

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 018**

51 Int. Cl.:

**G02B 1/04** (2006.01)

**A61L 27/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2010 PCT/US2010/038447**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10147864**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010 E 10724979 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2443482**

54 Título: **Dispositivos biomédicos, materiales poliméricos y lentes de contacto que comprenden los mismos**

30 Prioridad:

**16.06.2009 US 456422**

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

**10.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NUNEZ, IVAN, M.;  
LINHARDT, JEFFREY, G.;  
MCGEE, JOSEPH, A.;  
HUNT, JENNIFER;  
ALTON, MICHELE;  
SHIPP, DEVON, A.;  
KUNZLER, JAY, FRIEDRICH y  
AMMON, DANIEL, M.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 623 018 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, materiales poliméricos y lentes de contacto que comprenden los mismos

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo técnico**

La presente invención se refiere generalmente a lentes de contacto de hidrogel.

10

**2. Descripción de la técnica relacionada**

Los dispositivos biomédicos tales como lentes de contacto están hechos de diversos materiales poliméricos, incluyendo materiales permeables al gas rígidos, materiales elastoméricos blandos, y materiales de hidrogel blandos. La mayoría de las lentes de contacto comercializadas en la actualidad están hechas de materiales de hidrogel blandos. Los hidrogeles son sistemas poliméricos reticulados que absorben y retienen agua, por lo general de un 10 a un 80 por ciento en peso, y especialmente de un 20 a un 70 por ciento de agua. Las lentes de hidrogel se preparan habitualmente mediante polimerización de una mezcla de monómeros formadora de lente 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 lentes de hidrogel de silicona, se copolimeriza un monómero que contiene silicona con los monómeros hidrófilos. Independientemente de su contenido en agua, las lentes de contacto con siloxi y/o fluoradas tanto que son hidrogeles como que no son hidrogeles tienden a tener superficies no humectables relativamente hidrófobas.

15

20

25

El artículo "Synthesis of Amphiphilic Multiblock and Triblock Copolymers of Polydimethylsiloxane and Poly(N,N-Dimethylacrylamide)" de D. Pavlovic *et al.*, Journal of Polymer Science, Part A, Vol. 46, 7033 - 7048, 2008 se refiere a la síntesis y a la caracterización espectroscópica de copolímeros en multibloque y tribloque anfífilos. El artículo "Synthesis of amphiphilic block copolymers based on poly(dimethylsiloxane) via fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization" de T. Pai *et al.*, Polymer, Vol. 45, 4383 - 4389, 2004 se refiere a la preparación de macromoléculas en tribloque A-B-A por crecimiento de dos bloques de copolímero estadístico a partir de un bloque central de PDMS, que comprende unidades de DMA y BFA.

30

El documento de Patente WO 2009/085759 se refiere a copolímeros en bloque reactivos segmentados. Los copolímeros en bloque segmentados reactivos comprenden una unidad de unión química y un bloque hidrófilo y son útiles como revestimientos superficiales para dispositivos oftálmicos. El documento de Patente WO 2009/085756 se refiere a soluciones de revestimiento que comprenden copolímeros en bloque interactivos segmentados. Los copolímeros en bloque interactivos segmentados de la solución de revestimiento se pueden unir a la superficie de un sustrato por medio de funcionalidades interactivas.

35

En el campo de los dispositivos biomédicos tales como lentes de contacto, diversas propiedades físicas y químicas tales como, por ejemplo, permeabilidad al oxígeno, humectabilidad, resistencia y estabilidad del material son solo algunos de los factores que se deben equilibrar cuidadosamente con el fin de proporcionar una lente de contacto utilizable. Por ejemplo, dado que la córnea recibe su suministro de oxígeno por contacto con la atmósfera, una buena permeabilidad al oxígeno es una característica importante para ciertos materiales de lente de contacto. La humectabilidad también es importante dado que, si la lente no es lo suficientemente humectable, no permanece lubricada y por lo tanto no se puede portar confortablemente en el ojo. Por lo tanto, la lente de contacto óptima debería tener al menos tanto una excelente permeabilidad al oxígeno como una excelente humectabilidad de fluido de lágrima.

40

45

Un problema asociado a las lentes de silicona es la formación superficial de cadenas de silicona que crea áreas hidrófobas en la lente. Esto afectará de forma adversa a la humectabilidad, al movimiento en el ojo y a la comodidad del usuario.

50

Una forma de aliviar este problema es revistiendo la superficie de las lentes de contacto de hidrogel de silicona con revestimientos hidrófilos, tales como revestimientos de plasma.

55

Sería deseable 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 mientras que también sean biocompatibles. También sería deseable proporcionar dispositivos biomédicos mejorados que sean fáciles de fabricar de una forma sencilla y rentable.

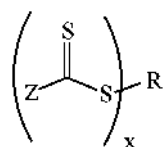
60

**Sumario de la invención**

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona una lente de contacto de hidrogel formada a partir de un producto de polimerización por radicales libres de una mezcla que comprende (a) uno o más polímeros

65

- hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y uno o más fragmentos de tiocarbonilto de un agente de transferencia de cadena por adición fragmentación reversible ("RAFT"); (b) uno o más monómeros que contienen silicona, y (c) un iniciador de polimerización, donde las unidades hidrófilas se obtienen a partir de un monómero hidrófilo seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido carboxílico insaturado, acrilamida, vinil lactama, poli(alquilenoxi)(met)acrilato, ácido (met)acrílico, (met)acrilato que contiene hidroxilo, carbonato de vinilo hidrófilo, un monómero de carbamato de vinilo hidrófilo, un monómero de oxazolona, y las mezclas de los mismos y donde los uno o más fragmentos de tiocarbonilto son de un agente de RAFT que tiene la fórmula general



- 10 donde x es 1 o 2, Z es un oxígeno sustituido, un nitrógeno sustituido, un azufre sustituido, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir o un anillo C<sub>3</sub>-C<sub>25</sub> insaturado, o parcial o totalmente saturado o un grupo que contiene ácido carboxílico; y R es independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo arilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo éster C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; un grupo que contiene éter o poliéter; un grupo alquil o arilamida; un grupo alquil o arilamina; un grupo heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un anillo heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un grupo heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un grupo heteroarilalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; y las combinaciones de los mismos. Los polímeros hidrófilos que contienen una o más unidades hidrófilas y uno o más fragmentos de tiocarbonilto de un agente de RAFT son polímeros no anfífilos y son capaces de formar dispositivos biomédicos con una superficie hidrófila o lubricada (o ambas). Las superficies hidrófilas y/o lubricadas de los dispositivos biomédicos del presente documento tales como lentes de contacto evitan o limitan considerablemente la adsorción de lípidos de lágrima y proteínas sobre, y su absorción final en, las lentes, conservando de ese modo la claridad de la lente de contacto. Esto, a su vez, conserva su calidad de rendimiento proporcionando de ese modo un mayor nivel de comodidad para el portador.

### Descripción detallada de las realizaciones preferentes

- La presente invención se refiere a un dispositivo biomédico, en concreto a una lente de contacto de hidrogel destinada para contacto directo con tejido corporal o fluido corporal. Un "dispositivo biomédico" es cualquier artículo que se diseña para usarse en o sobre tejidos o fluido de mamíferos, y preferentemente en o sobre tejido o fluidos humanos. Algunos ejemplos representativos de dispositivos biomédicos incluyen, pero no se limitan a, uréteres artificiales, diafragmas, dispositivos intrauterinos, válvulas cardíacas, catéteres, revestimientos dentales, dispositivos prostéticos, aplicaciones de lente oftálmica, donde la lente se destina para ubicación directa en o sobre el ojo, tal como, por ejemplo, dispositivos intraoculares y lentes de contacto. Los dispositivos biomédicos preferentes son dispositivos oftálmicos, particularmente lentes de contacto, y lo más particularmente lentes de contacto hechas de hidrogeles.

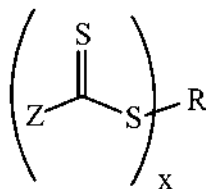
- Un "dispositivo oftálmico" se refiere a dispositivos que residen en o sobre el ojo. Estos dispositivos pueden proporcionar corrección óptica, cuidado de heridas, suministro de fármacos, funcionalidad diagnóstica o mejora o efecto cosméticos o una combinación de estas propiedades. Algunos dispositivos oftálmicos útiles incluyen, pero no se limitan a, lentes oftálmicas tales como lentes de contacto blandas, por ejemplo, una lente blanda de hidrogel, una lente blanda que no es de hidrogel y similares, lentes de contacto duras, por ejemplo, un material de lente duro permeable al gas y similares, lentes intraoculares, lentes de superposición, inserciones oculares, inserciones ópticas y similares. Como entenderá el experto en la materia, se considera que una lente es "blanda" si se puede doblar sobre sí misma sin romperse. La presente invención se refiere a lentes de contacto de hidrogel.

- Las lentes de contacto de hidrogel de la presente invención se forman a partir de un producto de polimerización por radicales libres de una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1.

- Los uno o más polímeros hidrófilos que comprenden una o más unidades hidrófilas y uno o más fragmentos tiocarbonilto de un agente de RAFT se preparan mediante polimerización por RAFT, es decir, los monómeros se polimerizan mediante un mecanismo de RAFT para formar el polímero hidrófilo, por ejemplo, un copolímero en bloque o aleatorio en el que se puede controlar de forma precisa el peso molecular de cada uno de los bloques y del polímero completo. De ese modo, la polimerización por RAFT es una técnica de polimerización por radicales que permite que se preparen polímeros que tengan una arquitectura molecular bien definida y una baja polidispersidad.

- Los agentes de RAFT adecuados para su uso en el presente documento se basan en la química de tiocarbonilto que conocen bien los expertos en la materia. El agente de RAFT puede ser, por ejemplo, un compuesto que contiene xantato, un compuesto que contiene tritiocarbonato, un compuesto que contiene ditiocarbamato o un

compuesto que contiene ditionioéster, donde cada compuesto contiene un grupo tiocarbonilto. La clase de agentes de RAFT que se usa en el presente documento es de fórmula general:



5 donde x es 1 o 2, Z es un oxígeno sustituido (por ejemplo, xantatos (-O-R)), un nitrógeno sustituido (por ejemplo, ditiocarbamatos (-NRR)), un azufre sustituido (por ejemplo, tritiocarbonatos (-S-R)), un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir o un anillo C<sub>3</sub>-C<sub>25</sub> insaturado, o parcial o completamente saturado (por ejemplo, ditionioésteres (-R)) o un grupo que contiene ácido carboxílico; y R es independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> lineal o ramificado, sustituido o  
10 sin sustituir, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo arilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo éster C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; un grupo que contiene éter o poliéter; un grupo alquil o arilamida; un grupo alquil o arilamina; un grupo heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un grupo heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un grupo heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un grupo  
15 heteroarilalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; y las combinaciones de los mismos.

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

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

Algunos ejemplos representativos de grupos cicloalquilalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene anillo cíclico sustituido o sin sustituir que contiene de aproximadamente 3 a  
30 aproximadamente 30 átomos de carbono y preferentemente de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono directamente unido al grupo alquilo que se une a continuación a la estructura principal del monómero en cualquier carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable tal como, por ejemplo,  
35 ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo y similar, donde el anillo cíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

Algunos ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene anillo cíclico sustituido o sin sustituir que contiene de aproximadamente 3 a  
40 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 similar, donde el anillo cíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

Algunos ejemplos representativos de grupos arilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical monoaromático o poliaromático sustituido o sin sustituir que contiene de aproximadamente 5 a  
45 aproximadamente 30 átomos de carbono tal como, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, bifenilo y similar, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

Algunos ejemplos representativos de grupos arilalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo arilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento directamente unido a un  
50 grupo alquilo como se define en el presente documento, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y similar, donde el grupo arilo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

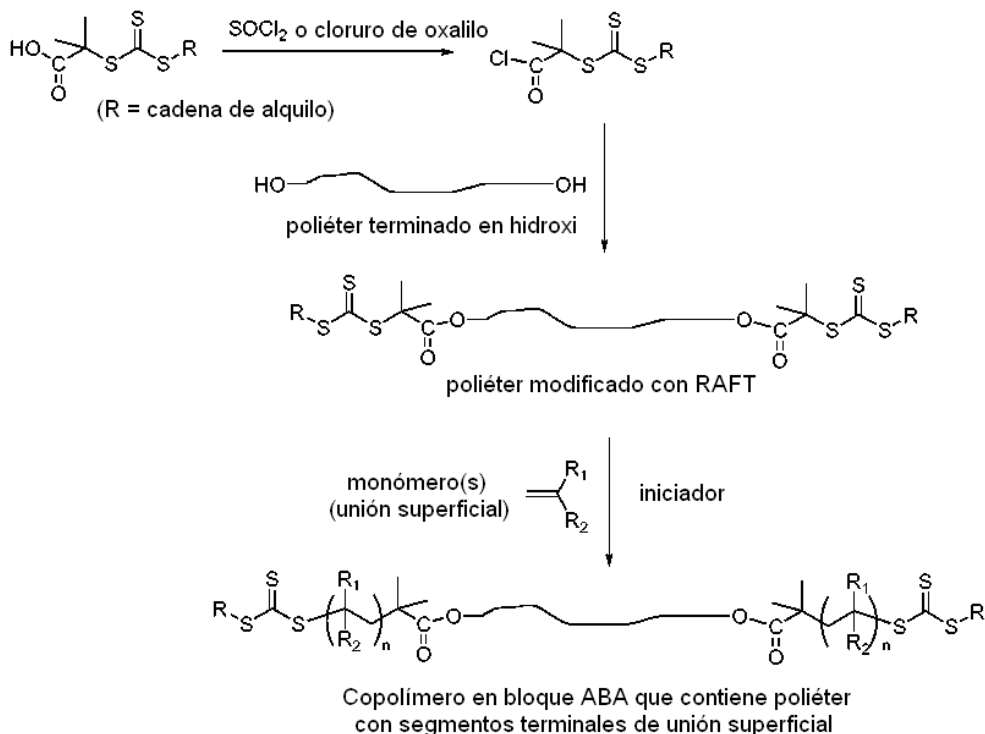
Algunos ejemplos representativos de grupos éster para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un éster de ácido carboxílico que tiene de uno a 20 átomos de carbono y similares.  
55

Algunos ejemplos representativos de grupos que contienen éter o poliéter para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un alquil éter, cicloalquil éter, cicloalquilalquil éter, cicloalquenil éter, aril éter, arilalquil

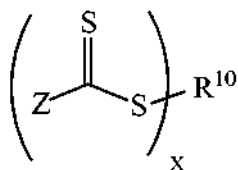
- éter donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, y arilalquilo son como se definen en el presente documento. Algunos grupos que contienen éter o poliéter a modo de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo, óxidos de alquileno, poli(óxidos de alquileno) tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno, poli(óxidos de etileno), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de propileno), poli(óxidos de butileno) y las mezclas o
- 5 los copolímeros de los mismos, un grupo éter o poliéter de fórmula general  $-(R^2OR^3)_t$ , donde  $R^2$  es un enlace, un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento y  $R^3$  es un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento y  $t$  es al menos 1, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$  y  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_z-\text{H}$  donde  $z$  es de 1 a 6,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ , y similares.
- 10 Algunos ejemplos representativos de grupos alquil o arilamida para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, una amida de fórmula general  $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  donde  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  son independientemente hidrocarburos  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ , por ejemplo,  $\text{R}^4$  puede ser grupos alquileno, grupos arileno, grupos cicloalquileno y  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  pueden ser grupos alquilo, grupos arilo, y grupos cicloalquilo como se definen en el presente documento y similares.
- 15 Algunos ejemplos representativos de grupos alquil o arilamina para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, una amina de fórmula general  $-\text{R}^7\text{NR}^8\text{R}^9$  donde  $\text{R}^7$  es un alquileno, arileno, o cicloalquileno  $\text{C}_2\text{-C}_{30}$  y  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  son independientemente hidrocarburos  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  tales como, por ejemplo, grupos alquilo, grupos arilo, o grupos cicloalquilo como se definen en el presente documento.
- 20 Algunos ejemplos representativos de grupos de anillo heterocíclico para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillos de 3 a aproximadamente 30 miembros estable sustituido o sin sustituir, que contiene átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos, por ejemplo, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y las mezclas de los mismos. Algunos radicales de anillo heterocíclico adecuados para su uso en el presente documento pueden ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que pueden incluir sistemas de anillos
- 25 condensados, con puente o espirocíclicos, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados en diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado; y el radical de anillos puede estar parcial o totalmente saturado (es decir, heteroaromático o heteroarilaromático). Algunos ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazoilo, imidazolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isooxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromanilo, isocromanilo y similar y las mezclas de los
- 30 mismos.
- 35 Algunos ejemplos representativos de grupos heteroarilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.
- 40 Algunos ejemplos representativos de grupos heteroarilalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento directamente unido a un grupo alquilo como se define en el presente documento. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la
- 45 creación de una estructura estable.
- 50 Algunos ejemplos representativos de grupos heterocíclicos para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de
- 55 carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.
- 60 Algunos ejemplos representativos de grupos heterocicloalquilo para su uso en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento directamente unido a un grupo alquilo como se define en el presente documento. El radical heterocicloalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la
- 65 creación de una estructura estable.
- Los sustituyentes del "oxígeno sustituido", "nitrógeno sustituido", "azufre sustituido", "alquilo sustituido", "alquileno sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalquilalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "arilo sustituido", "anillo heterocíclico sustituido", "anillo de heteroarilo sustituido", "heteroarilalquilo sustituido", "anillo de heterocicloalquilo sustituido", "anillo cíclico sustituido" pueden ser iguales o diferentes e incluyen uno o más

sustituyentes tales como hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, anillo de heterocicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, y similares.

En una realización, x es 2 y R es un grupo que contiene éter o poliéter como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, el agente de RAFT se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema general:



Otra clase de agentes de RAFT conocidos es de fórmula general:



donde x y Z tienen los significados indicados anteriormente y R<sup>10</sup> es un grupo que contiene ácido carboxílico sustituido o sin sustituir.

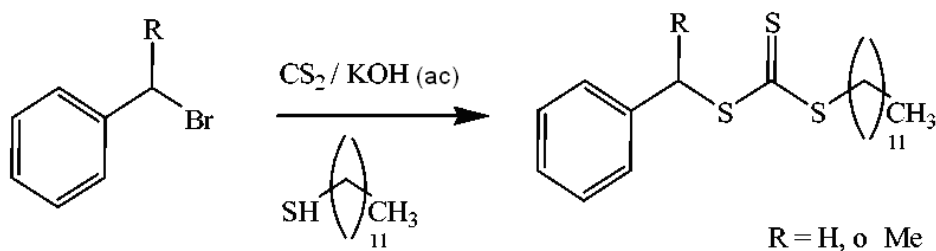
20 Algunos ejemplos representativos de un grupo que contiene ácido carboxílico incluyen, a modo de ejemplo, un grupo ácido carboxílico unido al resto de la molécula a través de un grupo conector, por ejemplo, de fórmula general -R<sup>11</sup>C(O)OH, donde R<sup>11</sup> es un enlace, un grupo alqueno sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalqueno sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalquilalqueno sustituido o sin sustituir, un grupo arileno sustituido o sin sustituir o un grupo arilalqueno sustituido o sin sustituir como se definen en el presente documento, por ejemplo, -CH(Ar)C(O)OH, -C(CH<sub>3</sub>)C(O)OH, y similares, donde el grupo ácido carboxílico puede estar unido al sustituyente o unido directamente al grupo alqueno, el grupo cicloalqueno, el grupo cicloalquilalqueno, el grupo arileno o el grupo arilalqueno.

30 Algunos ejemplos representativos de agentes de RAFT para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, tritio-carbonato de bencilo y dodecilo, 2-(dodecilitritio-carbonil)propionato de etilo, O-etilxantato de ácido S-sec-propiónico, ácido α-etilxantilfenilacético, α-(o-etilxantil)propionato de etilo, α-(etilxantil)fenilacetato de etilo, 2-

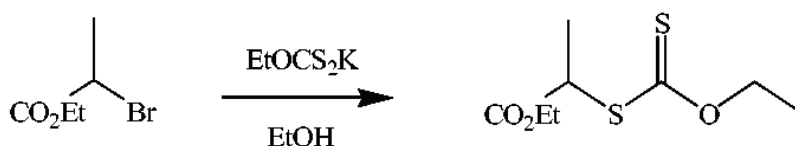
(dodecilitiocarbonil)fenilacetato de etilo, 2-(dodecilitiocarbonil)propionato de etilo, ácido 2-(dodecilitiocarbonil)propanoico, y similares y las mezclas de los mismos.

- 5 No existe ninguna limitación particular en la química orgánica usada para formar el agente de RAFT y está dentro del ámbito del experto en la materia. Además, los ejemplos de trabajo posteriores proporcionan directrices. Por ejemplo, los agentes de RAFT se pueden preparar como se muestra a modo de ejemplo en los siguientes Esquemas I-III.

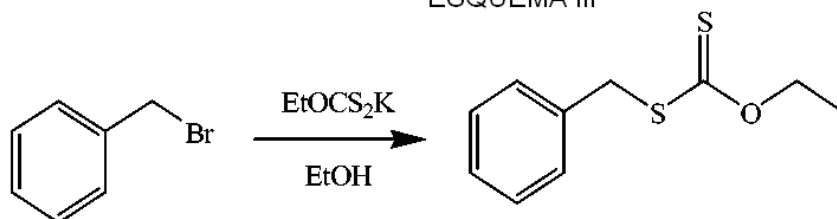
ESQUEMA I



ESQUEMA II



ESQUEMA III



- 10 Además de los uno o más fragmentos de tiocarbonilto del agente de RAFT, los polímeros hidrófilos que se describen en el presente documento también contienen una o más unidades hidrófilas. En general, la unidad o unidades hidrófilas se obtienen a partir de al menos un monómero hidrófilo. Algunos monómeros hidrófilos adecuados incluyen acrilamidas tales como N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, y similares; vinil lactamas 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 las mezclas de los mismos.
- 15

- También se describen en el presente documento polímeros hidrófilos que contienen uno o más fragmentos de tiocarbonilto de un agente de RAFT que incluyen una unidad hidrófila obtenida a partir de un monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas por apertura de anillo. Tales monómeros pueden incluir uno o más grupos reactivos por apertura de anillo tales como, por ejemplo, azlactona, epoxi, anhídridos de ácido, y similares. Algunos monómeros polimerizables adecuados que tiene funcionalidades reactivas por apertura de anillo incluyen, pero no se limitan a, metacrilato de glicidilo (GMA), anhídrido maleico, anhídrido itacónico y similares y las mezclas de los mismos. Las unidades obtenidas a partir de un monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas por apertura de anillo se pueden copolimerizar con un comonómero hidrófilo para formar las unidades hidrófilas en los polímeros hidrófilos resultantes. Algunos ejemplos no limitantes de comonómeros útiles para copolimerizarse con las funcionalidades reactivas por apertura de anillo
- 20
- 25

del monómero para formar polímeros hidrófilos usados para preparar un dispositivo biomédico incluyen las mencionadas anteriormente, siendo preferentes dimetilacrilamida, metacrilato de hidroxietilo (HEMA), y/o N-vinilpirrolidona. Alternativamente, la unidad obtenida a partir de monómeros hidrófilos polimerizables etilénicamente insaturados que tienen funcionalidades reactivas por apertura de anillo se pueden someter a una reacción de

5 apertura de anillo, por ejemplo, por hidrólisis con agua, y formar unidades hidrófilas en el polímero hidrófilo resultante.

En una realización, los polímeros hidrófilos de acuerdo con la reivindicación 1 también puede incluir una unidad obtenida a partir de un polímero alcoxilado polimerizable etilénicamente insaturado. Algunos polímeros alcoxilados polimerizables etilénicamente insaturados adecuados incluyen, a modo de ejemplo, polietilenglicoles polimerizables que tienen un peso molecular de hasta, por ejemplo, aproximadamente 1000 tales como aquellos con los nombres

10 CTFA PEG-200, PEG-400, PEG-600, PEG-1000, y las mezclas de los mismos. Algunos ejemplos representativos incluyen metacrilato de PEG-200, metacrilato de PEG-400, metacrilato de PEG-600, metacrilato de PEG-1000 y similares y las mezclas de los mismos.

El tamaño de las unidades obtenidas a partir de un polímero alcoxilado polimerizable etilénicamente insaturado puede variar ampliamente, por ejemplo, el número de unidades puede variar de 2 a aproximadamente 225, y preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 25.

15

En una realización, los polímeros hidrófilos que contienen uno o más fragmentos de tiocarbonylto de un agente de RAFT también pueden incluir una unidad obtenida a partir de un monómero protegido tal como, por ejemplo, monómeros con nitrógeno protegido, monómeros con acetato protegido, por ejemplo, acetato de vinilo, y similares. En general, los monómeros con nitrógeno protegido ("NPM") tienen un grupo amino que está protegido con un grupo protector de nitrógeno. Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de nitrógeno" significa

20 un grupo unido a un átomo de nitrógeno para evitar que el átomo de nitrógeno participe en una reacción de polimerización. Aunque los grupos amina secundaria se pueden proteger de acuerdo con la invención, en la mayoría de las realizaciones el grupo amino protegido proporciona un grupo amina primaria después de la desprotección.

25

Los grupos protectores de nitrógeno de acuerdo con la presente invención son grupos de "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. Algunos 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.

30

En una realización, algunos ejemplos de monómeros protegidos con t-Boc incluyen 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-N-vinilcarbamato, 3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetoxi)-2-hidroxiopropilo, éster de metacriloxietilo 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.

35

Los grupos protectores de nitrógeno presentes en el polímero hidrófilo se pueden retirar fácilmente de forma posterior a la polimerización mediante métodos bien conocidos en la técnica química. Las técnicas para proteger átomos de nitrógeno de amino con grupos protectores de nitrógeno, y para desproteger los átomos de nitrógeno de amino después de una reacción particular se conocen bien en la técnica química. Véanse, por ejemplo, Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, y los documentos de Patente de Estados Unidos con números de serie provisionales 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, se puede preparar un NPM por reacción de un aminoácido o amino alcohol con nitrógeno protegido con un compuesto etilénicamente insaturado que tiene un grupo reactivo con el respectivo grupo ácido o alcohol. En algunas realizaciones, un aminoácido con nitrógeno protegido también puede tener un grupo amino o un grupo hidroxilo sin proteger, y el segundo grupo amino o el segundo grupo hidroxilo, respectivamente, es el sitio de reacción para unir la insaturación etilénica. Si el aminoácido con nitrógeno protegido tiene múltiples sitios disponibles de unión de un grupo etilénicamente insaturado, se pueden producir monómeros NPM que tienen dos o más grupos etilénicamente insaturados.

40

45

50

55

Como entenderá fácilmente el experto en la materia, estos monómeros son habitualmente hidrófobos en la forma "protegida" o "bloqueada". Con el fin de volverse más polares e hidrófilos, el grupo protector (por ejemplo, en el caso de los monómeros con t-Boc) necesitará retirarse de la unidad. Esto dará como resultado lentes de contacto de hidrogel que son de naturaleza más hidrófila y por lo tanto el material podría retener más agua. Los métodos para retirar el grupo protector están dentro del ámbito del experto en la materia.

60

En general, el tamaño de las unidades hidrófilas puede variar ampliamente, por ejemplo, el número de unidades puede variar de 10 a aproximadamente 3000, y preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000.

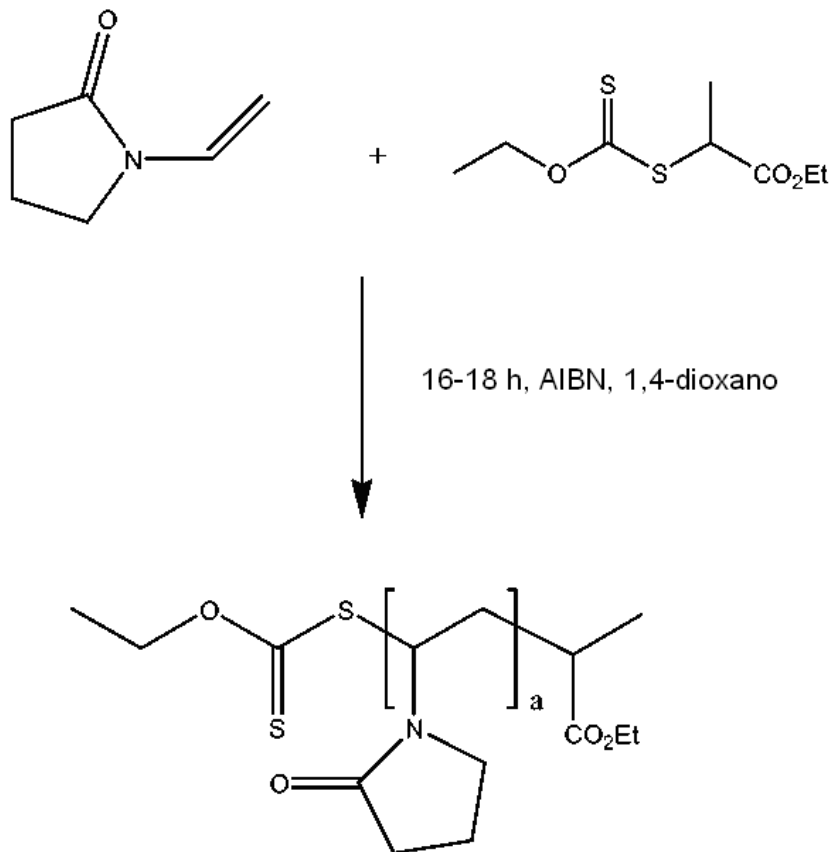
65



Los polímeros hidrófilos resultantes pueden estar en forma de homopolímeros, copolímeros en bloque y copolímeros aleatorios. Los polímeros hidrófilos tendrán un peso molecular promedio en número que variará de aproximadamente 1000 a aproximadamente 300.000 y de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 100.000.

- 5 Los métodos para preparar polímeros hidrófilos que contienen uno o más fragmentos de tiocarbonilto de un agente de RAFT como se ha descrito anteriormente que están dentro del ámbito del experto en la materia. Además, los ejemplos de trabajo posteriores proporcionan abundantes directrices. Algunos esquemas representativos para preparar los polímeros hidrófilos se exponen a continuación en los Esquemas IV-VI:

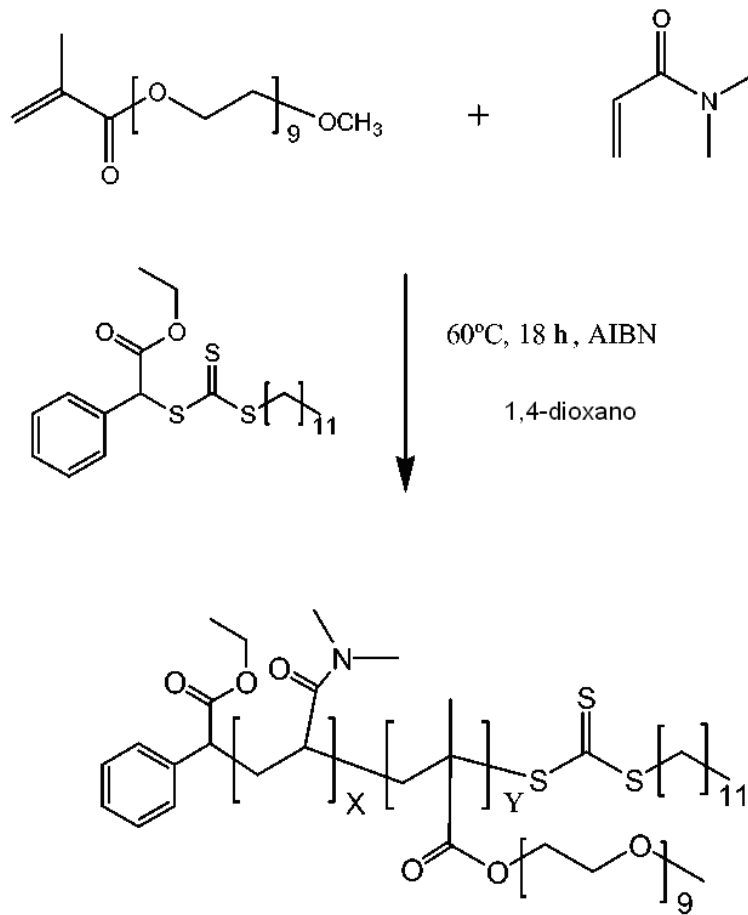
ESQUEMA IV



10

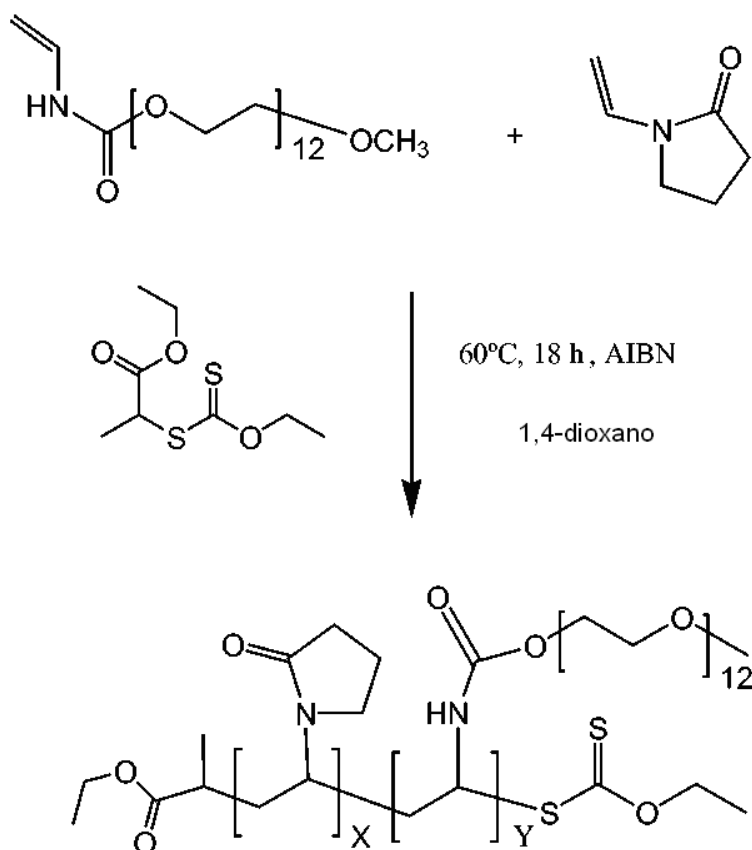
donde a es de aproximadamente 10 a aproximadamente 2700.

ESQUEMA V



donde x es de aproximadamente 15 a aproximadamente 3000 e y es de aproximadamente 1 a aproximadamente 250.

ESQUEMA VI



donde x es de aproximadamente 12 a aproximadamente 3000 e y es de aproximadamente 1 a aproximadamente 250.

5

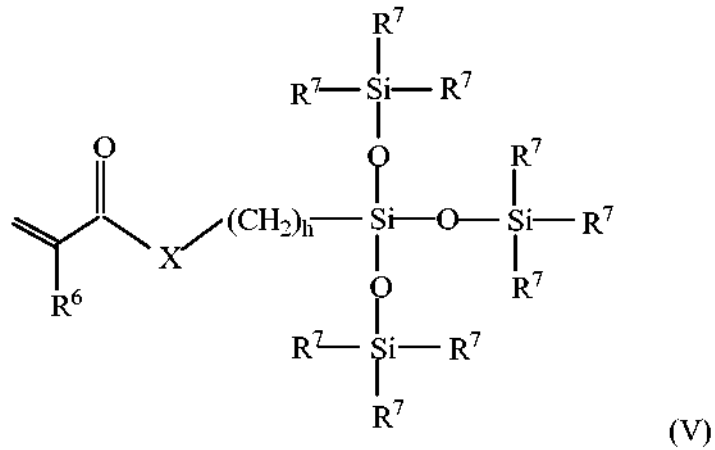
Los uno o más monómeros empleados en las mezclas que se polimerizan para formar una lente de contacto de hidrogel de la presente invención incluyen uno o más monómeros que contienen silicona. Como se usa en el presente documento, el término "monómero" o "monomérico" y los términos similares indican compuestos de peso molecular relativamente bajo que son polimerizables mediante polimerización por radicales libres, así como compuestos de mayor peso molecular también denominados "prepolímeros", "macromonómeros", y términos relacionados. Generalmente, el comonómero contiene al menos un grupo polimerizable.

10

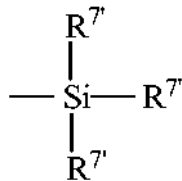
Si se desea, se incluye en la mezcla inicial un comonómero que contiene silicona que contiene de 1 a aproximadamente 60 átomos de silicona, además del polímero hidrófilo que contiene uno o más fragmentos de tiocarbonilto de un agente de RAFT, por ejemplo, para obtener un copolímero con una alta permeabilidad al oxígeno. Algunos monómeros que contienen silicona aplicables para su uso en la formación de lentes de contacto de hidrogel tales como hidrogeles de silicona se conocen bien en la técnica y se proporcionan numerosos ejemplos, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 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.

20

Algunos ejemplos representativos de monómeros que contienen silicio pertinentes incluyen monómeros polisiloxanilalquil(met)acrílicos voluminosos. Un ejemplo de un monómero polisiloxanilalquil(met)acrílico voluminoso se representa mediante la estructura de Fórmula V:

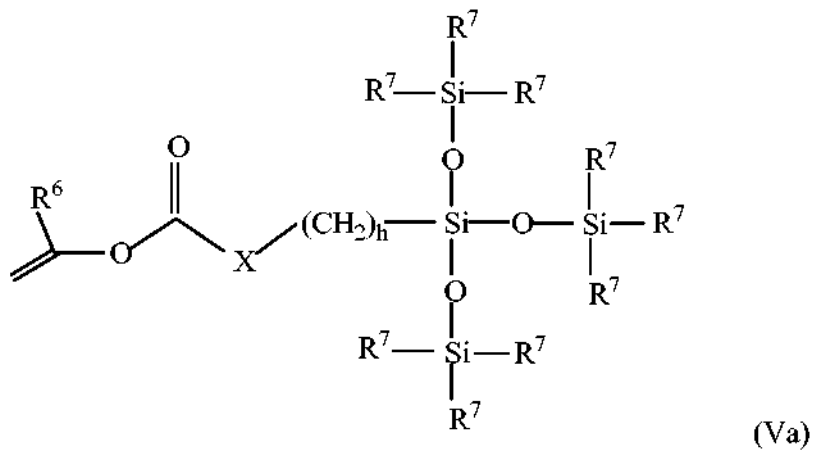


5 donde X representa -O- o -NR- donde R representa hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; cada R<sup>6</sup> representa independientemente hidrógeno o metilo; cada R<sup>7</sup> representa independientemente un radical alquileo inferior, un radical fenilo o un grupo representado por

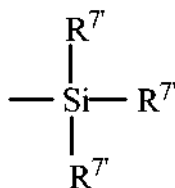


10 donde cada R<sup>7</sup> representa independientemente un radical alquileo inferior o fenilo; y h es de 1 a 10.

Algunos ejemplos representativos de otros monómeros que contienen silicio pertinentes incluyen, pero no se limitan a, monómeros de polisiloxanilalquil carbamato voluminosos que se representan generalmente en la Fórmula Va:



15 donde X representa -NR-; donde R representa hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>6</sup> representa hidrógeno o metilo; cada R<sup>7</sup> representa independientemente un radical alquileo inferior, un radical fenilo o un grupo representado por



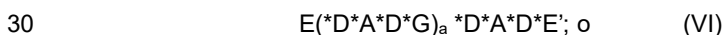
donde cada  $R^7$  representa independientemente un radical alquilo inferior o fenilo; y h es de 1 a 10, y similares.

5 Algunos ejemplos de monómeros voluminosos son 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano o metacrilato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo, denominado en ocasiones TRIS y vinil carbamato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo, denominado en ocasiones TRIS-VC y similares y las mezclas de los mismos.

10 Tales monómeros voluminosos se pueden copolimerizar con un macromonómero de silicona, que es un poli(organosiloxano) protegido con un grupo insaturado en dos o más extremos de la molécula. El documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.153.641 divulga, por ejemplo, diversos grupos insaturados tales como grupos acriloxi o metacriloxi.

15 Otra clase de monómeros que contienen silicona representativos incluyen, pero no se limitan a, monómeros de carbonato de vinilo o vinil carbamato que contienen silicona tales como, por ejemplo, 1,3-bis[4-viniloxicarbonilo]but-1-il]tetrametildisiloxano; carbonato de 3-(trimetilsilil)propilo y vinilo; 3-(viniloxicarbonil)propil-[tris(trimetilsiloxi)silano]; vinil carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilo; alil carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilo; carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilo y vinilo; carbonato de t-butildimetilsiloxietilo y vinilo; carbonato de trimetilsililetilo y vinilo; carbonato de trimetilsililmetilo y vinilo y similares.

20 Otra clase de monómeros que contienen silicio incluyen macromonómeros de poliuretano-polisiloxano (también denominados en ocasiones prepolímeros), que pueden tener bloques duro-blando-duro como los elastómeros de uretano tradicionales. Algunos ejemplos de uretanos de silicona se divulgan en una diversidad de publicaciones, que incluyen Lai, Yu-Chin, "The Role of Bulky Polysiloxanylalkyl Methacrylates in Polyurethane-Polysiloxane Hydrogels,"  
25 Journal of Applied Polymer Science, Vol. 60, 1193-1199 (1996). El documento de Solicitud Publicada PCT n.º WO 96/31792 también divulga ejemplos de tales monómeros, los contenidos del cual se incorporan por referencia en su totalidad. Algunos ejemplos adicionales de monómeros de uretano de silicona se representan mediante las Fórmulas VI y VII:



donde:

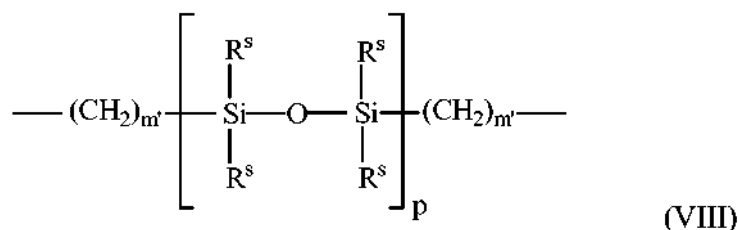
35 D representa un dirradical alquilo, un dirradical alquil cicloalquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;

G representa un dirradical alquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical alquil cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene de 1 a aproximadamente 40 átomos de carbono y que puede contener uniones éter, tio o amina en la cadena principal;

40 \* representa una unión uretano o ureido;

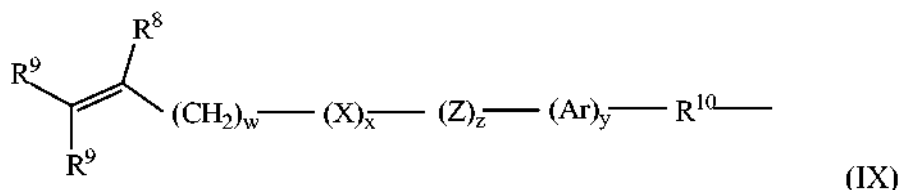
a es al menos 1;

A representa un radical polimérico divalente de Fórmula VIII:



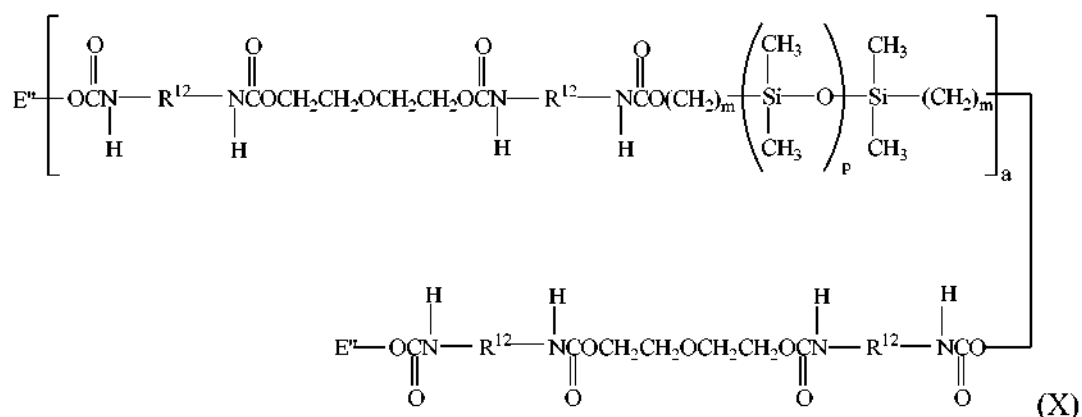
45 donde cada  $R^s$  representa independientemente un grupo alquilo o alquilo fluorosustituido que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono que puede contener uniones éter entre los átomos de carbono;  $m'$  es al menos 1; y p es un número que proporciona un peso de resto de aproximadamente 400 a aproximadamente  
50 10.000;

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

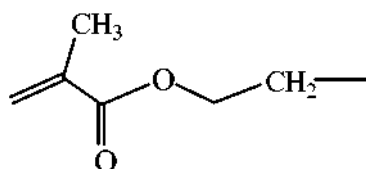


- 5 donde: R<sup>8</sup> es hidrógeno o metilo;  
 R<sup>9</sup> es independientemente hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical -CO-Y-R<sup>11</sup> donde Y es -O-, -S- o -NH-;  
 R<sup>10</sup> es un radical alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono;  
 R<sup>11</sup> es un radical alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono;  
 10 X representa -CO- o -OCO-;  
 Z representa -O- o -NH-;  
 Ar representa un radical aromático que tiene aproximadamente de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;  
 w es de 0 a 6; x es 0 o 1; y es 0 o 1; y z es 0 o 1.

15 Un monómero de uretano que contiene silicona preferente está representado por la Fórmula X:



- 20 donde m es al menos 1 y es preferentemente 3 o 4, a es al menos 1 y es preferentemente 1, p es un número que proporciona un peso de resto de aproximadamente 400 a aproximadamente 10.000 y es preferentemente al menos aproximadamente 30, R<sup>12</sup> 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:



- 25 Otra clase de monómeros que contienen silicona representativos incluyen monómeros fluorados. Tales monómeros se han usado en la formación de hidrogeles de fluorosilicona para reducir la acumulación de los depósitos sobre las lentes de contacto hechos a partir de los mismos, como se describe, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 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<sub>2</sub>)-H, mejora la compatibilidad entre las unidades monoméricas hidrófilas y que contienen silicona; véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.321.108 y 5.387.662.

35

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

Las mezclas que se polimerizan pueden incluir el comonomero de silicona, además de los macromonomeros de múltiples brazos objeto, de 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 que se polimerizan también pueden incluir un monómero de reticulación (definiéndose un monómero de reticulación como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables). Algunos monómeros de reticulación 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 carbonato de vinilo y metacriloxietilo. Cuando se emplea un agente de reticulación, este material monomérico se puede incluir en la mezcla de monómeros de 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 homopolímeros y copolímeros dentro del alcance de la presente invención pueden tener opcionalmente uno o más agentes de refuerzo añadidos antes de la polimerización, preferentemente en cantidades de menos de aproximadamente un 80 por ciento en peso y preferentemente de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 60 por ciento en peso. Algunos ejemplos no limitantes de agentes de refuerzo adecuados se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.327.203; 4.355.147; y 5.270.418; cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia. Algunos ejemplos específicos, no pretendiendo ser limitantes, de tales agentes de refuerzo incluyen acrilatos y metacrilatos de cicloalquilo; por ejemplo, metacrilato de terc-butilciclohexilo y acrilato de isopropilciclopentilo.

Las mezclas que se polimerizan pueden contener además, según sea necesario y dentro de unos límites que no perjudiquen el fin y el efecto de la presente invención, diversos aditivos tales como un antioxidante, un agente colorante, un absorbente de ultravioleta, agentes humectantes internos lubricantes, agentes de endurecimiento y similares y otros constituyentes como se conoce bien en la técnica.

Las lentes de contacto de hidrogel de la presente invención se pueden preparar mediante polimerización de las mezclas anteriores para formar un producto que se pueda conformar posteriormente en la forma apropiada, por ejemplo, mediante torneado, moldeado por inyección, moldeado por compresión, corte y similar. Por ejemplo, en la producción de lentes de contacto, la mezcla inicial se puede polimerizar en tubos para proporcionar artículos con forma de varilla, que a continuación se cortan en botones. Los botones se pueden tornearse a continuación en lentes de contacto.

Alternativamente, las lentes de contacto de hidrogel se pueden fundir directamente en moldes, por ejemplo, moldes de polipropileno, a partir de las mezclas, por ejemplo, mediante fusión rotatoria y métodos de fusión estáticos. Se divulgan métodos de fusión rotatoria en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 3.408.429 y 3.660.545, y se divulgan métodos de fusión estáticos en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.113.224, 4.197.266, y 5.271.875. Los métodos de fusión rotatoria implican cargar las mezclas que se va a polimerizar en un molde, y hacer girar el molde de una forma controlada mientras se expone la mezcla a una fuente de radiación tal como luz UV. Los métodos de fusión estáticos implican cargar la mezcla monomérica entre dos secciones de molde, una sección de molde conformada para formar la superficie anterior de la lente y la otra sección de molde conformada para formar la superficie posterior de la lente, y curar la mezcla mientras se retiene en el montaje de molde para formar una lente, por ejemplo, mediante polimerización por radicales libres de la mezcla. Algunos ejemplos de técnicas de reacción por radicales libres para curar el material de lente incluyen radiación térmica, radiación infrarroja, radiación de haz de electrones, radiación gamma, radiación ultravioleta (UV), y similares; o se pueden usar combinaciones de tales técnicas. El documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.271.875 describe un método de moldeado por fusión estático que permite el modelado de una lente acabada en una cavidad de molde definida por un molde posterior y un molde anterior. Como método adicional, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.555.732 divulga un proceso donde se cura un exceso de una mezcla monomérica mediante fusión rotatoria en un molde para formar un artículo conformado que tiene una superficie anterior de lente y un grosor relativamente grande, y la superficie posterior del artículo fundido por rotación curado se torne posteriormente para proporcionar una lente de contacto que tiene el espesor y la superficie posterior de lente deseados.

Se puede facilitar la polimerización por exposición de la mezcla a calor y/o radiación, tal como luz ultravioleta, luz visible, o radiación de alta energía. Se incluye un iniciador de polimerización en la mezcla para facilitar la etapa de polimerización. Algunos ejemplos representativos de iniciadores de polimerización térmica por radicales libres incluyen peróxidos orgánicos tales como peróxido de acetilo, peróxido de lauroilo, peróxido de decanoilo, peróxido

de estearoilo, peróxido de benzoilo, peroxipivalato de terc-butilo, peroxidicarbonato, y similares. Algunos iniciadores de UV representativos son los que se conocen en la técnica e incluyen benzoína metil éter, benzoína etil éter, Darocure® 1173, 1164, 2273, 1116, 2959, 3331 (EM Industries) e Irgacure® 651 y 184 (Ciba-Geigy), y similares. Generalmente, el iniciador se empleará en la mezcla monomérica con una concentración de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 5 por ciento en peso de la mezcla total.

La polimerización se lleva a cabo generalmente en un medio de reacción, tal como, por ejemplo, una solución o dispersión que usa un disolvente, por ejemplo, agua o un alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como metanol, etanol o propan-2-ol. Alternativamente, se puede usar una mezcla de cualquiera de los disolventes anteriores.

Generalmente, la polimerización se puede llevar 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 se puede secar al vacío, por ejemplo, durante 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, forma un hidrogel. Generalmente, la mezcla contendrá el polímero hidrófilo que comprende una o más unidades hidrófilas y uno o más fragmentos de tiocarbonilo de un agente de RAFT en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,25 a aproximadamente un 15 por ciento en peso, y preferentemente de aproximadamente un 2,5 a aproximadamente un 7,5 por ciento en peso, basado en el peso total de la mezcla. El comonomero que contiene silicona puede estar presente en la mezcla en una cantidad que varía de aproximadamente un 70 a aproximadamente un 99 por ciento en peso, y preferentemente de aproximadamente un 80 a aproximadamente un 95 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 se reemplaza finalmente con agua cuando el producto de polimerización se hidrata para formar un hidrogel. Generalmente, el contenido de agua del hidrogel es mayor de aproximadamente un 5 por ciento en peso y más habitualmente de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 80 por ciento en peso. La cantidad de diluyente usada debería ser menos de aproximadamente un 50 por ciento en peso y, en la mayoría de los casos, el contenido de diluyente será menos de aproximadamente un 30 por ciento en peso. Sin embargo, en un sistema de polímero particular, el límite real estará dictado por la solubilidad de los diversos monómeros en el diluyente. Con el fin de producir un copolímero ópticamente transparente, es importante que no se produzca una separación de fase que conduzca a opacidad visual entre los comonomeros y el diluyente, o el diluyente y el copolímero final.

Además, la cantidad máxima de diluyente que se puede usar dependerá de la cantidad de hinchamiento que el diluyente cause en los polímeros finales. Un hinchamiento excesivo hará o podrá hacer que el copolímero se colapse cuando el diluyente se reemplace con agua después de la hidratación. Algunos diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, etilenglicol; glicerina; poli(etilenglicol) líquido; alcoholes; mezclas de alcohol/agua; copolímeros en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno; poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) lineal de bajo peso molecular; ésteres de glicol de ácido láctico; formamidas; cetonas; dialquilsulfóxidos; butil carbitol; y similares y las mezclas de los mismos.

Si fuera necesario, puede ser deseable retirar el diluyente residual de la lente antes de las operaciones de acabado de los bordes, lo que se puede llevar a cabo por evaporación a o casi a presión ambiente o al vacío. Se puede emplear una temperatura elevada para acortar el tiempo necesario para evaporar el diluyente. El tiempo, y las condiciones de presión y temperatura para la etapa de retirada del disolvente variarán dependiendo de factores tales como la volatilidad del diluyente y los componentes monoméricos específicos, como puede determinar fácilmente el experto en la materia. Si se desea, la mezcla usada para producir la lente de hidrogel puede incluir además agentes de reticulación y humectación conocidos en la técnica anterior para preparar materiales de hidrogel.

Las lentes de contacto de hidrogel obtenidas en el presente documento se pueden someter a operaciones de mecanización opcionales. Por ejemplo, las etapas de mecanización opcionales pueden incluir bruñido o pulido del borde y/o la superficie de la lente. Generalmente, tales procesos de mecanización se pueden llevar a cabo antes o después de que el producto se libere de una parte de un molde, por ejemplo, la lente se libera en seco del molde empleando unas pinzas de vacío para levantar la lente del molde, después de lo cual la lente se transfiere por medio de pinzas mecánicas a un segundo conjunto de pinzas de vacío y se coloca frente a una superficie rotatoria para suavizar la superficie o los bordes. A continuación se le puede dar la vuelta a la lente con el fin de mecanizar el otro lado de la lente.

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

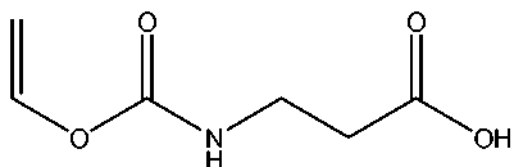


Como entenderá fácilmente el experto en la materia, se pueden incluir otras etapas en el proceso de moldeo y envasado descrito anteriormente. Tales otras etapas pueden incluir, por ejemplo, revestimiento de la lente formada, tratamiento superficial de la lente durante la formación (por ejemplo, mediante transferencia de molde), inspección de la lente, descarte de las lentes defectuosas, limpieza de las mitades del molde, reutilización de las mitades del molde, y similares, y las combinaciones de las mismas.

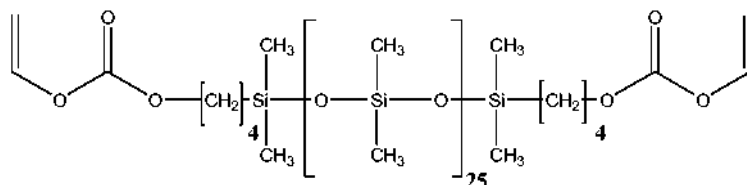
Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir que el experto en la materia ponga en práctica la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no se deberían leer como limitantes del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones.

En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

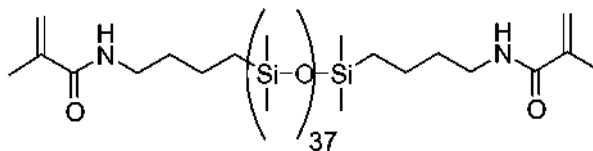
- DMA: N,N-dimetilacrilamida
- HEMA: metacrilato de 2-hidroxietilo
- NVP: N-vinil-2-pirrolidona
- THF: tetrahydrofurano
- EtOH: etanol
- TRIS-MA: metacrilato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo
- TRIS-VC: vinil carbamato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo
- VazoTM 64: azo bis-isobutilnitrilo (AIBN)
- IMVT: 1,4-bis(4-(2-metacriloxietil)fenilamino)antraquinona
- Ácido Vinal: Vinilcarbamato de β-Alanina que tiene la estructura:



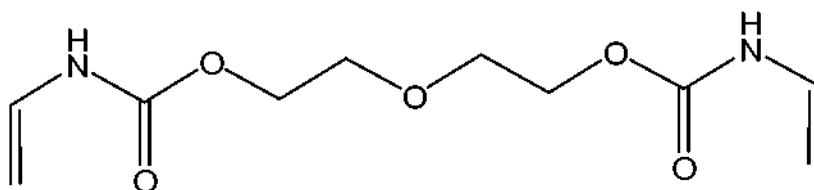
V2D25: Divinilcarbonato de PDMS diol que tiene la estructura:



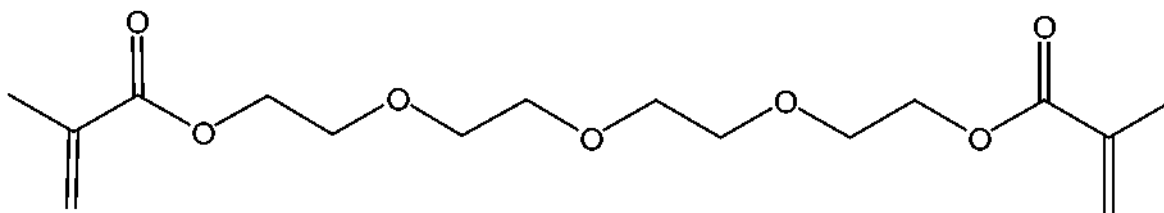
Ma2D37: Dimetacrilamida de una PDMS diamina que tiene la estructura:



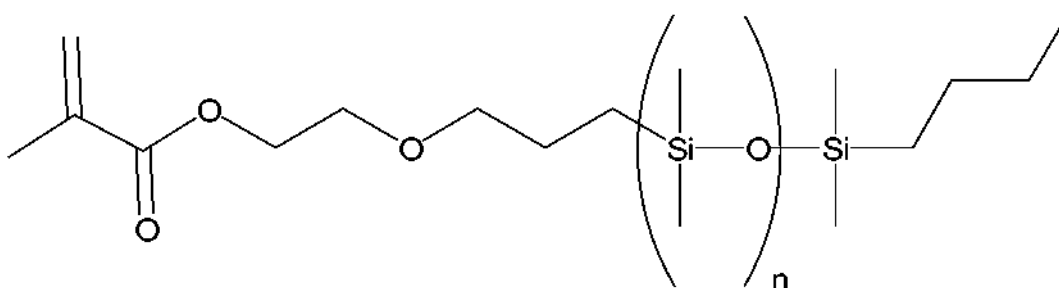
CIX-4: un compuesto que tiene la estructura:



TEGDMA: un compuesto que tiene la estructura:



M1-MCR-C12: un compuesto que tiene la estructura:



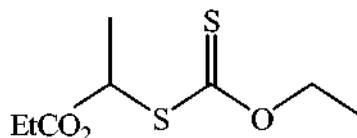
5

donde n es un promedio de 12.

### Ejemplo 1

10

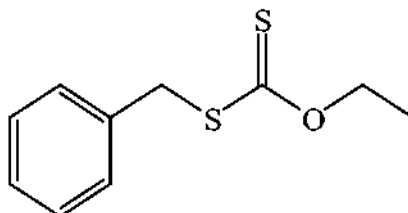
Preparación de  $\alpha$ -(o-etilxantil)propionato de etilo que tiene la siguiente estructura:



- 15 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml se equipó con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, y una sonda de temperatura. Se combinaron 2-bromo propionato de etilo (27,2 g) y 500 ml de etanol absoluto y se agitaron durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua a 0 °C. Se añadió lentamente O-etilxantato potásico (26,4 g) usando un embudo de polvo. El embudo se aclaró con una cantidad adicional de 50 ml de etanol. El matraz de reacción se mantuvo en agitación durante un período adicional de 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua desionizada (250 ml) al matraz de reacción. La mezcla en bruto se extrajo 4 veces con 200 ml de hexano:etil éter 2:1 reteniendo las fases orgánicas. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener 32,22 gramos del producto deseado (97 % de rendimiento).

### Ejemplo 2

Preparación de  $\alpha$ -(etilxantil)tolueno que tiene la siguiente estructura:



30

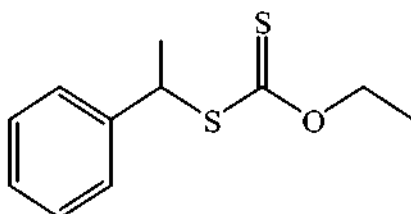
Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml se equipó con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, condensador de Freidrich, y una sonda de temperatura. Después de que se añadieran etanol absoluto (125 ml) y bromuro de bencilo (14,4 g), el matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió lentamente O-etilxantato potásico (17,63 g) al matraz de reacción usando un embudo de polvo. El

matraz de reacción se agitó durante un período adicional de 16 horas a temperatura ambiente y se añadieron al matraz 200 ml de agua purificada. La mezcla en bruto se extrajo 3 veces con 200 ml de pentano:etil éter 2:1 reteniendo las fases orgánicas. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para dejar 15,09 g (84,6 % de rendimiento) del producto deseado.

5

### Ejemplo 3

Preparación de etilxantato de (1-feniletilo) que tiene la siguiente estructura:



10

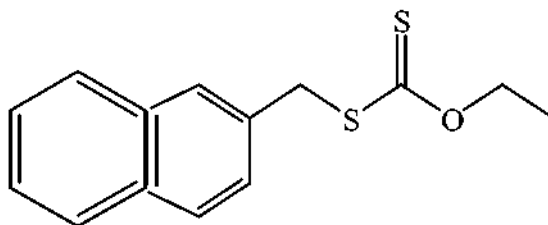
Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml se equipó con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, y una sonda de temperatura, y se añadieron 1-bromoetilbenceno (20,5 ml) y 200 ml de etanol absoluto. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua a 0 °C. Se añadió lentamente O-etilxantato potásico usando un embudo de polvo aclarando matraz de reacción con una cantidad adicional de 100 ml de etanol. El matraz de reacción se mantuvo en agitación durante un período adicional de 24 horas a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 250 ml de agua purificada. La mezcla en bruto se extrajo 4 veces con 200 ml de heptano:etil éter 2:1 reteniendo las fases orgánicas. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 31,42 gramos de un producto en bruto. Una parte, 15 gramos, del producto en bruto se eluyó de una columna de gel de sílice usando hexano para dar 12,81 gramos del producto puro.

15

20

### Ejemplo 4

25 Preparación de O-etilxantato de naftilo que tiene la siguiente estructura:



30

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, condensador de Freidrich, y una sonda de temperatura se cargó con 500 ml de etanol:1,4-dioxano, y 2-(bromometil naftaleno) (22,1 g). El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua a 0 °C y se añadió lentamente O-etilxantato potásico (17,63 g) usando un embudo de polvo. La reacción se agitó durante un período adicional de 16 horas a temperatura ambiente y se añadieron 500 ml de agua purificada. La mezcla en bruto se extrajo 2 veces con 500 ml de hexano:etil éter 50:50, hexano, y cloruro de metileno reteniendo las fases orgánicas. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para dejar el producto, 22,52 g de un aceite de color amarillo (85,8 % de rendimiento).

35

### Ejemplo 5

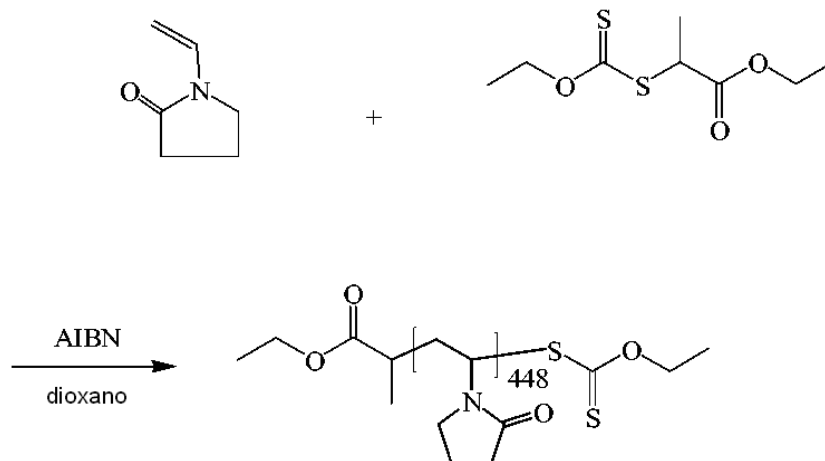
40 Preparación de un polímero hidrófilo (reactivo MacroRAFT)

Un matraz de reacción de fondo redondo secado al horno se equipó con un tabique de separación, agitador magnético y un controlador de temperatura. El matraz se cargó con N-vinil-2-pirrolidiona (NVP) (100 gramos, 0,90 mol) 1,4-dioxano anhidro (200 ml), el reactivo de RAFT  $\alpha$ -(O-etilxantil)propionato de etilo del Ejemplo 1 (0,444 g,  $2 \times 10^{-3}$  moles) y azobisisobutilnitrilo (AIBN) ( $2 \times 10^{-4}$  moles = 0,016 g). Se hizo burbujear nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para retirar el oxígeno disuelto. El recipiente se calentó a continuación a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Se retiraron muestras (1,5 ml) a 5, 16,5, 20, 24, 28 y 40 horas y se hicieron precipitar en etil éter. El calor se desconectó a las 40 horas y el polímero hidrófilo se aisló por precipitación en un gran volumen (3 l) de etil éter. El rendimiento del polímero hidrófilo aislado fue 71,1 gramos (71 %). Los resultados de la cromatografía por exclusión de tamaño fueron Mn = 53.443 dalton, Mw = 74.318 dalton, Mp = 78.402 dalton y

50

una polidispersidad de 1,39. Esta reacción se muestra generalmente a continuación en el Esquema VII.

ESQUEMA VII



## 5 Ejemplos 6-27

Preparación de polímeros hidrófilos (reactivos MacroRAFT). Los polímeros hidrófilos de los Ejemplos 6-27 se prepararon de forma básicamente igual que en el Ejemplo 5. Los ingredientes y las cantidades para la preparación de los polímeros hidrófilos se exponen a continuación en la Tabla 1.

10

TABLA 1

| Ejemplo | Disolvente<br>Volumen,<br>ml | Información del monómero |      |       | Reactivo de<br>RAFT |       | Iniciador<br>g | Rendimiento | Datos de peso molecular |         |      |
|---------|------------------------------|--------------------------|------|-------|---------------------|-------|----------------|-------------|-------------------------|---------|------|
|         |                              | Monómero                 | g    | moles | Agente              | g     |                |             | Mn                      | Mw      | PDI  |
| 6       | 20                           | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1               | 0,198 | 0,029          | 8,0         | 35.093                  | 40.789  | 1,16 |
| 7       | 50                           | NVP                      | 52,0 | 0,468 | Ej. 1               | 6,450 | 1,860          | 47,1        | 1.797                   | 1.901   | 1,06 |
| 8       | 50                           | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1               | 0,087 | 0,026          | 16,6        | 45.601                  | 58.024  | 1,27 |
| 9       | 50                           | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1               | 0,087 | 0,028          | 15,4        | 49.948                  | 70.417  | 1,41 |
| 10      | 50                           | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1               | 0,085 | 0,027          | 19,4        | 49.065                  | 72.537  | 1,48 |
| 11      | 50                           | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1               | 0,089 | 0,027          | 15,4        | 49.460                  | 63.869  | 1,29 |
| 12      | 20                           | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1               | 0,087 | 0,025          | 15,9        | 50.721                  | 59.983  | 1,18 |
| 13      | 96                           | NVP                      | 41,6 | 0,374 | Ej. 1               | 0,090 | 0,052          | 36,0        | 76.001                  | 103.329 | 1,36 |
| 14      | 100                          | NVP                      | 41,6 | 0,374 | Ej. 1               | 0,320 | 0,051          | 38,9        | 38.076                  | 47.472  | 1,25 |
| 15      | 100                          | NVP                      | 41,6 | 0,374 | Ej. 1               | 0,240 | 0,051          | 35,2        | 45.719                  | 59.704  | 1,31 |
| 16      | 100                          | NVP                      | 41,6 | 0,374 | Ej. 1               | 0,460 | 0,133          | 44,4        | 27.236                  | 29.826  | 1,10 |
| 17      | 100                          | NVP                      | 41,6 | 0,374 | Ej. 1               | 0,454 | 0,179          | 45,8        | 28.141                  | 30.592  | 1,09 |
| 18      | 100                          | NVP                      | 41,6 | 0,374 | Ej. 1               | 0,760 | 0,237          | -           | 16.508                  | 18.718  | 1,13 |
| 19      | 100                          | NVP                      | 41,6 | 0,374 | Ej. 1               | 1,005 | 0,310          | -           | 11.537                  | 13.547  | 1,17 |
| 20      | 100                          | NVP                      | 23,3 | 0,210 | Ej. 1               | 0,032 | 0,032          | -           | 127.855                 | 145.603 | 1,14 |
| 21      | 100                          | NVP                      | 49,9 | 0,449 | Ej. 1               | 0,222 | 0,064          | 48,1        | 73.226                  | 76.042  | 1,04 |
| 22      | 100                          | NVP                      | 41,6 | 0,374 | Ej. 1               | 1,005 | 0,053          | -           | 6359                    | 8320    | 1,31 |
| 23      | 50                           | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1               | 0,100 | 0,000          | -           | 4323                    | 5682    | 1,31 |

| Ejemplo | Disolvente  | Información del monómero |      |       | Reactivo de RAFT |       | Iniciador | Rendimiento | Datos de peso molecular |         |      |
|---------|-------------|--------------------------|------|-------|------------------|-------|-----------|-------------|-------------------------|---------|------|
|         | Volumen, ml | Monómero                 | g    | moles | Agente           | g     | g         |             | Mn                      | Mw      | PDI  |
| 24      | 50          | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1            | 0,100 | 0,001     | -           | 4471                    | 5980    | 1,34 |
| 25      | 50          | NVP                      | 20,8 | 0,187 | Ej. 1            | 0,100 | 0,002     | -           | 5693                    | 8675    | 1,52 |
| 26      | 49          | DMA                      | 19,2 | 0,194 | Ej. 1            | 0,023 | 0,026     | 8,7         | 91.225                  | 148.697 | 1,63 |
| 27      | 48          | DMA                      | 19,2 | 0,194 | Ej. 1            | 0,045 | 0,028     | 6,7         | 61.905                  | 90.827  | 1,47 |

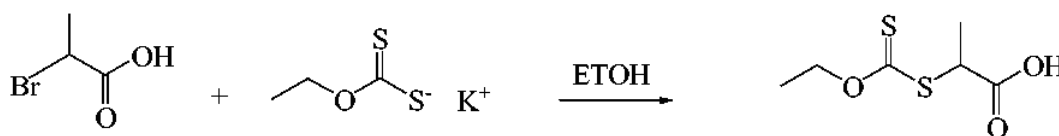
**Ejemplo 28**

Preparación de O-etilxantato de ácido S-sec-propiónico

5 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml se equipó con un condensador de Friedrich, un agitador magnético, entrada de nitrógeno, y una sonda de temperatura. Se combinaron ácido 2-bromopropiónico y 600 ml de etanol absoluto y se agitaron durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente O-etilxantato potásico usando un embudo de polvo al matraz de reacción y se aclaró con una cantidad adicional de 50 ml de etanol. El matraz de reacción se mantuvo en agitación a reflujo suave durante una noche y a continuación se inactivó con 250 ml de agua DI. La mezcla se acidificó con HCl y a continuación se extrajo 3 veces con porciones de 250 ml de éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y los disolventes se retiraron del filtrado mediante evaporación instantánea para dejar 26,3 gramos de producto en bruto en forma de un líquido de color naranja claro. Esta reacción se muestra generalmente a continuación en el Esquema VIII.

15

ESQUEMA VIII

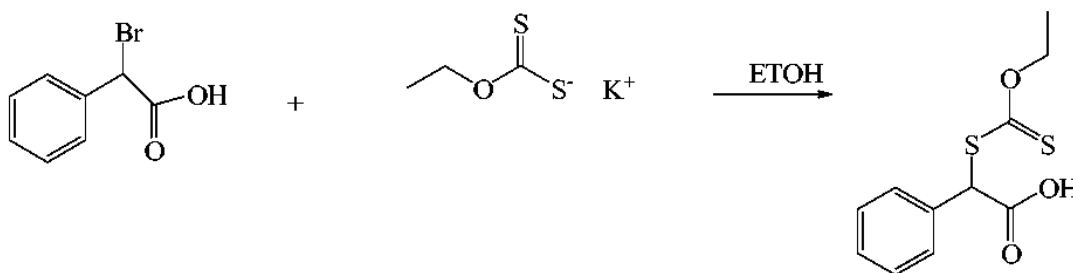
**Ejemplo 29**

20 Preparación de ácido α-etilxantilfenilacético

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml se equipó con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, y una sonda de temperatura, y se añadieron ácido α-bromofenilacético (21,5 g) y 300 ml de etanol. Se añadió lentamente O-etilxantato potásico usando un embudo de polvo aclarando el matraz de reacción con una cantidad adicional de 100 ml de etanol absoluto. El matraz de reacción se mantuvo en agitación durante un período adicional de 24 horas a 60 °C y a continuación se añadieron 250 ml de agua purificada. La mezcla en bruto se extrajo 4 veces con 200 ml de cloroformo reteniendo las fases orgánicas. Las fases 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 IX.

30

ESQUEMA IX

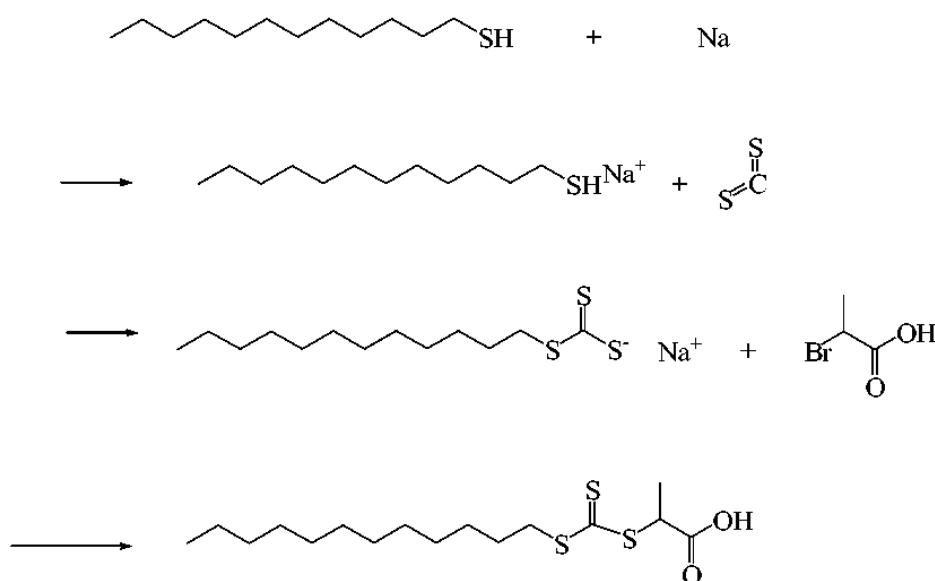


**Ejemplo 30**

Preparación de ácido 2(dodeciltiocarboniltiol)propanoico

- 5 Un matraz de reacción se equipó un agitador magnético, baño de hielo, embudo de goteo y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con etil éter (150 ml) e hidruro sódico al 60 % (6,3 gramos). Con agitación, se añadió lentamente dodecilmercaptano (30,76 gramos) a la suspensión fría (temperatura: 5-10 °C). La suspensión de color grisáceo se convirtió en una suspensión espesa de color blanco (tiodecicato sódico) con desprendimiento vigoroso de gas H<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió disulfuro de carbono (12 g). Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente y se añadió ácido 2-bromopropanoico (23,3 gramos) seguido de agitación durante una noche. La solución se filtró para retirar la sal y la recristalización en heptano dio 21 gramos de agujas de color amarillo pálido. Esta reacción se muestra generalmente a continuación en el Esquema X.

ESQUEMA X



15

**Ejemplo 31**Preparación de  $\alpha$ -(o-etilxantil)propionato de etilo

- 20 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml se equipó con un condensador de Friedrich, un agitador magnético, entrada de nitrógeno, y una sonda de temperatura. Se añadieron 2-bromopropionato de etilo y 500 ml de etanol absoluto y se agitaron durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo a 0 °C  $\pm$  3 °C. Se añadió lentamente O-etilxantato potásico al matraz de reacción usando un embudo de polvo y se aclaró con una cantidad adicional de 50 ml de etanol. El matraz de reacción se mantuvo en agitación y se equilibró a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas. Se añadió agua DI (250 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla en bruto se extrajo 4 veces con 200 ml de hexano:etil éter 2:1 reteniendo las fases orgánicas. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida.

**Ejemplo 32**Preparación de  $\alpha$ -(etilxantil)fenilacetato de etilo

- 35 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml se equipó con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, condensador de Friedrich y una sonda de temperatura. Se añadieron (2-bromo-2-fenil)acetato de etilo y 250 ml de etanol absoluto y se agitaron durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua a 0 °C. Se añadió lentamente O-etilxantato potásico usando un embudo de polvo y se aclaró en el matraz de reacción por una cantidad adicional de 50 ml de etanol. El matraz de reacción se mantuvo en agitación durante un período adicional de 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua DI (250 ml) al matraz de reacción. La mezcla en bruto se extrajo 4 veces con 200 ml de hexano:etil éter 2:1 reteniendo las fases orgánicas. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a

presión reducida. Rendimiento, 96 %.

### Ejemplo 33

#### 5 Preparación de 2-(dodeciltritioarbonil)propionato de etilo

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml se equipó con un agitador mecánico, condensador de Friedrich y una sonda de temperatura. Se añadieron disulfuro de carbono y dodecanotiol al matraz con 65 ml de cloroformo. Se añadió gota a gota trietilamina usando un embudo de adición con 10 ml de cloroformo. La reacción se agitó durante 10 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota  $\alpha$ -bromopropionato de etilo usando un embudo de adición con 25 ml de cloroformo. El matraz de reacción se mantuvo en agitación durante un período adicional de 24 h a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se lavó 2 veces cada una con 250 ml de agua DI, HCl al 5 %, y solución salina al 5 % reteniendo las fases orgánicas. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró a presión. El producto se purificó además por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:acetato de etilo. 15

### Ejemplo 34

#### 20 Preparación de $\alpha$ -(dodeciltritioarbonil)fenilacetato de etilo

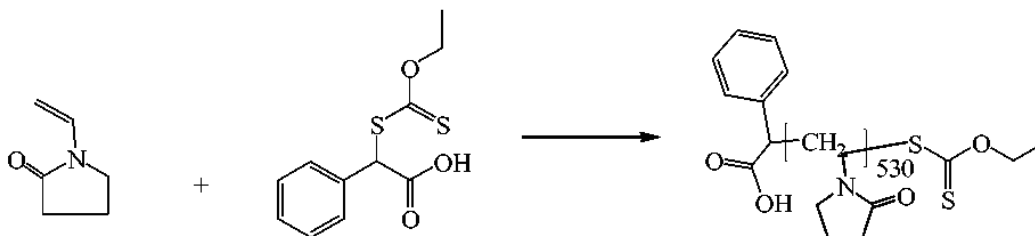
Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml se equipó con un agitador mecánico, condensador de Friedrich y una sonda de temperatura. Se añadieron disulfuro de carbono y dodecanotiol al matraz con 65 ml de cloroformo. Se añadió gota a gota trietilamina usando un embudo de adición con 10 ml de cloroformo. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota  $\alpha$ -bromofenilacetato de etilo usando un embudo de adición 25 con 35 ml de cloroformo. El matraz de reacción se mantuvo en agitación durante un período adicional de 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se lavó 2 veces con 250 ml de agua DI, HCl (ac.) Al 5 %, y solución salina al 5 % reteniendo las fases orgánicas. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró a presión. El producto se purificó además por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:acetato de etilo. 30

### Ejemplo 35

#### Preparación de un polímero hidrófilo

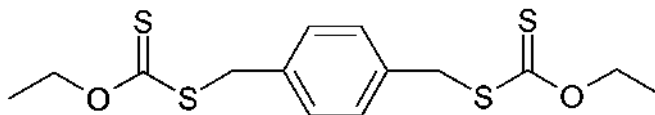
Un matraz de reacción de fondo redondo secado al horno se equipó con un tabique de separación, un agitador mecánico y un controlador de temperatura. El matraz se cargó con NVP (50 gramos), 1,4-dioxano anhidro (100 ml), ácido  $\alpha$ -etilxantilfenilacético del Ejemplo 29 (0,245 g,  $1 \times 10^{-3}$  moles) y azobisisobutilnitrilo (AIBN) ( $1 \times 10^{-4}$  moles = 0,016 g). Se hizo burbujear nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para retirar el oxígeno disuelto. El recipiente se calentó a continuación a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. El calor se desconectó a las 14 horas; y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El polímero hidrófilo resultante se aisló por precipitación en un gran volumen (3 l) de etil éter. El rendimiento de polímero aislado fue 21,6 gramos (37 %). Los resultados de la cromatografía por exclusión de tamaño fueron  $M_n = 59.033$  dalton,  $M_w = 82.898$  dalton,  $M_p = 83.585$  dalton y una polidispersidad de 1,40. Esta reacción se muestra generalmente a continuación en el Esquema XI. 45

ESQUEMA XI



**Ejemplo 36**

Preparación de un agente de RAFT difuncional  $\alpha,\alpha'$ -di(etilxantil)-p-xileno que tiene la siguiente estructura



5

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml, equipado con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, y una sonda de temperatura, se cargó con  $\alpha,\alpha'$ -diBr p-xileno (0,150 moles, 39,6 gramos), etanol absoluto (EtOH, 125 ml) y tetrahidrofurano anhidro (THF, 125 ml). El matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente la mitad del O-etilxantato potásico (KEX, 0,165 moles, 26,4 g) a través de un embudo de polvo seguido de una cantidad adicional de 250 ml de EtOH/THF [1:1]. Esto fue seguido por una segunda adición del KEX restante (0,165 moles, 26,4 g) y una cantidad adicional de 300 ml de la mezcla del disolvente. Una vez se completarán las adiciones, la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua purificada (250 ml) a la reacción. La mezcla se extrajo cuatro veces con hexano (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El producto se concentró por evaporación instantánea a presión reducida.

10

15

**Ejemplo 37**

20 Preparación de un polímero hidrófilo (reactivo MacroRAFT)

Un matraz de reacción de fondo redondo secado al horno, equipado con un tabique de separación, un agitador magnético y un controlador de temperatura, se cargó con NVP (20,8 gramos), 1,4-dioxano anhidro (50 ml),  $\alpha,\alpha'$ -di(etilxantil)-p-xileno del Ejemplo 36 (0,134 g,  $4 \times 10^{-4}$  moles) y azobisisobutirlitrilo (AIBN) ( $3,1 \times 10^{-4}$  moles = 0,051 g). Se hizo burbujear nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para retirar el oxígeno disuelto. El recipiente se calentó a continuación a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. El calor se desconectó a las 14 horas; y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El polímero hidrófilo resultante se aisló por precipitación en un gran volumen de etil éter. El rendimiento del polímero hidrófilo aislado fue 6,05 gramos (29 %). Los resultados de la cromatografía por exclusión de tamaño fueron  $M_n = 21.723$  dalton,  $M_w = 24.771$  dalton, y una polidispersidad de 1,14.

25

30

**Ejemplo 38**

35 Preparación de un polímero hidrófilo (reactivo MacroRAFT)

Un matraz de reacción de fondo redondo secado al horno se equipó con un tabique de separación, un agitador magnético y un controlador de temperatura. El matraz se cargó con NVP (41,6 gramos), 1,4-dioxano anhidro (100 ml),  $\alpha,\alpha'$ -di(etilxantil)-p-xileno del Ejemplo 36 (0,267 g,  $8 \times 10^{-4}$  moles) y azobisisobutirlitrilo (AIBN) ( $3,36 \times 10^{-4}$  moles = 0,0552 g). Se hizo burbujear nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para retirar el oxígeno disuelto. El recipiente se calentó a continuación a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. El calor se desconectó a las 14 horas; y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El polímero hidrófilo resultante se aisló por precipitación en un gran volumen de etil éter. El rendimiento del polímero hidrófilo aislado fue 45,34 gramos. Los resultados de la cromatografía por exclusión de tamaño fueron  $M_n = 47.333$  dalton,  $M_w = 65.372$  dalton, y una polidispersidad de 1,38

40

45

**Ejemplos 39-49 y ejemplos comparativos A y B**

Preparación de lentes de contacto, películas, y planos. Las cantidades y los ingredientes para cada una de las formulaciones del Ejemplo Comparativo A y los Ejemplos 8-10 se exponen a continuación en la Tabla 2.

50

TABLA 2

| Ej./ Ej. Comp. | Agente de RAFT | RAFT (partes) | V2D25 (partes) | NVP (partes) | TRIS-VC (partes) | Ácido Vinal (partes) | D1173 (partes) | Diluyente (partes) |
|----------------|----------------|---------------|----------------|--------------|------------------|----------------------|----------------|--------------------|
| 39             | Ej. 21         | 6,9           | 13,8           | 27,5         | 50,5             | 0,92                 | 0,46           | 13,8 (H)           |
| 40             | Ej. 20         | 6,9           | 13,8           | 27,5         | 50,5             | 0,92                 | 0,46           | 13,8 (H)           |
| 41             | Ej. 17         | 9,0           | 13,5           | 26,9         | 49,3             | 0,90                 | 0,45           | 13,5 (H)           |
| 42             | Ej. 18         | 9,0           | 13,5           | 26,9         | 49,3             | 0,90                 | 0,45           | 13,5 (H)           |



| Ej./ Ej. Comp. | Agente de RAFT | RAFT (partes) | V2D25 (partes) | NVP (partes) | TRIS-VC (partes) | Ácido Vinal (partes) | D1173 (partes) | Diluyente (partes) |
|----------------|----------------|---------------|----------------|--------------|------------------|----------------------|----------------|--------------------|
| 43             | Ej. 19         | 9,0           | 13,5           | 26,9         | 49,3             | 0,90                 | 0,45           | 13,5 (H)           |
| 44             | Ej. 11         | 9,0           | 13,5           | 26,9         | 49,3             | 0,90                 | 0,45           | 13,5 (H)           |
| 45             | Ej. 19         | 9,0           | 13,5           | 26,9         | 49,3             | 0,90                 | 0,45           | 13,5 (H)           |
| 46             | Ej. 21         | 6,9           | 13,8           | 27,5         | 50,5             | 0,92                 | 0,46           | 13,8 (H)           |
| 47             | Ej. 21         | 6,9           | 13,8           | 27,5         | 50,5             | 0,92                 | 0,46           | 13,8 (N)           |
| 48             | Ej. 21         | 6,9           | 13,8           | 27,5         | 50,5             | 0,92                 | 0,46           | 13,8 (N)           |
| 49             | Ej. 18         | 9,0           | 13,5           | 26,9         | 49,3             | 0,90                 | 0,45           | 13,5 (N)           |
| A              | -              | -             | 14,8           | 29,6         | 54,2             | 0,99                 | 0,49           | 14,8 (H)           |
| B              | -              | -             | 14,8           | 29,6         | 54,2             | 0,99                 | 0,49           | 14,8 (H)           |

Se prepararon lentes de contacto, películas y planos de lente en moldes de polipropileno. Se fundieron grosores de plano de 300, 450, 550 y 650  $\mu\text{m}$  con el fin de obtener la permeabilidad al oxígeno de los materiales. Las muestras de lente se fundieron para determinar el contenido de agua, módulo, resistencia a la tracción, porcentaje de elongación y resistencia al desgarro.

5

En el procedimiento de fusión, todas las partes de molde se colocaron en una cámara de nitrógeno al menos 18 horas antes de la fusión. El molde anterior se rellenó con el volumen especificado de la mezcla y a continuación se tapó con la mitad posterior del molde. El procedimiento de llenado y tapado se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno. Los moldes tapados se colocaron en una placa de soporte y se transfirieron a un horno purgado con nitrógeno donde se curaron por exposición a luz UV con una purga continua de nitrógeno durante 1-2 horas a temperatura ambiente o 55 °C. Los moldes se separaron manualmente y las lentes se liberaron en una solución al 30 % de alcohol isopropílico/agua durante una noche. Las lentes se extrajeron por hinchamiento en alcohol isopropílico al 100 % durante cuatro horas. La concentración de alcohol isopropílico se redujo a un 50 % con agua y a continuación las lentes se acomodaron a un 100 % de agua.

10

15

Las películas se fundieron entre placas de vidrio tratado con silano de 3,5 x 4 pulgadas (8,9 cm x 10,2 cm) separadas mediante juntas de Teflón que variaban de 0,2 a 1 mm de espesor. Las películas se curaron con luz UV a 55 °C o temperatura ambiente durante 1-2 horas. Las películas se extrajeron por hinchamiento en alcohol isopropílico al 100 % durante cuatro horas. La concentración de alcohol isopropílico se redujo a un 50 % con agua y a continuación las muestras se acomodaron a un 100 % de agua. Las muestras de película se usaron para el ensayo mecánico y las mediciones de contenido de agua.

20

#### Propiedades físicas

25

A continuación se describen las técnicas usadas para determinar las propiedades físicas de las lentes, películas y planos de los Ejemplos 39-40 y los Ejemplos Comparativos A y B.

30

% de agua: se secaron dos conjuntos de seis lentes o películas hidratadas sobre papel de filtro para retirar el exceso de agua, y las muestras se pesaron (peso húmedo). A continuación, las muestras se colocaron en un horno a microondas durante 10 minutos en el interior de desecante que contenía ajar. A continuación se permitió que las muestras reposaran durante 30 minutos para equilibrar la temperatura ambiente y se pesaron nuevamente (peso en seco). El porcentaje de agua se calcula a partir de los pesos húmedo y seco.

35

Propiedades mecánicas: se llevaron a cabo ensayos de módulo y elongación de acuerdo con la norma ASTM D-1708a, empleando un instrumento Instron (Modelo 4502) donde la muestra de película de hidrogel se sumerge en solución salina tamponada con borato; se mide un tamaño apropiado de muestra de película de 22 mm de longitud y 4,75 mm de ancho, donde la muestra además tiene extremos que tienen una forma de hueso de perro para acomodar el agarre de la muestra a las sujeciones del instrumento Instron. Todos los resultados se basan en el espesor promedio en el centro. La desviación típica se da entre paréntesis.

40

Permeabilidad al oxígeno: Dk se determinó mediante el siguiente procedimiento. Se pueden usar otros métodos y/o instrumentos siempre y cuando los valores de permeabilidad al oxígeno obtenidos a partir de los mismos sean equivalentes al método descrito. La permeabilidad al oxígeno de los hidrogeles de silicona se mide mediante el método polarográfico (ANSI Z80,20-1998) usando un instrumento 02 Permeometer Model 201T (Createch, Albany, California USA) que tiene una sonda que contiene un cátodo de oro central circular en su extremo y un ánodo de plata aislado del cátodo. Las mediciones se toman solo en muestras de película de hidrogel de silicona planas sin perforaciones inspeccionadas previamente de cuatro espesores diferentes en el centro que variaron de 150 a 600

45

micrómetros. Las mediciones de espesor en el centro de las muestras de película se pueden tomar usando un calibre de espesor electrónico Rehder ET-1.

5 Generalmente, las muestras de película tienen una forma de disco circular. Las mediciones se toman con la muestra de película y la sonda sumergida en un baño que contiene solución salina tamponada con fosfato (PBS) circulante equilibrada a 35 °C +/- 0,2 °C. Antes de sumergir la sonda y la muestra de película en el baño de PBS, la muestra de película se coloca y se centra sobre el cátodo humedecido previamente con el PBS equilibrado, asegurándose de que no haya ninguna burbuja de aire o un exceso de PBS entre el cátodo y la muestra de película, y la muestra de película se fija a continuación a la sonda con un tapón de montaje, conectando la parte del cátodo de la sonda solo con la muestra de película. Para películas de hidrogel de silicona, frecuentemente es útil emplear una membrana de polímero de Teflón que tenga, por ejemplo, una forma de disco circular, entre el cátodo de sonda y la muestra de película. En tales casos, la membrana de Teflón se coloca en primer lugar en el cátodo humedecido previamente, y a continuación la muestra de película se coloca sobre la membrana de Teflón, asegurándose de que no haya ninguna burbuja de aire o un exceso de PBS por debajo de la membrana de Teflón o la muestra de película.

15 Una vez se han tomado las mediciones, solo los datos con un valor de coeficiente de correlación (R2) de 0,97 o mayor se introducirán en el cálculo del valor de Dk. Se obtienen al menos dos mediciones de Dk por espesor, y que cumplan el valor de R2. Usando análisis de regresión conocidos, se calcula la permeabilidad al oxígeno (Dk) a partir de muestras de película que tienen al menos tres espesores diferentes. Cualquier muestra de película hidratada con soluciones distintas al PBS se empapa en primer lugar en agua purificada y se deja equilibrar durante al menos 24 horas, y a continuación se empapa en PHB y se deja equilibrar durante al menos 12 horas. Los instrumentos se limpian regularmente y se calibran regularmente usando patrones RGP. Los límites superior e inferior se establecen calculando +/- 8,8 % de los valores de Repositorio establecidos por William J. Benjamin, *et al.*, The Oxygen Permeability of Reference Materials, *Optom Vis Sci* 7 (12s): 95 (1997), la divulgación del cual se incorpora en el presente documento en su totalidad:

| Nombre del material | Valores de repositorio | Límite inferior | Límite superior |
|---------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| Fluorperm 30        | 26,2                   | 24              | 29              |
| Menicon EX          | 62,4                   | 56              | 66              |
| Quantum II          | 92,9                   | 85              | 101             |

Las propiedades físicas correspondientes se exponen a continuación en la Tabla 3.

30

TABLA 3

| Ej./ Ej. Comp. | Agua (%) | Dk  | Módulo   | Rasgado | Tracción | Elong.   | Claridad | F = película, FI = plano, L = lente |
|----------------|----------|-----|----------|---------|----------|----------|----------|-------------------------------------|
| 39             | 43,6     | ND  | 69 (5)   | 4 (0,4) | 41 (10)  | 120 (24) | -        | F, FI                               |
| 41             | 46,2     | 69  | 62 (10)  | 4 (1)   | 31 (15)  | 90 (42)  | -        | F                                   |
| 42             | 46,4     | 63  | 58 (9)   | 4 (0,2) | 38 (18)  | 119 (54) | -        | F                                   |
| 43             | 47,9     | 67  | 55 (7)   | 4 (1)   | 27 (13)  | 101 (48) | -        | F                                   |
| 45             | 47,0     | 93  | 71 (14)  | 4 (1)   | 53 (18)  | 119 (44) | Claro    | F, FI, L                            |
| 46             | 35,2     | 103 | 223 (11) | 4 (0,5) | 110 (29) | 82 (15)  | Claro    | F, FI, L                            |
| 47             | 44,2     | 82  | 109 (10) | 4 (2)   | 100 (34) | 140 (22) | Claro    | F, FI                               |
| 48             | 44,2     | 89  | 122 (10) | 3 (1)   | 76 (37)  | 114 (46) | Turbio   | F, FI, L                            |
| 49             | 44,6     | 101 | 112 (14) | 3 (0,2) | 63 (15)  | 98 (25)  | Turbio   | F, FI, L                            |
| A              | 36,0     | 84  | 147 (16) | 6 (0,4) | 74 (27)  | 122 (35) | -        | F, FI                               |
| B              | 48,0     | 70  | 70 (4)   | 3 (1)   | 40 (18)  | 103 (49) | Claro    | F, FI, L                            |

### Ejemplos 50-55

35

Preparación de polímero hidrófilo (reactivo MacroRAFT Poli DMA-co-mPEG 1000)

Para el Ejemplo 53, en un matraz de fondo redondo de 250 ml de una boca equipado con un agitador magnético, se añadieron 392 mg (0,891 mmol) de  $\alpha$ -dodeciltritio carbonil fenilacetato de etilo (EDTCPA), 43 ml de DMA (41,4 g, 0,4173 moles), 4,629 g de metacrilato de monometoxi polietilenglicol 1000 (mPEG) (4,21 mmol) y 100 ml de 1,4-dioxano anhidro. Después de que estos componentes se mezclaran íntimamente, a continuación se pipeteó

cuidadosamente un ml de una solución de AIBN 8,59 mM en 1,4-dioxano (1,41 mg/ml) en el matraz. El matraz de fondo redondo se cerró con un tabique de separación de caucho del tamaño apropiado y a continuación los contenidos del matraz se purgaron mediante burbujeo de nitrógeno gaseoso seco durante 1 hora. Los contenidos del matraz de reacción se calentaron a 60 °C con un baño de aceite durante 18 horas, se enfriaron a temperatura ambiente, y se precipitaron gota a gota en 2500 ml de éter mientras se agitaban vigorosamente. El producto de polímero se filtró a continuación y se secó al vacío para retirar el éter residual.

Los Ejemplos 54 a 58 se llevaron a cabo de la misma forma que el Ejemplo 53 excepto por el uso de cantidades variables de mPEG y DMA y el tipo de mPEG. El agente de RAFT utilizado en cada uno de los ejemplos fue EDTCPA en aproximadamente 0,390 g para cada ejemplo. Las cantidades de los ingredientes se exponen a continuación en la Tabla 4.

TABLA 4

| Ej. | mPEG (g) | DMA (g) | mPEG | % de rendimiento | Rendimiento (g) | Datos de GPC |       |      |
|-----|----------|---------|------|------------------|-----------------|--------------|-------|------|
|     |          |         |      |                  |                 | Mw           | Mn    | PDI  |
| 50  | 4,63     | 41,4    | 1000 | 81,0             | 37,3            | 55400        | 42400 | 1,31 |
| 51  | 2,3      | 20,0    | 1000 | 97,5             | 21,7            | 32000        | 26000 | 1,23 |
| 52  | 0,2      | 20,7    | 400  | 74,3             | 15,6            | 29400        | 24400 | 1,20 |
| 53  | 2,0      | 43      | 400  | 79,5             | 34,5            | 52200        | 37900 | 1,38 |
| 54  | 2,0      | 41,4    | 400  | 83,6             | 36,3            | 60800        | 51900 | 1,17 |
| 55  | 2,0      | 41,4    | 400  | 80,3             | 34,9            | 61600        | 45800 | 1,35 |

15 **Ejemplos 56-58 y Ejemplos Comparativos C-E**

Preparación de dispositivos biomédicos usando el polímero hidrófilo de poli(DMA-co-mPEG) del Ejemplo 53. Las cantidades y los ingredientes para cada una de las formulaciones de los Ejemplos 56-58 y los Ejemplos Comparativos C-E se exponen a continuación en la Tabla 5.

TABLA 5

|               | Ej. Comp. C | Ej. 56 | Ej. Comp. D | Ej. 57 | Ej. Comp. E | Ej. 58 |
|---------------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|
| TRIS-MA       | 31,7        | 24,2   | 31,7        | 36,1   | 31,6        | 36,0   |
| NVP           | 32,1        | 36,1   | 0,0         | 0,0    | 0,0         | 0,0    |
| DMA           | 0,0         | 0,0    | 32,3        | 24,2   | 32,2        | 24,3   |
| CIX-4         | 0,3         | 0,3    | 0,0         | 0,0    | 0,3         | 0,3    |
| M1-MCR-Cl2    | 23,2        | 22,2   | 23,3        | 22,3   | 23,2        | 22,2   |
| TEGDMA        | 3,2         | 3,2    | 3,2         | 3,2    | 3,2         | 3,2    |
| Ej. 53        | 0,0         | 5,0    | 0,0         | 5,2    | 0,0         | 5,0    |
| HEMA          | 9,2         | 8,7    | 9,2         | 8,7    | 9,2         | 8,7    |
| Darocure 1173 | 0,3         | 0,3    | 0,3         | 0,3    | 0,3         | 0,3    |
| Hexanol       | 41,0        | 42,5   | 41,1        | 40,8   | 40,9        | 40,8   |
| Total         | 141,0       | 142,5  | 141,1       | 140,8  | 140,9       | 140,8  |

Se prepararon lentes de contacto y planos de lente de una forma básicamente igual que en los Ejemplos 39-49. Los planos de lente se fundieron con el fin de obtener la permeabilidad al oxígeno de los materiales. Las lentes de contacto se fundieron para determinar el contenido de agua, módulo, resistencia a la tracción, porcentaje de elongación y resistencia al desgarro.

Propiedades físicas

30 Las propiedades físicas de los Ejemplos 56-58 y los Ejemplos Comparativos C-E se exponen a continuación en la Tabla 6.

TABLA 6

|                                 | Ej. Comp. C | Ej. 56  | Ej. Comp. D | Ej. 57   | Ej. Comp. E | Ej. 58   |
|---------------------------------|-------------|---------|-------------|----------|-------------|----------|
| % de agua                       | 39,2        | 55,3    | 32,6        | 34,5     | 31,0        | 36,3     |
| Dk                              | 94,0        | 90,0    | 100,0       | 64,0     | 105,0       | 92,0     |
| Módulo                          | 93 (9)      | 47 (8)  | 53 (4)      | 34 (4)   | 72 (5)      | 47 (3)   |
| Tracción                        | 45 (21)     | 29 (15) | 30 (20)     | 27 (11)  | 44 (15)     | 34 (10)  |
| % de elongación                 | 77 (42)     | 75 (34) | 98 (65)     | 123 (45) | 115 (40)    | 111 (30) |
| Desgarro                        | 5 (0,2)     | 3 (1)   | 4 (1)       | 8 (0,2)  | 3 (0,5)     | 4 (1)    |
| COF estático                    | 10,25       | 1,61    | ND          | ND       | ND          | ND       |
| COF cinético                    | 1,91        | 1,08    | ND          | ND       | ND          | ND       |
| Ángulo de contacto de avance    | 90          | 47      | 90          | 47       | 90          | 48       |
| Ángulo de contacto de retroceso | 29          | 27      | 31          | 30       | 32          | 31       |
| Histéresis                      | 60          | 20      | 59          | 17       | 58          | 17       |

5 Como se puede observar a partir de los datos, los dispositivos biomédicos de los Ejemplos 56-58 que contenían un polímero de poli(DMA-co-mPEG) poseyeron un mayor contenido de agua, humectabilidad superficial (ángulo de contacto de avance e histéresis), y lubricidad (según se mide usando el Coeficiente de Fricción) y un menor módulo en comparación con los dispositivos biomédicos de los Ejemplos Comparativos C-E.

Los métodos usados para el coeficiente de fricción y el ángulo de contacto se describen en resumen a continuación:

10 Coeficiente de Fricción: se llevó a cabo un ensayo tribológico en un microtribómetro CETR Modelo UMT-2. Cada lente se sujeta a un soporte de HDPE que se empareja inicialmente con el lado posterior de la lente. A continuación se usó un anillo de sujeción de poli(propileno) para sujetar la región del molde de la lente. Una vez se había montado la lente en el soporte, el montaje se colocó en un dispositivo de fijación estacionario dentro del microtribómetro. A continuación se puso en contacto un disco de acero inoxidable pulido que contenía 1 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) con la lente y  $F_N$  se ajustó a 2 gramos durante el curso del proceso de las mediciones de fricción. Después de que se equilibrara la carga durante 5 segundos, el disco de acero inoxidable se hizo girar a una velocidad de 12 cm/s con una duración de 20 segundos en la dirección tanto directa como inversa y se registraron los valores de COF de pico (estático) y promedio (cinético). Cada valor representa el promedio de 6 lentes. Todos los datos se normalizaron con respecto a los valores promedio obtenidos con una fuerza de 2 g desde el soporte de la lente en ausencia de la lente sometida a ensayo en PBS. Se usó PBS como solución de ensayo para cada lente.

25 Ángulo de contacto de burbuja cautiva: los datos del ángulo de contacto de burbuja cautiva se recogieron en un instrumento First Ten Angstroms FTA-1000 Drop Shape Instrument. Todas las muestras se aclararon en agua de calidad de HPLC antes del análisis con el fin de retirar los componentes de la solución de envasado de la superficie de la muestra. Antes de cada recogida de datos, se midió la tensión superficial del agua usada para todos los experimentos usando el método de gota colgante. Con el fin de calificar el agua como apropiada para el uso, se esperó un valor de tensión superficial de 70-72 dinas/cm. Todas las muestras de lente se colocaron sobre un portamuestras curvado y se sumergieron en una celda de cuarzo llena con agua de calidad de HPLC. Se recogieron los ángulos de contacto de burbuja cautiva de avance y retroceso para cada muestra. El ángulo de contacto de avance se define como el ángulo medido en agua a medida que la burbuja de aire se retira de la superficie de la lente (el agua avanza a través de la superficie). Todos los datos de burbuja cautiva se recogieron usando una cámara digital de alta velocidad enfocada en la interfase de la muestra/burbuja de aire. El ángulo de contacto se calculó en el marco digital justo antes del movimiento de la línea de contacto a través de la interfase de la muestra/burbuja de aire. El ángulo de contacto de retroceso se define como el ángulo medido en agua a medida que la burbuja de aire se expande a través de la superficie de agua (el agua se retira de la superficie).

#### Ejemplos 59-61

40 Preparación de polímero hidrófilo (reactivo PDMA-MacroRAFT)

Se añadieron S-1-dodecil-S-( $\alpha,\alpha'$ -dimetil- $\alpha'$ -ácido acético)tritiocarbonato (DDAATC) y AIBN a un matraz de fondo redondo de 250 ml. A continuación, se añadieron DMA y 1,4-dioxano al matraz. El matraz se cerró herméticamente con un tabique de separación y a continuación se purgó con argón para desoxigenarse durante 30 minutos. El

matraz se puso en un baño de aceite a 50 °C durante 2 horas. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se precipitó en 2,5 l de dietil éter. El polímero se aisló por filtración y se secó en un horno de vacío hasta peso constante. La cantidad de los ingredientes para cada uno de los Ejemplos 59-61 se expone a continuación en la Tabla 7.

5

TABLA 7

| Ej. | DMA (ml) | DDAATC (mg) | Dioxano (ml) | AIBN (mg) | P. Mol. Teórico |
|-----|----------|-------------|--------------|-----------|-----------------|
| 59  | 20       | 350         | 60           | 6,8       | 19800           |
| 60  | 20       | 175         | 60           | 6,8       | 39600           |
| 61  | 20       | 700         | 60           | 13,1      | 9900            |

### Ejemplos 62 y 63

#### 10 Preparación de polímero hidrófilo (reactivo PVP-MacroRAFT)

Se añadió AIBN a un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético. A continuación, se añadieron al matraz  $\alpha$ -(O-etilxantil)propionato de etilo (EEXP), 1,4-dioxano, y NVP. El matraz se selló a continuación con un tabique de separación de caucho y se purgó con N<sub>2</sub> durante 30 minutos. El matraz se puso en un baño de aceite (60 °C) durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los contenidos del matraz se precipitaron en 4 l de dietil éter. El precipitado se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el agente de PVP MacroRAFT. La cantidad de los ingredientes para cada uno de los Ejemplos 62 y 63 se exponen a continuación en la Tabla 8.

15

20

TABLA 8

| Ej. | NVP (g) | EEXP (mg) | Dioxano (ml) | AIBN (mg) | P. Mol. Teórico |
|-----|---------|-----------|--------------|-----------|-----------------|
| 62  | 80      | 2         | 220          | 445       | 8880            |
| 63  | 120     | 1,12      | 320          | 164       | 23900           |

### Ejemplos Comparativos F-H

#### Retirada del grupo terminal tritiocarbonato

25

Para retirar el grupo terminal de RAFT, se disolvieron 4,0 gramos del polímero hidrófilo del Ejemplo 59 (agente de PDMA MacroRAFT) en 15 ml de dioxano en un matraz de fondo redondo. Se añadieron al matraz 250 microlitros de tris(trimetilsilil)silano y 65,8 mg de AIBN. La solución se roció con nitrógeno durante 30 minutos y a continuación se calentó a 80 °C durante 12 h en una manta de nitrógeno. La solución enfriada se precipitó mediante adición gota a gota en dietil éter. El sólido de color blanco se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío a TA. La escisión del grupo terminal tritiocarbonato se evidenció por la pérdida de color amarillo del producto y la desaparición de las resonancias del dodecilo en RMN de protón. Los Ejemplos 65 y 66 se llevaron a cabo de una forma básicamente igual usando el polímero hidrófilo de los Ejemplos 60 y 61, respectivamente.

30

#### 35 Ejemplos Comparativos I-J

#### Retirada del grupo terminal xantato

Para retirar el grupo terminal de RAFT, se disolvieron 10,0 gramos del polímero hidrófilo del Ejemplo 62 (agente de PVP MacroRAFT) en 40 ml de 1,4-dioxano en un matraz de fondo redondo. Se añadieron al matraz 690 microlitros de tris(trimetilsilil)silano y 183 mg de AIBN. La solución se roció con nitrógeno durante 30 minutos y a continuación se calentó a 80 °C durante 12 h en una manta de nitrógeno. La solución enfriada se precipitó mediante adición gota a gota en dietil éter. El sólido de color blanco se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío a temperatura ambiente. El Ejemplo 68 se llevó a cabo de una forma básicamente igual usando el polímero hidrófilo del Ejemplo 63.

45

### Ejemplos 64-68 y Ejemplos Comparativos K-O

#### Preparación de dispositivos biomédicos

50

Se prepararon formulaciones en las que se disolvieron 0,3 g de los polímeros hidrófilos sin escindir de los Ejemplos 59-63 y los polímeros hidrófilos escindidos de los Ejemplos Comparativos F-J en 1,7 g de la mezcla obtenida en el Ejemplo Comparativo A (véase la Tabla 2). Las películas de todas estas formulaciones se fundieron entre placas de vidrio y se curaron en un horno de UV durante 2 horas. Las películas se retiraron de los portaobjetos de vidrio y se

colocaron en el horno de vacío a 80 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente. Las películas se cortaron en piezas para la determinación del porcentaje de extraíbles y el % de agua. Para el porcentaje de extraíbles, se pesaron las películas, se extrajeron en 20 ml de alcohol isopropílico durante una noche, el alcohol isopropílico se retiró por decantación y la muestra se secó en un horno de vacío antes de pesarse de nuevo. Para el % de agua, se extrajeron muestras adicionales en alcohol isopropílico durante una noche y a continuación se intercambiaron con agua desionizada varias veces antes de pesarse en su estado hidratado, secarse en el horno de vacío y pesarse de nuevo. Los resultados de este estudio se exponen a continuación en la Tabla 9.

TABLA 9

| Ej./ Ej. Comp.      | Ensayo          | Sin escindir | Escindido | Polímero usado (Ejemplos) | Polímero    |
|---------------------|-----------------|--------------|-----------|---------------------------|-------------|
| Ej. 64, Ej. Comp. K | % de agua       | 40,5         | 36,3      | Ej. 59, Ej. Comp. F       | PDMA        |
|                     | % de extraíbles | 25,7         | 22,6      |                           | MW = 19.800 |
| Ej. 65, Ej. Comp. L | % de agua       | 41,9         | 38,3      | Ej. 60, Ej. Comp. G       | PDMA        |
|                     | % de extraíbles | 21,4         | 21,5      |                           | MW = 39.600 |
| Ej. 66, Ej. Comp. M | % de agua       | 40,6         | 36,7      | Ej. 61, Ej. Comp. H       | PDMA        |
|                     | % de extraíbles | 26,0         | 23,9      |                           | MW = 9.900  |
| Ej. 67, Ej. Comp. N | % de agua       | 43,3         | 38,9      | Ej. 62, Ej. Comp. I       | PVP         |
|                     | % de extraíbles | 24,7         | 20,8      |                           | MW = 8880   |
| Ej. 68, Ej. Comp. O | % de agua       | 44,0         | 42,4      | Ej. 63, Ej. Comp. J       | PVP         |
|                     | % de extraíbles | 24,6         | 23,3      |                           | MW = 23.900 |

Como se puede observar en la Tabla 9, para las lentes preparadas usando el reactivo de PDMA MacroRAFT sin escindir y el reactivo de PVP MacroRAFT sin escindir, los contenidos de agua y los porcentajes de extraíbles fueron mayores en comparación con las lentes preparadas con los reactivos de RAFT escindidos. Sus mayores contenidos de agua se pueden atribuir a la mayor tasa de incorporación de los reactivos de MacroRAFT hidrófilos debido a su capacidad para acoplarse covalentemente a la red mediante participación activa en la reacción de radicales libres. Los mayores porcentajes de extraíbles también se pueden explicar mediante el grupo terminal (tritiocarbonato o xantato) que ralentiza la polimerización de la red (confirmado mediante mediciones de DSC) y que conduce a un mayor monómero residual restante al final de la polimerización. Este ejemplo muestra el efecto ventajoso de tener el grupo tiocarbonilto en el polímero durante la polimerización.

### Ejemplos 69-75

#### Preparación de copolímeros aleatorios

Un matraz de reacción de fondo redondo secado al horno se equipó con un tabique de separación, un agitador magnético y un controlador de temperatura. El matraz se cargó con monómero 1, monómero 2, 1,4-dioxano anhidro, el reactivo de RAFT  $\alpha$ -(O-etilxantil)propionato de etilo (EEXP), y AIBN ( $1,52 \times 10^{-4}$  moles = 0,025 g). Se hizo burbujear nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para retirar el oxígeno disuelto. El recipiente se calentó a continuación a 60 °C con una manta pasiva de nitrógeno durante una noche. El copolímero con un grupo terminal de RAFT se aisló por precipitación en un gran volumen (3 l) de etil éter. Los reactivos y las cantidades para cada ejemplo se exponen a continuación en la Tabla 10.

TABLA 10

| Ej. | Disolvente  |              | Monómero   |      | Comonómero      |       | Reactivo de RAFT |       | Rendimiento |
|-----|-------------|--------------|------------|------|-----------------|-------|------------------|-------|-------------|
|     | Disolvente  | Volumen (ml) | Monómero 1 | (g)  | Monómero 2      | (g)   | Agente           | (g)   |             |
| 69  | 1,4-dioxano | 100          | NVP        | 42,7 | Alcohol alílico | 1,23  | EEXP             | 0,179 | 39,29       |
| 70  | 1,4-dioxano | 100          | NVP        | 42,5 | Alcohol alílico | 2,47  | EEXP             | 0,172 | 40,46       |
| 71  | 1,4-dioxano | 100          | NVP        | 42,6 | Alcohol alílico | 3,92  | EEXP             | 0,171 | 41,35       |
| 72  | 1,4-dioxano | 100          | DMA        | 38,5 | HEMA            | 2,6   | EEXP             | 0,182 | 23,87       |
| 73  | 1,4-dioxano | 100          | DMA        | 38,5 | HEMA            | 5,481 | EEXP             | 0,174 | 32,36       |
| 74  | 1,4-dioxano | 100          | DMA        | 38,5 | HEMA            | 8,74  | EEXP             | 0,170 | 35,29       |

| Ej. | Disolvente  |              | Monómero   |      | Comonómero      |      | Reactivo de RAFT |       | Rendimiento |
|-----|-------------|--------------|------------|------|-----------------|------|------------------|-------|-------------|
|     | Disolvente  | Volumen (ml) | Monómero 1 | (g)  | Monómero 2      | (g)  | Agente           | (g)   |             |
| 75  | 1,4-dioxano | 100          | NVP        | 41,6 | Alcohol alílico | 12,9 | EEXP             | 0,176 |             |

Los copolímeros aleatorios de los Ejemplos 69-75 tenían las siguientes características como se expone a continuación en la Tabla 11.

5

TABLA 11

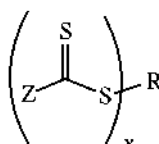
| Ej. | Mn (calc) | Datos de peso molecular |         |         |           |
|-----|-----------|-------------------------|---------|---------|-----------|
|     |           | Método                  | Mn      | Mw      | Polidisp. |
| 69  | 54.942    | SEC                     | 25.388  | 46.847  | 1,845     |
| 70  | 58.231    | SEC                     | 20.221  | 40.538  | 2,005     |
| 71  | 60.720    | SEC                     | 15.780  | 29.578  | 1,874     |
| 72  | 50.352    | SEC                     | 58.994  | 88.356  | 1,498     |
| 73  | 56.373    | SEC                     | 71.275  | 117.864 | 1,654     |
| 74  | 61.859    | SEC                     | 104.779 | 188.244 | 1,797     |
| 75  | 69.240    | SEC                     | 4.200   | 8.915   | 2,123     |

Se ha de entender que se pueden realizar diversas modificaciones en las realizaciones que se divulgan en el presente documento. Por lo tanto, la descripción anterior no se debería interpretar como limitante, sino meramente como muestras a modo de ejemplo de realizaciones preferentes. Por ejemplo, las funciones descritas anteriormente e implementadas como el mejor modo para operar la presente invención son únicamente con fines de ilustración. Los expertos en la materia pueden implementar otras disposiciones y métodos sin apartarse del alcance de la presente invención.

10

## REIVINDICACIONES

1. Una lente de contacto de hidrogel formada a partir de un producto de polimerización por radicales libres de una mezcla que comprende (a) uno o más polímeros hidrófilos que comprenden una o más unidades hidrófilas y uno o más fragmentos de tiocarbonilto de un agente de transferencia de cadena por adición fragmentación reversible ("RAFT"); y (b) uno o más monómeros que contienen silicona y (c) un iniciador de polimerización, donde las unidades hidrófilas se obtienen a partir de un monómero hidrófilo seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido carboxílico insaturado, acrilamida, vinil lactama, poli(alquilenoxi)(met)acrilato, ácido (met)acrílico, (met)acrilato que contiene hidroxilo, carbonato de vinilo hidrófilo, monómero de vinil carbamato hidrófilo, monómero de oxazolona hidrófilo y las mezclas de los mismos y  
 10 donde los uno o más fragmentos de tiocarbonilto son de un agente de RAFT que tiene la fórmula general



- 15 donde x es 1 o 2, Z es un oxígeno sustituido, un nitrógeno sustituido, un azufre sustituido, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir o anillo C<sub>3</sub>-C<sub>25</sub> insaturado, o parcial o totalmente saturado o un grupo que contiene ácido carboxílico; y R es independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo arilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir, un grupo éster C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; un grupo que contiene éter o poliéter; un grupo alquil- o arilamida; un grupo alquil- o arilamina; un grupo heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un anillo heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un grupo heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; un grupo heteroarilalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o sin sustituir; y las combinaciones de los mismos.
- 25 2. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con la reivindicación 1, donde los uno o más fragmentos de tiocarbonilto son de un agente de RAFT que comprende un grupo ditioéster, un grupo xantato, un grupo ditiocarbamato o un grupo tritiocarbonato.
- 30 3. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde el agente de RAFT comprende un grupo que contiene ácido carboxílico.
4. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, donde el agente de RAFT comprende un grupo que contiene ácido carboxílico.
- 35 5. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, donde los uno o más fragmentos de tiocarbonilto son de un agente de RAFT seleccionado entre el grupo que consiste en tritiocarbonato de bencilo y dodecilo, 2-(dodeciltritiocarbonil)propionato de etilo, O-etilxantato de ácido S-sec-propiónico, ácido α-etilxantilfenilacético, α-(o-etilxantil)propionato de etilo, α-(etilxantil)fenilacetato de etilo, 2-(dodeciltritiocarbonil)fenilacetato de etilo, 2-(dodeciltritiocarbonil)propionato de etilo, ácido 2-(dodeciltritiocarbonil)propanoico y las mezclas de los mismos.
- 40 6. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, donde las unidades hidrófilas comprenden entre 10 y aproximadamente 3000 unidades.
- 45 7. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, donde los uno o más polímeros hidrófilos comprenden además unidades obtenidas a partir de un polímero alcoxlado polimerizable etilénicamente insaturado que se selecciona entre el grupo que consiste en metacrilato de polietilenglicol (PEG)-200, metacrilato de PEG-400, metacrilato de PEG-600, metacrilato de PEG-1000 y las mezclas de los mismos.
- 50 8. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, donde los uno o más polímeros hidrófilos son un copolímero aleatorio o en bloque.
9. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, donde la mezcla comprende además un monómero hidrófilo, un monómero hidrófobo o ambos.
- 55 10. La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, donde los uno o más monómeros que contienen silicona son un monómero hidrófilo o un monómero hidrófobo.