o más radicales que contienen polimerizables etilénicamente insaturados unidos a los mismos que pueden incluir enlaces éter entre ellos y similares.

Los ejemplos representativos de monómeros que contienen flúor polimerizables incluyen, pero no se limitan a (met)acrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, (met)acrilato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, (met)acrilato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, (met)acrilato de 1-trifluorometil-2,2,2-trifluoroetilo, (met)acrilato de 1H,1H,5H-octafluoropentilo, metacrilato de octafluoropentilo, carbonato de octafluoropentil vinilo, carbamato de octafluoropentil n-vinilo, (met)acrilato de hexafluoroisopropilo, (met)acrilato de 2,2,3,3,4,4-hexafluorobutilo, (met)acrilato de pentafluorofenilo, (met)acrilato de pentafluorohexilo y similares y mezclas de los mismos.

En otra realización, una unidad hidrófoba puede derivar de un monómero que contiene éster polimerizable etilénicamente insaturado, es decir monómeros que contienen ésteres de ácidos grasos polimerizables incluyendo ésteres de vinilo hechos a partir de ácidos grasos que tienen de 4 a aproximadamente 26 átomos de carbono y preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de monómeros que contienen éster polimerizable etilénicamente insaturado incluyen, pero no se limitan a, laurato de vinilo, nononoato de vinilo, pivalato de vinilo, crotonato de vinilo, crotonato de alilo, estearato de vinilo y similares y mezclas de los mismos.

En otra realización, una unidad hidrófoba puede derivar de un monómero que contiene polisiloxanilalquilo polimerizable etilénicamente insaturado. Los monómeros que contienen polisiloxanilalquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a tris(trimetilsiloxi)silano de metacriloxipropilo, carbonato de 3-(trimetilsilil)propil vinilo; 3-(viniloxicarbonil)propil-[tris(trimetilsiloxi)silano]; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinilo; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil alilo; carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinilo, metacrilamida de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo y similares y mezclas de los mismos. En una realización, el monómero que contiene polisiloxanilalquilo polimerizable es M1-MCR-C12 como se muestra en la fórmula a continuación:



M1-MCR-C12

En una realización, una unidad hidrófoba puede derivar de un monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas de apertura de anillo. Tales monómeros pueden incluir uno o más grupos reactivos de apertura de anillo tales como, por ejemplo, azlactona, epoxi, anhídridos ácidos y similares. Los monómeros polimerizables etilénicamente insaturados adecuados que tienen funcionalidades reactivas de apertura de anillos incluyen, pero no se limitan a, metacrilato de glicidilo, acrilato de glicidilo, vinilcarbonato de glicidilo, vinilcarbamato de glicidilo, 4,4-dimetil-2-viniloxazol-5(4H)-ona, vinilciclohexil-1,2-epóxido, anhídrido maleico,

anhídrido itacónico y similares y mezclas de los mismos.

En otra realización, una unidad hidrófoba puede derivar de un monómero hidrófobo seleccionado del grupo que consiste en (met)acrilatos de alquilo, (met)acrilamidas de N-alquilo, vinilcarbonatos de alquilo, vinilcarbamatatos de alquilo, (met)acrilatos de fluoroalquilo, (met)acrilamidas de N-fluoroalquilo, vinilcarbonatos de N-fluoroalquilo, vinilcarbamatatos de N-fluoroalquilo, (met)acrilatos que contienen silicona, (met)acrilamidas, carbonatos de vinilo, carbamatatos de vinilo, ésteres de vinilo, monómeros estirénicos, (met)acrilatos de plioxipropileno y similares y combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos de tales monómeros hidrófobos incluyen (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de i-propilo, (met)acrilato de n-butilo, (met)acrilato de t-butilo, (met)acrilato de n-hexilo, (met)acrilato de ciclohexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de decilo, (met)acrilato de undecilo, (met)acrilato de undecilo y (met)acrilato de laurilo, metacrilato de octafluoropentilo, metacrilato de perfluorooctilo, estireno, estireno de alfa-metilo, estireno de p-metilo, monocloroestireno de p-t-butilo y dicloroestireno de p-t-butilo, tris(trimetilo)xilano de metacrilato oxipropilo (TRIS), acetato de vinilo, carbamato de t-butilo alilo y mezclas de los mismos.

Como se desvela en el Ejemplo 12, los copolímeros aleatorios pueden obtenerse (1) mezclando el monómero hidrófilo, el monómero hidrófobo y el agente RAFT; (2) añadiendo un iniciador de la polimerización; (3) y sometiendo la mezcla monómero/iniciador a una fuente de calor. Los iniciadores típicos incluyen iniciadores de polimerización generadores de radicales libres del tipo ilustrado por peróxido de acetilo, peróxido de lauroilo, peróxido de decanoilo, peróxido de coprililo, peróxido de benzoilo, peroxipivalato de butilo terciario, percarbonato sódico, peroctoato de butilo terciario y azobis-isobutironitrilo (AIBN). El nivel de iniciador empleado variará dentro del intervalo del 0,01 al 2 por ciento en peso de la mezcla de monómeros. Si se desea, la mezcla de los monómeros anteriormente mencionados se calienta con la adición de un formador de radicales libres.

La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 120 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas. Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados son en principio todos los disolventes que disuelven el monómero usado, por ejemplo, 1,4-dioxano, hexanol, dimetilformamida; acetona, ciclohexanona, tolueno y similares y mezclas de los mismos.

Como apreciará fácilmente un experto en la materia, el copolímero aleatorio contendrá un equilibrio de unidades hidrófilas y unidades hidrófobas para proporcionar un dispositivo oftálmico adecuado. En general, el balance óptimo de unidades hidrófilas a hidrófobas será dependiente de las propiedades deseadas y la función del dispositivo oftálmico. Los copolímeros en el intervalo del 5 al 50 por ciento en moles de componente hidrófobo se consideran generalmente los más útiles. El número de unidades hidrófilas en el copolímero aleatorio puede variar ampliamente, por ejemplo, el número de unidades hidrófilas puede variar de 10 a aproximadamente 3000, y preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 1800. El número de unidades hidrófobas en el copolímero aleatorio puede variar ampliamente, por ejemplo, el número de unidades puede variar de 1 a aproximadamente 405, y preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 200.

Los copolímeros aleatorios resultantes tendrán un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 300.000 y de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 100.000.

Las mezclas a polimerizarse para formar un dispositivo oftálmico de la presente invención pueden incluir además monómeros formadores de dispositivos biomédicos o formadores de lentes oftálmicas convencionales. Como se usa en el presente documento, el término "monómero" o "monomérico" y términos similares denotan compuestos de peso molecular relativamente bajo que son polimerizables por polimerización de radicales libres, así como compuestos de peso molecular mayor también denominados "prepolímeros", "macromonómeros" y términos relacionados. Generalmente, el comonómero formador de dispositivos biomédicos contiene al menos un grupo polimerizable o un grupo polimerizable de radicales libres. Los grupos polimerizables o grupos polimerizables de radicales libres adecuados se seleccionan de (met)acrilato, (met)acrilamida, estirenilo, alqueno, carbonato de vinilo, grupos carbamato de vinilo y mezclas de los mismos. En una realización, un comonómero adecuado incluye monómeros hidrófobos, monómeros hidrófilos y similares y mezclas de los mismos.

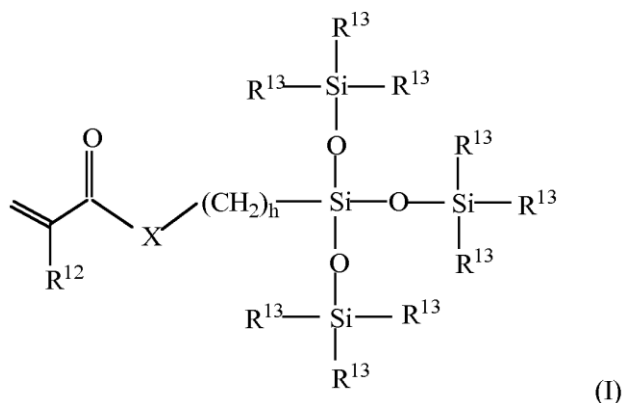
Los ejemplos representativos de comonómeros hidrófilos incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos insaturados, tales como ácidos metacrílicos y acrílicos; alcoholes o polioles (met)acrílicos sustituidos tales como metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de glicerilo y similares; lactamas de vinilo tales como N-vinilpirrolidona y similares; y (met)acrilamidas tales como metacrilamida, N,N-dimetilacrilamida y similares y combinaciones de los mismos. Los ejemplos aún adicionales son los monómeros de carbonato de vinilo o de carbamato de vinilo hidrófilos desvelados en la Patente de EE.UU. n.º 5.070.215 y los monómeros de oxazolona hidrófilos desvelados en la Patente de EE.UU. n.º 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos adecuados serán evidentes para un experto en la materia. Los monómeros hidrófilos pueden estar presentes en las mezclas en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 90 por ciento en peso, basado en el peso total de la mezcla.

De acuerdo con diversas realizaciones preferidas, la mezcla inicial a polimerizarse puede comprender al menos un alcohol (met)acrílico sustituido, tal como al menos uno de metacrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de glicerilo, preferentemente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 por ciento en peso. Preferentemente, la mezcla a polimerizarse incluye además al menos una lactama de vinilo, tal como N-vinilpirrolidona y/o al menos una (met)acrilamida, tal como N,N-dimetilacrilamida.

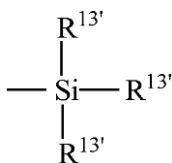
Los monómeros hidrófobos adecuados incluyen met(acrilatos) de alquilo C₁-C₂₀ y de cicloalquilo C₃-C₂₀, (met)acrilatos de arilo C₆-C₃₀ sustituidos y no sustituidos, (met)acrilonitrilos, metacrilatos de alquilo fluorados, acrilamidas de cadena larga tales como acrilamida de octilo y similares. Los monómeros hidrófobos pueden estar presentes en las mezclas en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 90 por ciento en peso, basado en el peso total de la mezcla.

Otra clase de monómeros formadores de dispositivos biomédicos o formadores de lentes es la de los monómeros que contienen silicona. En otras palabras, un comonómero que contiene silicona que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 átomos de silicio, además del copolímero aleatorio, puede incluirse en la mezcla inicial, por ejemplo, si se desea obtener un producto de polimerización con alta permeabilidad al oxígeno. Los monómeros que contienen silicona aplicables para su uso en la formación de lentes de contacto tales como hidrogeles de silicona se conocen bien en la técnica y se proporcionan numerosos ejemplos en, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. n.º 4.136.250; 4.153.641; 4.740.533; 5.034.461; 5.070.215; 5.260.000; 5.310.779; y 5.358.995.

Los ejemplos representativos de monómeros que contienen silicio aplicables incluyen monómeros polisiloxanilalquil(met)acrílicos voluminosos. Un ejemplo de un monómero polisiloxanilalquil(met)acrílico se representa por la estructura de Fórmula I:

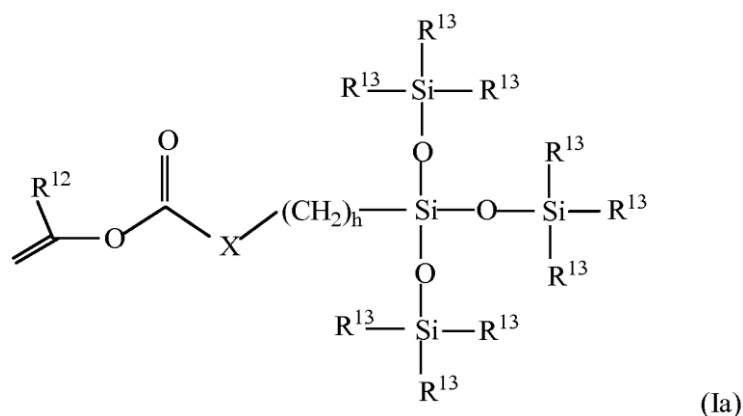


donde X denota -O- o -NR- donde R denota hidrógeno o un alquilo C₁-C₄; R¹² denota independientemente hidrógeno o metilo; cada R¹³ denota independientemente un radical alquilo inferior, un radical fenilo o un grupo representado por

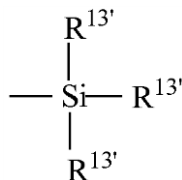


donde cada R¹³ denota independientemente un radical alquilo inferior o fenilo; y h es 1 a 10.

Los ejemplos representativos de otros monómeros que contienen silicio aplicables incluyen, pero no se limitan a, monómeros de carbamato de polisiloxanilaquilo voluminosos como se representan generalmente en la Fórmula Ia:



donde X denota -NR-; donde R denota hidrógeno o un alquilo C₁-C₄; R¹² denota hidrógeno o metilo; cada R¹³ denota independientemente un radical alquilo inferior, un radical fenilo o un grupo representado por



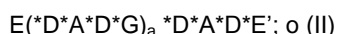
donde cada R^{13'} denota independientemente un alquilo inferior o un radical fenilo; y h es 1 a 10 y similares.

- 10 Los ejemplos de monómeros voluminosos son metacrilato de 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetil-siloxi)silano o tris(trimetilsiloxi)sililpropilo, a veces denominado TRIS y carbamato de tris(trimetilsiloxi)sililpropil vinilo, a veces denominado TRIS-VC y similares y mezclas de los mismos.

- 15 Tales monómeros voluminosos pueden copolimerizarse con un macromonómero de silicona, que es un poli(organosiloxano) tapado con un grupo insaturado en dos o más extremos de la molécula. La Patente de EE.UU. n.º 4.15.641 desvela, por ejemplo, diversos grupos insaturados tales como grupos acriloxi o metacriloxi.

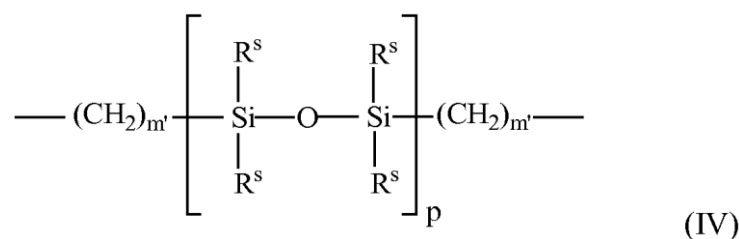
- 20 Otra clase de monómeros que contienen silicona representativos incluye, pero no se limita a, monómeros de carbonato de vinilo o carbamato de vinilo que contienen silicona tales como, por ejemplo, 1,3-bis[4-viniloxycarbonilo]but-1-il]tetrametildisiloxano; carbonato de 3-(trimetilsilil)propil vinilo; 3-(viniloxycarbonil)propil-[tris(trimetilsiloxi)silano]; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinilo; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil alilo; carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinilo; carbonato de t-butildimetilsiloxietil vinilo; carbonato de trimetilsililetil vinilo; carbonato de trimetilsililmetil vinilo y similares.

- 25 Otra clase de monómeros que contienen silicio incluye macromonómeros de poliuretano-polisiloxano (a veces también denominados prepolímeros) que pueden tener bloques duro-blando-duro como los elastómeros de uretano tradicionales. Los ejemplos de uretanos de silicona se desvelan en una diversidad de publicaciones, incluyendo Lai, Yu-Chin, "The Role of Bulky Polysiloxanylalkyl Methacrylates in Polyurethane-Polysiloxane Hydrogels," Journal of Applied Polymer Science, Vol. 60, 1193-1199 (1996). La Solicitud Publicada PCT N.º WO 96/31792 también desvela
30 ejemplos de tales monómeros, los contenidos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Los ejemplos adicionales de monómeros de uretano de silicona se representan por las Fórmulas II y III:



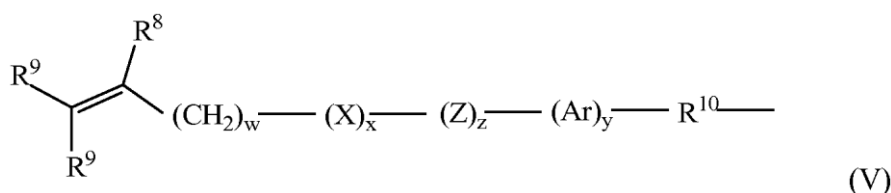
donde:

- 40 D denota un dirradical alquilo, un dirradical alquil cicloalquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;
G denota un dirradical alquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical alquil cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene 1 a aproximadamente 40 átomos de carbono y que puede contener enlaces éter, tio o amina en la cadena principal;
45 * denota un enlace uretano o ureido;
a es al menos 1;
A denota un radical polimérico divalente de Fórmula IV:



donde cada R^s denota independientemente un grupo alquilo o alquilo fluoro-sustituido que tiene 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono que pueden contener enlaces éter entre los átomos de carbono; m' es al menos 1; y p es un número que proporciona un peso de restos de aproximadamente 400 a aproximadamente 10.000;

cada uno de E y E' denota independientemente un radical orgánico insaturado polimerizable representado por la Fórmula V:



donde: R^8 es hidrógeno o metilo;

R^9 es independientemente hidrógeno, un radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un radical ---CO---Y--- R^{11} donde Y es ---O--- , ---S--- o ---NH--- ;

R^{10} es un radical alquilo que tiene 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono;

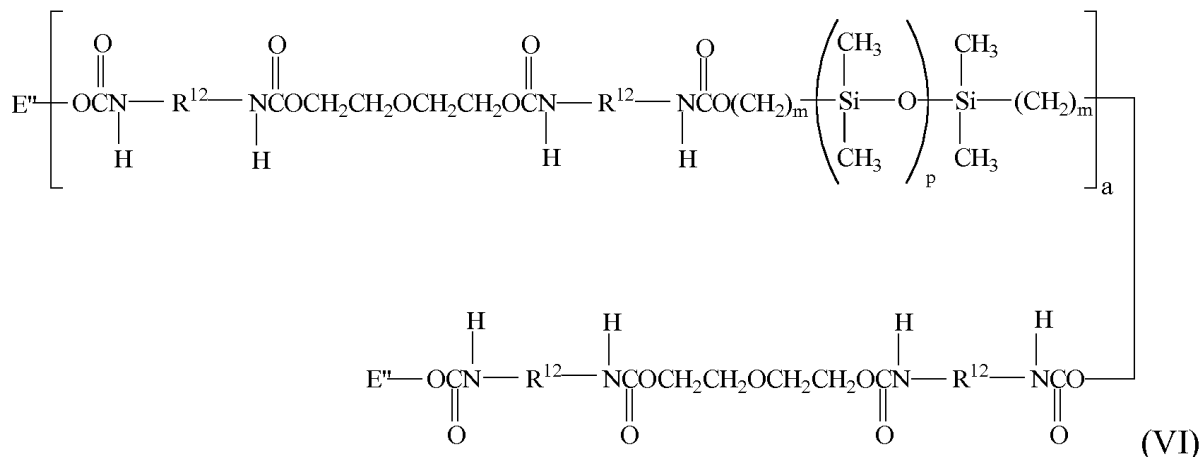
X denota ---CO--- u ---OCO--- ;

Z denota ---O--- o ---NH--- ;

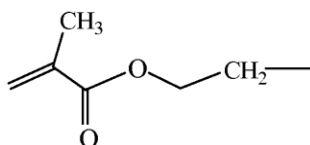
Ar denota un radical aromático que tiene aproximadamente 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;

w es 0 a 6; x es 0 o 1; y es 0 o 1; y z es 0 o 1.

Un monómero de uretano que contiene silicona preferido se representa por la Fórmula VI:



donde m es al menos 1 y es preferentemente 3 o 4, a es al menos 1 y preferentemente es 1, p es un número que proporciona un peso de restos de aproximadamente 400 a aproximadamente 10.000 y es preferentemente al menos aproximadamente 30, R^{12} es un dirradical de un diisocianato después de la retirada del grupo isocianato, tal como el dirradical de diisocianato de isoforona y cada E'' es un grupo representado por:



Otra clase de monómeros que contienen silicona representativos incluye los monómeros fluorados. Tales monómeros se han usado en la formación de hidrogeles de fluorosilicona para reducir la acumulación de depósitos

en las lentes de contacto fabricadas a partir de los mismos, como se describe, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. n.º 4.954.587; 5.010.141 y 5.079.319. Se ha descubierto que el uso de monómeros que contienen silicona que tienen ciertos grupos laterales fluorados, es decir, $-(CF_2)_n-$, mejora la compatibilidad entre las unidades hidrófilas y monoméricas que contienen silicona, véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. n.º 5.321.108 y 5.387.662.

Los anteriores materiales de silicona son meramente ejemplares, y otros materiales para su uso en la formación de dispositivos biomédicos de acuerdo con la presente invención y que se hayan desvelado en diversas publicaciones y que se estén desarrollando continuamente para su uso en lentes de contacto y otros dispositivos biomédicos pueden usarse también. Por ejemplo, un comonomero formador de dispositivos biomédicos puede ser un monómero catiónico tal como un monómero catiónico que contiene silicona o monómeros catiónicos fluorados que contienen silicona.

Las mezclas a polimerizarse pueden incluir el comonomero de silicona, además del copolímero aleatorio objeto, de aproximadamente un 0 a aproximadamente un 50 por ciento en peso, preferentemente de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 30 por ciento en peso cuando está presente.

Las mezclas a polimerizarse también pueden incluir un monómero de reticulado (un monómero de reticulado definiéndose como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables). Los monómeros de reticulado representativos incluyen: divinilbenceno, metacrilato de alilo, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol, derivados de carbonato de vinilo de los dimetacrilatos de glicol y vinilcarbonato de metacriloxietilo. Cuando se emplea un agente de reticulado, este material monomérico puede incluirse en la mezcla de monómeros e aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 por ciento en peso, y más preferentemente de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 10 por ciento en peso.

Aunque no se requiere necesariamente, los copolímeros dentro del alcance de la presente invención pueden tener opcionalmente uno o más agentes de reforzamiento añadidos antes de la polimerización, preferentemente en cantidades de menos de aproximadamente el 80 por ciento y preferentemente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 60 por ciento en peso. Los ejemplos no limitantes de los agentes de reforzamiento adecuados se describen en las Patentes de EE.UU. n.º 4.327.203; 4.355.147; y 5.207.418; cada una de las cuales se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia. Los ejemplos específicos, no destinados a ser limitantes, de tales agentes de reforzamiento incluyen acrilatos y metacrilatos de cicloalquilo; por ejemplo, metacrilato de terc-butilciclohexilo y acrilato de isopropilciclopentilo.

Las mezclas a polimerizarse pueden contener además, según sea necesario y dentro de los límites sin perjudicar el fin y el efecto de la presente invención, diversos aditivos tales como un antioxidante, un agente colorante, un absorbante ultravioleta, agentes humectantes lubricantes internos, agentes de endurecimiento y similares y otros constituyentes como se conoce bien en la técnica.

Los dispositivos oftálmicos de la presente invención, por ejemplo, las lentes de contacto o las lentes intraoculares, pueden prepararse polimerizando las mezclas anteriores para formar un producto al que pueda posteriormente darse la forma apropiada mediante, por ejemplo, torneado, moldeado por inyección, moldeado por compresión, corte y similares. Por ejemplo, al producir las lentes de contacto, la mezcla inicial puede polimerizarse en tubos para proporcionar artículos con forma de barra, que después se cortan en botones. Los botones pueden tornearse después en lentes de contacto.

Alternativamente, los dispositivos oftálmicos tales como las lentes de contacto pueden fundirse directamente en moldes, por ejemplo, moldes de polipropileno, a partir de las mezclas, por ejemplo mediante métodos de fundición a presión y fundición estática. Los métodos de fundición a presión se desvelan en las Patentes de EE.UU. n.º 3.408.429 y 3.660.545 y los métodos de fundición estática se desvelan en las Patentes de EE.UU. n.º 4.113.224, 4.197.266 y 5.271.875. Los métodos de fundición a presión implican cargar las mezclas a polimerizarse en un molde y hacer girar un molde de manera controlada mientras se expone la mezcla a una fuente de radiación tal como luz UV. Los métodos de fundición estática implican cargar la mezcla entre dos secciones de molde, una sección del molde con forma para formar la superficie anterior de la lente y la otra sección del molde con forma para formar la superficie posterior de la lente y curar la mezcla mientras se retiene en el ensamblaje del molde para formar una lente, por ejemplo, por polimerización de radicales libres de la mezcla. Los ejemplos de las técnicas de reacción de radicales libres para curar el material de la lente incluyen radiación térmica, radiación infrarroja, radiación de haz de electrones, radiación gamma, radiación ultravioleta (UV) y similares; o pueden usarse combinaciones de tales técnicas. La Patente de EE.UU. n.º 5.271.875 describe un método de moldeado por fundición que permite moldear una lente acabada en una cavidad del molde definida por un molde posterior y un molde anterior. Como un método adicional, la Patente de EE.UU. n.º 4.555.732 desvela un proceso donde un exceso de una mezcla se cura mediante fundición a presión en un molde para formar un artículo con forma que tiene una superficie anterior de la lente y un grosor relativamente grande, y la superficie posterior del artículo curado fundido a presión se torne posteriormente para proporcionar una lente de contacto que tiene el grosor y la superficie posterior de la lente deseados.

La polimerización puede facilitarse exponiendo la mezcla a calor y/o radiación, tal como luz ultravioleta, luz visible o radiación de alta energía. Puede incluirse un iniciador de polimerización en la mezcla para facilitar la etapa de polimerización. Los ejemplos representativos de iniciadores de polimerización térmica de radicales libres incluyen peróxidos orgánicos tales como peróxido de acetilo, peróxido de lauroilo, peróxido de decanoilo, peróxido de estearoilo, peroxipivalato de butilo terciario, peroxidicarbonato y similares. Los iniciadores UV representativos son aquellos conocidos en la técnica e incluyen éter de benzoina de metilo, éter de benzoina de etilo, Darocure 1173, 1164, 2273, 1116, 2959, 3331 (EM Industries) e Igracure 651 y 184 (Ciba-Geigy) y similares. Generalmente, el iniciador se empleará en la mezcla a una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la mezcla total.

La polimerización se realiza generalmente en un medio de reacción, tal como, por ejemplo, una suspensión o una dispersión usando un disolvente, por ejemplo, agua o un alcohol que contiene de 1 a 12 átomos de carbono tales como metanol, etanol o propan-2-ol. Alternativamente, puede usarse una mezcla de cualquiera de los anteriores disolventes.

Generalmente, la polimerización puede llevarse a cabo durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 72 horas y en una atmósfera inerte de, por ejemplo, nitrógeno o argón. Si se desea, el producto de polimerización resultante puede secarse al vacío, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 72 horas o dejarse en una solución acuosa antes de su uso.

La polimerización de las mezclas producirá un polímero, que cuando se hidrata, preferentemente forma un hidrogel. Generalmente, la mezcla contendrá el copolímero aleatorio que comprende una o más unidades hidrófilas, una o más unidades hidrófobas y uno o más fragmentos tio carbonil tio de un agente RAFT en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 50 por ciento en peso, y preferentemente de aproximadamente el 2,5 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, basado en el peso total de la mezcla. El comonómero formador de dispositivos biomédicos puede estar presente en la mezcla en una cantidad que varía de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 99,75 por ciento en peso, y preferentemente de aproximadamente el 90,5 a aproximadamente el 97,5 por ciento en peso, basado en el peso total de la mezcla.

Cuando se produce una lente de hidrogel, la mezcla puede incluir además al menos un diluyente que en última instancia se reemplaza con agua cuando el producto de polimerización se hidrata para formar un hidrogel. Generalmente, el contenido de agua del hidrogel es mayor de aproximadamente el 5 por ciento en peso y más comúnmente entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 80 por ciento en peso. La cantidad de diluyente usada debe ser menor de aproximadamente el 50 por ciento en peso y en la mayoría de los casos, el contenido del diluyente será menos de aproximadamente el 30 por ciento en peso. Sin embargo, en un sistema polimérico particular, el límite actual se dictará por la solubilidad de diversos monómeros en el diluyente. Para producir un copolímero ópticamente transparente, es importante que no se de una separación de fases que dé lugar a opacidad visual entre los comonómeros y el diluyente, o el diluyente y el copolímero final.

Adicionalmente, la cantidad máxima de diluyente que puede usarse dependerá de la cantidad de hinchamiento que el diluyente provoca a los polímeros finales. El hinchamiento excesivo provocará o podrá provocar que el copolímero colapse cuando el diluyente se reemplaza por agua tras la hidratación. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, etilenglicol; glicerina; poli(etilenglicol) líquido; alcoholes; mezclas alcohol/agua; copolímeros en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno; poli(2-hidroxietil metacrilato) lineal de bajo peso molecular; ésteres de glicol de ácido láctico; formamidas; cetonas; dialquilsulfóxidos; carbitol de butilo; y similares y mezclas de los mismos.

Si es necesario, puede ser deseable retirar el diluyente residual de la lente antes de las funciones de acabado del borde que puede cumplirse por evaporación a o cerca de presión ambiental o al vacío. Una temperatura elevada puede emplearse para acortar el tiempo necesario para evaporar el diluyente. Las condiciones del tiempo, la temperatura y la presión para la etapa de retirada del disolvente variarán dependiendo de tales factores como la volatilidad del diluyente y los componentes monoméricos específicos, como puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. Si se desea, la mezcla usada para producir la lente de hidrogel puede incluir además agentes de reticulado y humectantes conocidos en la técnica anterior para fabricar materiales de hidrogel.

En el caso de lentes intraoculares, las mezclas a polimerizarse pueden incluir además un monómero para aumentar el índice refractario del copolímero resultante. Los ejemplos de tales monómeros son (met) acrilatos aromáticos, tales como (met)acrilato de fenilo, (met)acrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 2-fenoxietilo y (met)acrilato de bencilo.

Los dispositivos oftálmicos tales como las lentes de contacto obtenidas en el presente documento pueden someterse a funciones de mecanizado opcionales. Por ejemplo, las etapas de mecanizado opcionales pueden incluir pulir o lustrar un borde y/o una superficie de la lente. Generalmente, tales procesos de mecanizado pueden realizarse antes o después de que el producto se libere de una parte moldeada, por ejemplo, la lente se libera en seco del molde empleando pinzas de vacío para levantar la lente del molde, después de lo que la lente se transfiere por medio de pinzas mecánicas a un segundo conjunto de pinzas de vacío y se coloca contra una superficie rotatoria para suavizar la superficie o los bordes. La lente puede después darse la vuelta para mecanizar el otro lado de la lente.

La lente puede transferirse después a envases de lentes individuales que contienen una solución salina tamponada. La solución salina puede añadirse al envase antes o después de transferir la lente. Los diseños y los materiales del envase apropiados se conocen en la técnica. Un envase de plástico se sella de forma liberable con una película. Las películas de sellado adecuadas se conocen en la técnica e incluyen hojas, películas de polímero y mezclas de los mismos. Los envases sellados que contienen las lentes se esterilizan después para asegurar un producto estéril. Los medios y las condiciones de esterilización adecuados se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, el autoclavado.

Como un experto en la materia apreciará fácilmente pueden incluirse otras etapas en el proceso de moldeado y envasado descrito anteriormente. Tales otras etapas pueden incluir, por ejemplo, recubrir la lente formada, tratar la superficie de la lente durante la formación (por ejemplo, a través de transferencia por moldeado), inspeccionar la lente, descartar las lentes defectuosas, limpiar las mitades del molde, reutilizar las mitades del molde y similares y combinaciones de las mismas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir que un experto en la materia practique la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben leerse como limitando el alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

DMA: N,N-dimetilacrilamida

HEMA: metacrilato de 2-hidroxietilo

NVP: N-vinil-2-pirrolidona

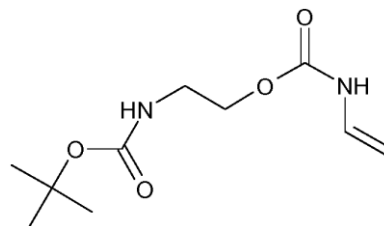
AIBN: azo bis-isobutílnitrilo (VazoTM 64)

TRIS: 3-metacriloxipropiltris(trimetilsilo)ilano

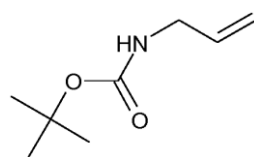
HEMAVC: carbonato de metacriloxietil vinilo

IMVT: 1,4-bis(4-(2-metacriloxietil)fenilamino)antraquinona

N-V t-BocEA: 2-(terc-butoxicarbonilamino)etil-N-vinilcarbamato que tiene la estructura:



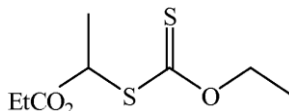
Carbamato de alilo t-boc: alilcarbamato de terc-butilo que tiene la estructura:



VDMO: 4,4-dimetil-2-viniloxazol-5(4H)-ona

EJEMPLO 1

Preparación de propionato de etil α -(o-etil xantilo) que tiene la siguiente estructura:

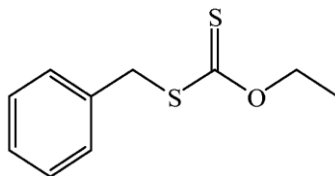


Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml se equipó con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura. Se combinaron etil-2-bromo propionato (27,2 g) y 500 ml de etanol absoluto y se agitaron durante 20 minutos en nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo/agua a 0 °C. Se añadió lentamente xantato de O-etilo potásico (26,4 g) usando un embudo de polvo. El embudo se enjuagó con unos 50 ml adicionales de etanol. El matraz de reacción se dejó agitar durante unas 24 horas adicionales a temperatura ambiente. Después se añadió agua desionizada (250 ml) al matraz de reacción. La mezcla bruta se extrajo 4 veces con 200 ml de hexano: éter etílico 2:1 para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener 32,33 gramos del

producto deseado (un rendimiento del 97 %).

EJEMPLO 2

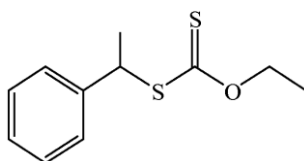
- 5 Preparación de α -(o-etil xantil) tolueno que tiene la siguiente estructura:



- 10 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml se equipó con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno, un condensador de Freidrich y una sonda de temperatura. Después de que se añadieran etanol absoluto (125 ml) y bromuro de bencilo (14,4 g), el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo/agua a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió lentamente xantato de O-etilo potásico (17,3 g) lentamente al matraz de reacción usando un embudo de polvo. El matraz de reacción se dejó agitar durante unas 16 horas adicionales a temperatura ambiente y se añadieron 200 ml de agua purificada al matraz de reacción. La mezcla bruta se extrajo 3 veces con 200 ml de pentano: éter etílico 2:1 para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida dejando 15,09 gramos (un rendimiento del 84,6 %) del producto deseado.

EJEMPLO 3

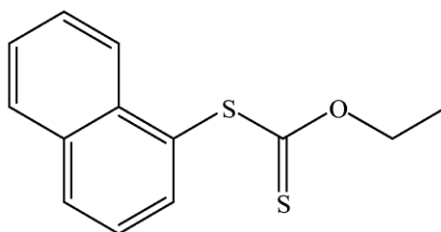
- 20 Preparación de xantato de (1-fenil etil) etilo que tiene la siguiente estructura:



- 25 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml se equipó con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura, se añadieron 1-bromoetilbenceno (20,5 ml) y 200 ml de etanol absoluto. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo/agua a 0 °C. Se añadió lentamente xantato de O-etilo potásico usando un embudo de polvo en el matraz de reacción con unos 100 ml adicionales de etanol. El matraz de reacción se dejó agitar durante unas 24 horas adicionales a temperatura ambiente y después se añadieron 250 ml de agua purificada. La mezcla bruta se extrajo 4 veces con 200 ml de heptano: éter etílico 2:1 para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 31,42 gramos de producto bruto. Una porción, 15 gramos, del producto bruto se eluyó de una columna en gel de sílice usando hexano para dar 12,81 gramos del producto puro.

EJEMPLO 4

Preparación de xantato de naftil-O-etilo que tiene la siguiente estructura:



- 40 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml se equipó con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno, un condensador de Freidrich y una sonda de temperatura y se cargó con 500 ml de etanol: 1,4-dioxano y 2-(bromoetil naftaleno) (22,1 g). El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo/agua a 0 °C y se añadió lentamente xantato de O-etilo potásico (17,63 g) usando un embudo de polvo. La reacción se agitó durante unas 16 horas adicionales a temperatura ambiente y se añadieron 500 ml de agua purificada. La mezcla bruta se extrajo 2 veces con 500 ml de hexano: éter etílico 50:50, hexano y cloruro de metileno para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida dejando el producto, unos 22,52 g gramos de un aceite amarillo (un rendimiento del 85,8 %).

EJEMPLO 5

Preparación de xantato de ácido S-sec propiónico de O-etilo.

- 5 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml se equipó con un condensador de Freidrich, una barra de agitación magnética, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura. Se combinaron ácido 2-bromo propiónico y 600 ml de etanol absoluto y se agitaron durante 20 minutos en nitrógeno. Se añadió lentamente xantato de O-etilo potásico usando un embudo de polvo al matraz de reacción y se enjuagó con unos 50 ml adicionales de etanol. El matraz de reacción se dejó agitar a reflujo suave durante toda la noche y después se inactivó con 250 ml
- 10 de agua DI. La mezcla se acidificó con HCl y después se extrajo 3 veces con 250 ml en porciones de éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y los disolventes se retiraron del filtrado mediante evaporación ultrarrápida dejando 26,3 gramos de producto bruto un líquido naranja claro. Esta reacción se muestra generalmente a continuación en el Esquema IV.

ESQUEMA IV

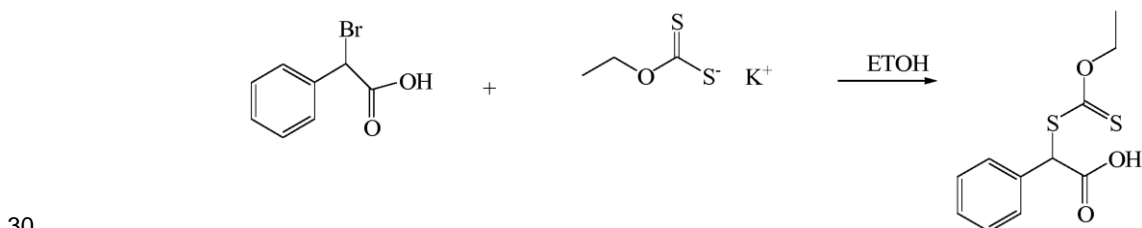


EJEMPLO 6

Preparación de ácido α -etil xantilfenilacético.

- 20 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml se equipó con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura, se añadieron ácido α -bromofenilacético (21,5 g) y 300 ml de etanol. Se añadió lentamente xantato de O-etilo potásico usando un embudo de polvo enjuagado hacia el matraz de reacción con unos 100 ml adicionales de etanol absoluto. El matraz de reacción se dejó agitar durante unas 24 horas adicionales a 60
- 25 °C y después se añadieron 250 ml de agua purificada. La mezcla bruta se extrajo 4 veces con 200 ml de cloroformo para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 5,18 gramos del producto resultante, un líquido viscoso. Esta reacción se muestra generalmente a continuación en el Esquema V.

ESQUEMA V



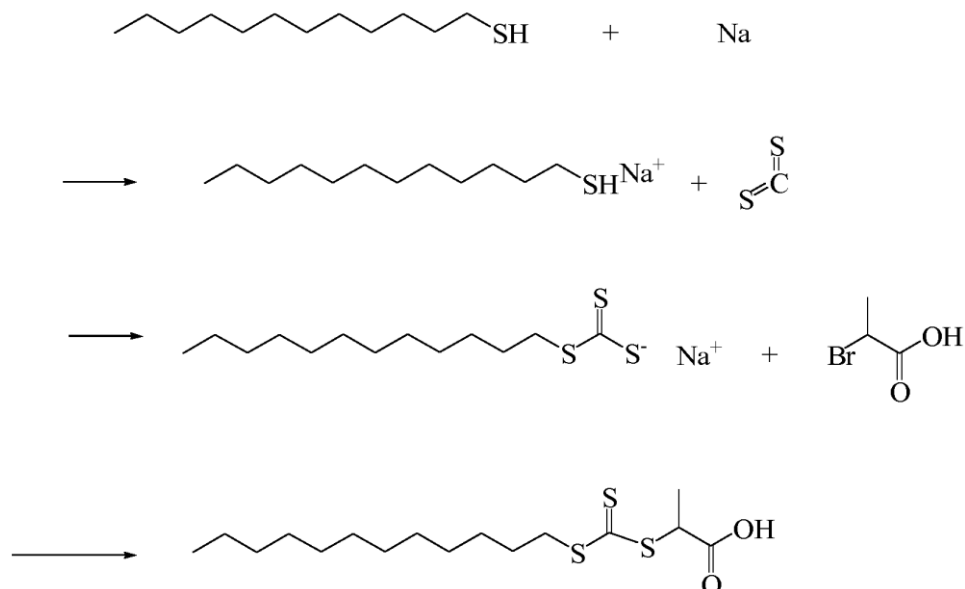
EJEMPLO 7

Preparación de ácido 2(dodeciltiocarboniltio)propanoico.

- 35 Un matraz de reacción se equipó con un agitador magnético, un baño de hielo, un embudo de goteo y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con éter de etilo (150 ml) e hidruro sódico al 60 % (6,3 gramos). Con agitación, se añadió lentamente dodecilmercaptano (30,76 gramos) a la suspensión fría (temperatura de 5-10 °C). La suspensión grisácea se convirtió en una suspensión blanca espesa (tiodecylato sódico) con un fuerte desprendimiento de gas H₂.
- 40 La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió disulfuro de carbono (12 g). Siguiendo la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y la adición de ácido 2-bromopropanoico (23,3 gramos) se siguió de agitación durante toda la noche. La solución se filtró para retirar la sal y la recristalización a partir de heptano dio 21 gramos de agujas amarillo pálido. Esta reacción se muestra generalmente a continuación en el Esquema VI.

45

ESQUEMA VI



EJEMPLO 8

5 Preparación de propionato de etil α -(o-etil xantilo).

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml se equipó con un condensador de Freidrich, una barra de agitación magnética, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura. Se añadieron etil-2-bromo propionato y 500 ml de etanol absoluto y se agitaron durante 20 minutos en nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo a $0^\circ \pm 3^\circ \text{C}$. Se añadió lentamente xantato de O-etilo potásico usando un embudo de polvo al matraz de reacción y se enjuagó con unos 50 ml adicionales de etanol. El matraz de reacción se dejó agitar y equilibrar a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Se añadió agua DI (250 ml) para inactivar la reacción. La mezcla bruta se extrajo 4 veces con 200 ml de hexano: éter etílico 2:1 para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida.

EJEMPLO 9

Preparación de acetato de etil α -(etil xantil) fenilo.

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml se equipó con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno, un condensador de Friedrich y una sonda de temperatura. Se añadieron acetato de etil (2-bromo-2-fenilo) y 250 ml de etanol absoluto y se agitaron durante 20 minutos en nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo/agua a 0°C . Se añadió lentamente xantato de O-etilo potásico usando un embudo de polvo y se enjuagó en el matraz de reacción con unos 50 ml adicionales de etanol. El matraz de reacción se dejó agitar durante unas 24 horas adicionales a temperatura ambiente. Después se añadió agua DI (250 ml) al matraz de reacción. La mezcla bruta se extrajo 4 veces con 200 ml de hexano: éter etílico 2:1 para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. Rendimiento, 97 %.

EJEMPLO 10

Preparación de propionato de etil 2-(dodecil tiocarbonilo).

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml se equipó con un agitador mecánico, un condensador de Friedrich y una sonda de temperatura. Se añadieron disulfuro de carbono y dodecanotiol al matraz con 65 ml de cloroformo. Se añadió trietilamina gota a gota usando un embudo de adición con 10 ml de cloroformo. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió etil- α -bromo propionato gota a gota usando un embudo de adición con 25 ml de cloroformo. El matraz de reacción se dejó agitar durante unas 24 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla bruta se extrajo 2 veces cada una con 250 ml de agua DI, HCl al 5 % y salmuera al 5 % para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó además por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano:acetato de etilo.

EJEMPLO 11

Preparación de acetato de etil- α -(dodecil tritiocarbonil) fenilo.

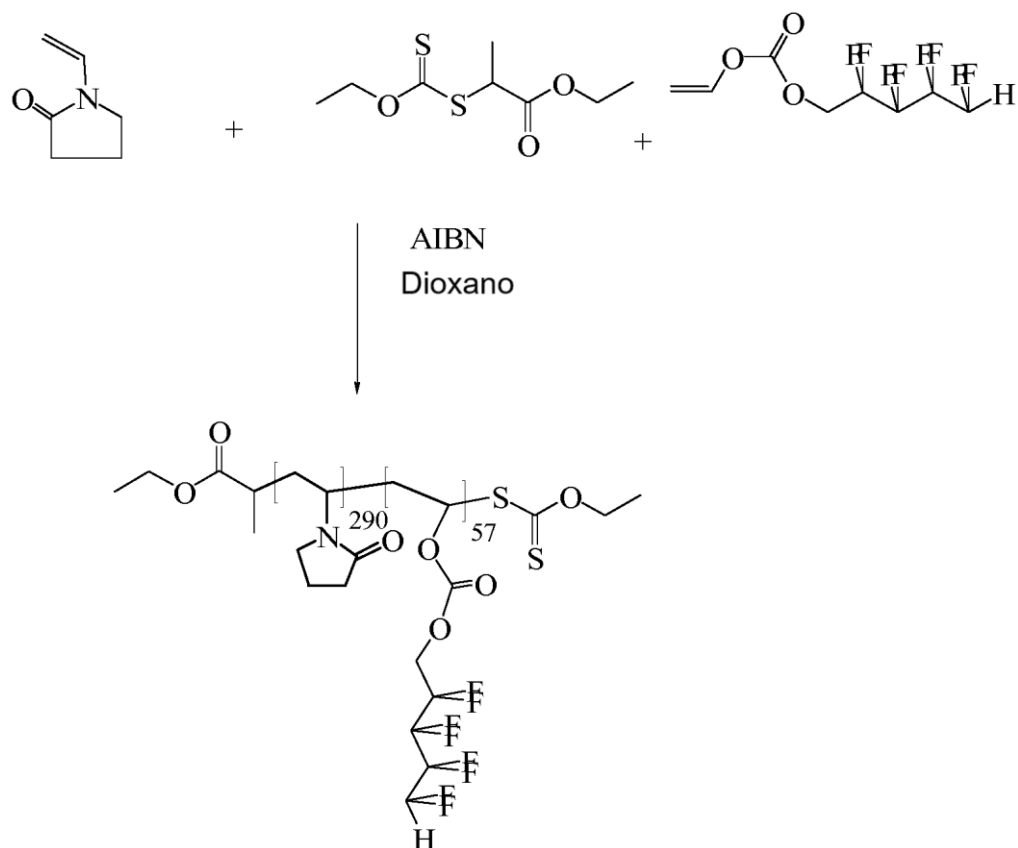
- 5 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml se equipó con un agitador mecánico, un condensador de Friedrich y una sonda de temperatura. Se añadieron disulfuro de carbono y dodecanotiol al matraz con 65 ml de cloroformo. Se añadió trietilamina gota a gota usando un embudo de adición con 10 ml de cloroformo. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió etil- α -bromo acetato gota a gota usando un embudo de adición con 35 ml de cloroformo. El matraz de reacción se dejó agitar durante unas 24 horas adicionales a
- 10 temperatura ambiente. La mezcla bruta se lavó 2 veces con 250 ml de agua DI, HCl (ac) al 5 % y salmuera al 5 % para retener las capas orgánicas. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó además por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano:acetato de etilo.

15 EJEMPLO 12

Preparación de un copolímero aleatorio de N-vinil-2-pirrolidona (NVP) y octafluoropentilvinilcarbonato (80/20).

- 20 Un matraz de reacción de fondo redondo secado al horno equipado con un tabique, un agitador magnético y un controlador térmico. El matraz se cargó con NVP, (20,8 g) 1,4-dioxano anhidro (50 ml), el agente RAFT del Ejemplo 1 (0,156 g, 7×10^{-4} moles) y octafluoropentilvinilcarbonato (14,14 g, 0,0468 moles). Esta mezcla de reacción se dejó agitar durante un periodo de tiempo adecuado para proporcionar una solución homogénea. Después, se añadió AIBN ($1,52 \times 10^{-4}$ moles = 0,025 g) se añadió a la mezcla homogénea. Se burbujeó nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción para retirar el oxígeno disuelto. El recipiente se calentó después a 60 °C en atmósfera protegida
- 25 pasiva de nitrógeno durante toda la noche. El copolímero aleatorio se aisló por precipitación en un volumen grande (3 l) de éter de etilo. El rendimiento aislado del copolímero aleatorio fue 31,08 gramos (89 %). El copolímero aleatorio se caracterizó como sigue: M_n = 90401 Daltons, M_w = 131886 Daltons, M_z = 154686 Daltons, M_p = 168248 Daltons y una polidispersidad de 1,46. Esta reacción se muestra generalmente en el Esquema VII.

ESQUEMA VII



EJEMPLOS 13-43

Preparación de copolímeros aleatorios.

- 5 Los copolímeros aleatorios de estos ejemplos se prepararon sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando el agente RAFT del Ejemplo 1. Los reactivos y las cantidades para cada ejemplo se exponen a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1

Ej.	Disolvente		Monómero		Co-monómero		RAFT Reactivo		Rendimiento
	Disolvente	Volumen (ml)	Monómero 1	(g)	Monómero 2	(g)	Agente	(g)	
13	1,4 Dioxano	20	NVP	20,8	N-V t-BocEA	2,16	EJ.1	0,086	-
14	1,4 Dioxano	20	NVP	20,8	N-V t-BocEA	1,08	EJ.1	0,086	17,03
15	1,4 Dioxano	20	DMA	18,6	N-V t-BocEA	2,16	EJ.1	0,087	17,88
16	1,4 Dioxano	20	NVP	20,8	N-V t-BocEA	1,08	EJ.1	0,086	gelificado
17	1,4 Dioxano	50	NVP	20,8	N-V t-BocEA	2,036	EJ.1	0,086	19,42
18	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	N-V t-BocEA	4,01	EJ.1	0,090	9,76
19	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	N-V t-BocEA	4,33	EJ.1	0,176	-
20	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Vinilo Acetato	1,64	EJ.1	0,179	45,40
21	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Carbamato de alil t-boc	2,95	EJ.1	0,177	-
22	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Carbamato de alil t-boc	5,95	EJ.1	0,182	
23	1,4 Dioxano	100	NVP	42,6	Acetato de Vinilo	1,61	EJ.1	0,173	
24	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	1,72	EJ.1	0,178	42,88
25	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	3,64	EJ.1	0,171	-
26	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	5,77	EJ.1	0,176	-
27	1,4 Dioxano	100	NVP	20,8	Carbonato de octafluoro pentil vinilo	5,89	EJ.1	0,053	-
28	1,4 Dioxano	100	DMA	39,9	Metacrilato de octafluoro pentil	5,74	EJ.1	0,184	22,34
29	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	1,75	EJ.1	0,177	32,66
30	1,4 Dioxano	60	NVP	24,2	Anhídrido Itacónico	1,25	EJ.1	0,216	-
31	1,4 Dioxano	60	NVP	23,9	Anhídrido Itacónico	1,23	EJ.1	1,121	-
32	1,4 Dioxano	50	NVP	22,4	Anhídrido Itacónico	1,25	EJ.1	0,125	-
33	1,4 Dioxano	50	NVP	21,8	Anhídrido Itacónico	1,23	EJ.1	0,557	-
34	1,4 Dioxano/Hexanol	30/30	NVP	24,2	Anhídrido Itacónico	1,26	EJ.1	0,211	-

Ej.	Disolvente		Monómero		Co-monómero		RAFT Reactivo		Rendimiento
	Disolvente	Volumen (ml)	Monómero 1	(g)	Monómero 2	(g)	Agente	(g)	
35	1,4 Dioxano/Hexanol	25/25	NVP	22,4	Anhídrido Itacónico	1,25	EJ.1	0,126	-
36	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	1,73	EJ.1	0,173	-
37	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	3,25	EJ.1	0,179	-
38	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	4,90	EJ.1	0,174	-
39	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	1,73	EJ.1	0,179	-
40	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	3,23	EJ.1	0,178	-
41	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Acetato de Vinilo	4,90	EJ.1	0,174	-
42	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	VDMO	7,96	EJ.1	0,217	-
43	1,4 Dioxano	100	NVP	41,6	Anhídrido Maleico	4,07	EJ.1	0,107	-

Los copolímeros aleatorios de los Ejemplos 13-43 tuvieron las siguientes características como se expone a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej.	Mn, (calc.)	Datos de peso molecular			
		Método	Mn	Mw	Polidisp.
13	59.598	-	-	-	-
14	56.805	-	-	-	-
15	53.206	-	-	-	-
16	56.550	-	-	-	-
17	59.227	SEC	39.164	58.855	1.503
18	112.923	-	-	-	-
19	52.724	SEC	2.784	2.990	1.074
20	51.964	-			
21	52.460	SEC	31.569	53.678	1.7
22	51.118	SEC	24.271	42.598	1.755
23	57.208	SEC	57.023	79.223	1.39
24	54.497	SEC	62.824	74.998	1.194
25	59.009	SEC	51.707	80.416	1.555
26	60.178	SEC	48.232	77.591	1.609
27	112.431	-	-	-	-
28	55.370	-	-	-	-
29	54.630	SEC	62.824	74.998	1.194
30	26.472	-	-	-	-
31	5.211	-	-	-	-
32	42.187	-	-	-	-
33	9.433	-	-	-	-
34	27.110	-	-	-	-
35	42.025	-	-	-	-
36	56.052	SEC	24272	39000	1.6068
37	56.039	SEC	23865	40422	1.6938
38	59.665	SEC	23977	40888	1.7053
39	54.116	SEC	-	-	-
40	56.441	SEC	-	-	-
41	59.798	SEC	-	-	-
42	51.040	SEC	20750	22141	1.067
43	95.420	SEC	8562635	13833083	1.6155

5

EJEMPLO 44

Preparación de una lente de contacto.

10

Se fabrica una mezcla mezclando los siguientes componentes listados en la Tabla 3, en cantidades por peso.

TABLA 3

Ingrediente	Porcentaje en peso
Prepolímero de poliuretano-siloxano	53
TRIS	15
NVP	33
HEMA	5
HEMAVC	1
Copolímero aleatorio del Ejemplo 12	1
N-hexanol	15
Vazo-64	0,5
IMVT	150 ppm

La mezcla resultante se funde en lentes de contacto introduciendo la mezcla en un ensamblaje de molde compuesto por un molde de alcohol etil vinílico para la superficie anterior y un molde de alcohol etil vinílico para la superficie posterior y se cura térmicamente la mezcla a 100 °C durante 2 horas. La lente de contacto resultante se libera del molde, se extrae con alcohol isopropílico durante 4 horas y se coloca en solución tampón.

Se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones a las realizaciones desveladas en el presente documento. Por lo tanto la descripción anterior no debe construirse como limitante, sino meramente como ejemplificaciones de realizaciones preferidas. Por ejemplo, las funciones descritas anteriormente e implementadas como el mejor modo para llevar a cabo la presente invención son solamente para fines de ilustración. Pueden implementarse otras disposiciones y métodos por aquellos expertos en la materia sin salir del alcance de la presente invención. Además, aquellos expertos en la materia podrán imaginar otras modificaciones dentro del alcance y el espíritu de las características y las ventajas adjuntas al presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo oftálmico formado a partir de un producto de polimerización de una mezcla que comprende uno o más copolímeros aleatorios que comprenden unidades hidrófilas y unidades hidrófobas, donde el uno o más copolímeros aleatorios tienen al menos un fragmento tio carbonil tio de un agente de transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible ("RAFT"),
donde las unidades hidrófilas derivan de un monómero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en un ácido carboxílico insaturado, acrilamida, lactama de vinilo, poli(óxido de alquilenos) etilénicamente insaturado, ácido (met)acrílico, (met)acrilato que contiene hidroxilo, carbonato de vinilo hidrófilo, monómero de carbamato de vinilo hidrófilo, monómero de oxazolona hidrófila y mezclas de los mismos, y
donde las unidades hidrófobas derivan de un monómero hidrófobo seleccionado de los grupos que consisten en un monómero que contiene flúor polimerizable etilénicamente insaturado, un monómero que contiene éster de ácido graso polimerizable etilénicamente insaturado, un monómero que contiene polisiloxanilalquilo polimerizable etilénicamente insaturado, un monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas de apertura de anillo, un monómero protegido con nitrógeno polimerizable etilénicamente insaturado con funcionalidad amino donde toda o una porción de la funcionalidad amino se bloquea con un grupo protector de nitrógeno, y mezclas de los mismos, o derivan de un monómero hidrófobo seleccionado del grupo que consiste en alquil(met)acrilatos, (met)acrilamidas de N-alquilo, vinilcarbonatos de alquilo, vinilcarbamatos de alquilo, fluoroalquil(met)acrilatos, N-fluoroalquil(met)acrilatos, N-fluoroalquil(met)acrilamidas, vinilcarbonatos de N-fluoroalquilo, vinilcarbamatos de N-fluoroalquilo, (met)acrilatos que contienen silicona, (met)acrilamidas, carbonatos de vinilo, carbamatos de vinilo, ésteres de vinilo, monómeros estirénicos, (met)acrilatos de polioxipropileno y combinaciones de los mismos.
2. El dispositivo oftálmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fragmento tio carbonil tio comprende un grupo ditioéster, un grupo xantato, un grupo ditiocarbamato o un grupo tritiocarbonato.
3. El dispositivo oftálmico de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde las unidades hidrófilas derivan de un polímero alcoxlado polimerizable etilénicamente insaturado seleccionado del grupo que consiste en metacrilato de polietilenglicol (PEG)-200, metacrilato de PEG-400, metacrilato de PEG-600, metacrilato de PEG-1000 y mezclas de los mismos.
4. El dispositivo oftálmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, donde el copolímero aleatorio tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1000 a aproximadamente 300.000.
5. El dispositivo oftálmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, donde el copolímero aleatorio tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 100.000.
6. El dispositivo oftálmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el monómero que contiene flúor polimerizable etilénicamente insaturado se selecciona del grupo que consiste en (met)acrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, (met)acrilato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, (met)acrilato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, (met)acrilato de 1-trifluorometil-2,2,2-trifluoroetilo, (met)acrilato de 1H,1H,5H-octafluoropentilo, metacrilato de octafluoropentilo, carbonato de octafluoropentil vinilo, carbamato de octafluoropentil n-vinilo, (met)acrilato de hexafluoroisopropilo, (met)acrilato de 2,2,3,3,4,4-hexafluorobutilo, (met)acrilato de pentafluorofenilo, (met)acrilato de pentafluorohexilo y mezclas de los mismos.
7. El dispositivo oftálmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el monómero que contiene éster polimerizable etilénicamente insaturado se selecciona del grupo que consiste en laurato de vinilo, nononoato de vinilo, pivalato de vinilo, crotanoato de vinilo, crotanoato de alilo, estearato de vinilo y mezclas de los mismos.
8. El dispositivo oftálmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el monómero que contiene polisiloxanilalquilo polimerizable etilénicamente insaturado se selecciona del grupo que consiste en tris(trimetilsiloxi)silano de metacriloxipropilo, carbonato de 3-(trimetilsilil)propil vinilo; 3-(viniloxicarboniltio)propil-[tris(trimetilsiloxi)silano]; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinilo; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil alilo; carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinilo, metacrilamida de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo, M1-MCR-C12y mezclas de los mismos.
9. El dispositivo oftálmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas de apertura de anillo se selecciona del grupo que consiste en metacrilato de glicidilo, anhídrido maleico, anhídrido itacónico y mezclas de los mismos.
10. El dispositivo oftálmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, donde la mezcla comprende además uno o más monómeros formadores de dispositivos oftálmicos.
11. El dispositivo oftálmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, donde la mezcla comprende además un monómero hidrófilo, un monómero hidrófobo o ambos.

12. El dispositivo oftálmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, donde el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en una lente de contacto, una lente de contacto rígida permeable al gas, una lente de contacto blanda, una lente de contacto de hidrogel, una lente intraocular y un implante corneal.

5 13. El dispositivo oftálmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, donde el dispositivo es un hidrogel.