

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 491**

51 Int. Cl.:

C08J 7/00 (2006.01)

C08J 3/24 (2006.01)

C08J 7/18 (2006.01)

C08J 3/28 (2006.01)

A61F 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2011** **PCT/US2011/043097**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012** **WO12006370**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2011** **E 11804307 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017** **EP 2591043**

54 Título: **Polimerización fotoiniciada a demanda**

30 Prioridad:

07.07.2010 US 362249 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2017

73 Titular/es:

**CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(100.0%)
1200 East California Boulevard, M/S 6-32
Pasadena, CA 91125, US**

72 Inventor/es:

**BOYDSTON, ANDREW J.;
GRUBBS, ROBERT, H.;
DAEFFLER, CHRIS y
MOMCILOVIC, NEBOJSA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 634 491 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

Polimerización fotoiniciada a demanda

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad bajo 35 U.S.C. § 119 a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° de Serie 61/362.249, presentada el 7 de Julio de 2010.

Reconocimiento del apoyo gubernamental

Esta invención fue hecha con el apoyo del gobierno de los Estados Unidos bajo la concesión No. DE-FG02-05ER46218 concedida por el Departamento de Energía y la concesión No. GM031332 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

10 Antecedentes

La inserción de una lente intraocular es un procedimiento quirúrgico ocular común para el tratamiento de cataratas, o como una forma de cirugía refractiva para cambiar la potencia óptica ocular y disminuir o eliminar la dependencia de las gafas o las lentes de contacto. La cirugía refractiva ocular exitosa puede reducir o curar desórdenes comunes de la visión tales como la miopía, hipermetropía y el astigmatismo.

- 15 Para ciertas aplicaciones, la curación altera el entorno físico alrededor de la lente. El ajuste de la lente mediante polimerización fotoiniciada puede explicar los cambios en el entorno físico. Durante el tiempo de cicatrización, la polimerización prematura del material de la lente (por ejemplo, por la exposición a la luz solar) puede ser perjudicial para el procedimiento.

- 20 Como tales, las lentes y los materiales prepoliméricos que resisten la polimerización frente a la luz solar durante la cicatrización, pero que pueden polimerizarse fácilmente según demanda, son de interés.

Sumario

- 25 Se proporcionan composiciones para lentes ajustables, y métodos para hacer y modificar las mismas. En algunas realizaciones, las lentes contienen un material de matriz de lente, un compuesto de enmascaramiento y un prepolímero. El material de matriz de lente proporciona la estructura a la lente. El compuesto de enmascaramiento es capaz de bloquear la polimerización o la reticulación del prepolímero, hasta que se desencadena la fotoisomerización del compuesto y el compuesto de enmascaramiento se convierte de un primer isómero a un segundo isómero que tiene un perfil de absorción diferente. El prepolímero es una composición que puede experimentar una reacción de polimerización o reticulación tras la fotoiniciación, para alterar una o más de las propiedades de las lentes.

- 30 En un aspecto, la descripción proporciona un método para modificar una composición que incluye: (a) una etapa de activación, que incluye aplicar energía electromagnética de una primera longitud de onda e intensidad a la composición, donde la etapa de activación provoca la fotoisomerización de un compuesto enmascarante en la composición; y (b) una etapa de polimerización o reticulación, que incluye aplicar energía electromagnética de una segunda longitud de onda e intensidad a la composición, donde la etapa de polimerización o reticulación provoca la polimerización o reticulación de un prepolímero en la composición.

- 35 En algunas realizaciones, la primera y segunda longitudes de onda están entre 1 y 800 nm, y donde la energía electromagnética de la segunda longitud de onda se genera opcionalmente a partir de una fuente monocromática.

- 40 En algunas realizaciones, la fotoisomerización convierte el compuesto enmascarante de un primer isómero a un segundo isómero, donde el segundo isómero absorbe menos luz en la segunda longitud de onda en comparación con el primer isómero. En algunas realizaciones, la fotoisomerización se selecciona de una transición cis-trans, ciclación o apertura de anillo. En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento incluye un resto -C = C o -N = N que sufre una transición cis-trans. En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento experimenta una fotoisomerización por ciclación o apertura del anillo tras la absorción de energía electromagnética a la primera longitud de onda.

- 45 En algunas realizaciones, la energía electromagnética en la segunda longitud de onda induce la polimerización por iniciación directa del prepolímero. En algunas realizaciones, la energía electromagnética en la segunda longitud de onda induce la polimerización indirectamente sobre el prepolímero por medio de la activación de un fotoiniciador. En algunas realizaciones, la energía electromagnética en la segunda longitud de onda induce la reticulación del prepolímero a través de un monómero u oligómero reticulable.

- 50 En algunas realizaciones, el método objeto incluye además: (c) esperar un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto enmascarante se isomerice desde el segundo isómero hasta el primer isómero; y (d) repetir la etapa de activación y la etapa de polimerización o reticulación.

En algunas realizaciones, la composición es un implante intraocular y la etapa de polimerización o reticulación modifica una propiedad óptica del implante.

En otro aspecto, la descripción proporciona una composición que incluye: (a) un compuesto de enmascaramiento capaz de fotoisomerización entre un primer isómero y un segundo isómero tras la absorción de energía electromagnética a una primera longitud de onda e intensidad; y (b) un prepolímero capaz de polimerización tras la fotoiniciación con energía electromagnética a una segunda longitud de onda e intensidad.

En algunas realizaciones, el primer isómero del compuesto de enmascaramiento absorbe más luz en la segunda longitud de onda que el segundo isómero del compuesto de enmascaramiento. En algunas realizaciones, el primer isómero del compuesto de enmascaramiento es capaz de bloquear la fotoiniciación del prepolímero tras la aplicación de la luz solar ambiental. En algunas realizaciones, el prepolímero es capaz de polimerización tras la fotoiniciación con energía electromagnética a la segunda longitud de onda e intensidad en presencia del segundo isómero del compuesto de enmascaramiento. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la descripción proporciona composiciones que incluyen el prepolímero y el compuesto de enmascaramiento, en las que el compuesto de enmascaramiento está presente en una cantidad suficiente para evitar la polimerización o la reticulación del prepolímero después de la exposición a luz solar ambiental y en el que la isomerización de una proporción suficiente del compuesto de enmascaramiento (al segundo isómero, por ejemplo, mediante la aplicación de luz a la primera longitud de onda descrita en la presente memoria) reduce el efecto inhibidor del compuesto de enmascaramiento en la medida en que el prepolímero puede polimerizar o reticular (por ejemplo, al aplicar luz a la segunda longitud de onda descrita en este documento).

En algunas realizaciones, el prepolímero incluye un fotorreticulador o un fotoiniciador. En algunas realizaciones, el foto-reticulador o fotoiniciador tiene un máximo de absorción (es decir, una longitud de onda que hace que el foto-reticulador o fotoiniciador inicie la reticulación o polimerización de un prepolímero) que es de aproximadamente 50 nm o menos (por ejemplo, aproximadamente 40 nm o menos, aproximadamente 30 nm o menos, aproximadamente 20 nm o menos, o aproximadamente 10 nm o menos) de una región de absorción sustancial (por ejemplo, un máximo de absorción) en el espectro de absorción del primer isómero del compuesto de enmascaramiento. En algunas realizaciones, el foto-reticulador o fotoiniciador tiene un máximo de absorción que está más próximo al máximo de absorción del primer isómero en comparación con el segundo isómero del compuesto de enmascaramiento.

En algunas realizaciones, la composición objeto es un implante intraocular que incluye además un material de matriz.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para implantar un implante intraocular que incluye: (a) insertar el implante intraocular en el ojo de un paciente; (b) permitir que el ojo se cure durante un periodo de tiempo; (c) aplicar una energía electromagnética de una primera longitud de onda e intensidad al implante intraocular para causar la fotoisomerización de un compuesto enmascarante; y (d) aplicar energía electromagnética de una segunda longitud de onda e intensidad al implante intraocular para provocar la polimerización de un prepolímero.

En algunas realizaciones, el implante intraocular es una composición que incluye: (a) un compuesto enmascarante capaz de una fotoisomerización entre un primer isómero y un segundo isómero tras la absorción de energía electromagnética a una primera longitud de onda e intensidad; (b) un prepolímero capaz de polimerización tras la fotoiniciación con energía electromagnética a una segunda longitud de onda e intensidad; y (c) un material de matriz.

En algunas realizaciones, la primera longitud de onda está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 800 nm, tal como entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 nm, entre aproximadamente 250 y aproximadamente 600 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 400 nm, entre aproximadamente 340 y aproximadamente 365 nm (por ejemplo, aproximadamente 365 nm), o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 350 nm. Por ejemplo, la primera longitud de onda es inferior a 800 nm, o inferior a 600 nm, o inferior a 400 nm, o inferior a 365 nm. También, por ejemplo, la primera longitud de onda es mayor que 1 nm, o mayor que 200 nm, o mayor que 250 nm, o mayor que 300 nm, o mayor que 340 nm. En algunas realizaciones, la segunda longitud de onda está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 800 nm, tal como entre 200 y 800 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 650 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 500 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 400 nm, entre aproximadamente 340 y aproximadamente 370 nm (por ejemplo, aproximadamente 365 nm), o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 350 nm. Por ejemplo, la segunda longitud de onda es inferior a 800 nm, o inferior a 600 nm, o inferior a 400 nm, o inferior a 365 nm. También, por ejemplo, la segunda longitud de onda es mayor que 1 nm, o mayor que 200 nm, o mayor que 250 nm, o mayor que 300 nm, o mayor que 340 nm. En algunas realizaciones, la primera y la segunda longitud de onda son las mismas. En algunas realizaciones, en los presentes métodos, las etapas de aplicar energía electromagnética de la primera y segunda longitudes de onda se realizan concurrentemente, por ejemplo, sustancialmente al mismo tiempo. En algunas realizaciones, la energía electromagnética de la primera y segunda longitudes de onda se aplica desde la misma fuente de luz.

En algunas realizaciones, el método objeto incluye además repetir (c) y (d).

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para fabricar un implante intraocular, comprendiendo el método combinar: (a) un material de matriz de lente; (b) un compuesto de enmascaramiento capaz de la fotoisomerización entre un primer isómero y un segundo isómero tras la absorción de energía electromagnética a una primera longitud de onda e intensidad; y (c) un prepolímero capaz de polimerización o reticulación tras la fotoiniciación con energía electromagnética a una segunda longitud de onda e intensidad.

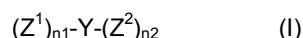
En algunas realizaciones, el material de matriz de lente incluye un polímero seleccionado entre un poliacrilato, un polimetacrilato, una silicona y un polisiloxano.

En algunas realizaciones, el prepolímero incluye un monómero u oligómero reticulable y un resto de reticulación opcional.

En algunas realizaciones, el prepolímero incluye un fotoiniciador y un resto polimerizable.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos de enmascaramiento para su uso en los métodos y composiciones objeto, como se resume anteriormente y se describen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (I):



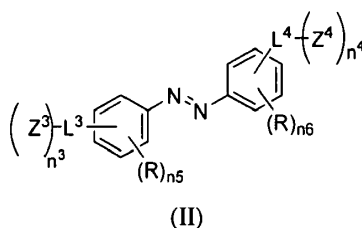
donde Y es un resto fotoisomerizable;

n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

cada Z^1 y Z^2 es independientemente un resto polimerizable o un resto reticulante que está conectado a Y a través de un enlazador opcional.

En algunas realizaciones, en la fórmula (I), n^1 es 2 ó 3, y cada Z^1 se une a Y a través de un enlazador ramificado (por ejemplo, un enlazador que contiene amino o amonio). En algunas realizaciones, en la fórmula (I), n^2 es 2 ó 3, y cada Z^2 se une a Y a través de un enlazador ramificado (por ejemplo, un enlazador que contiene amino o amonio). En algunas realizaciones, en la fórmula (I), cuando n^1 y/o n^2 es 2 ó 3, entonces cada Z^1 y/o Z^2 está independientemente conectado a Y a través de un enlazador lineal que no está ramificado.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (II):



donde:

n^5 y n^6 son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

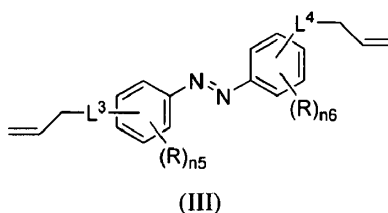
cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tiol, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida; y

$(Z^3)_{n3}-L^3$ y $L^4-(Z^4)_{n4}$ pueden estar independientemente ausentes o presentes, y cuando están presentes;

n^3 y n^4 son cada uno independientemente 1, 2 ó 3;

cada Z^3 y Z^4 es independientemente un resto polimerizable o un resto reticulante; y L^3 y L^4 son enlazantes.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (III):

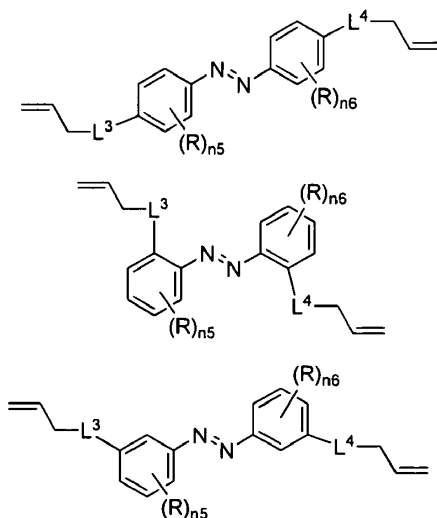


donde L^3 y L^4 son enlazadores;

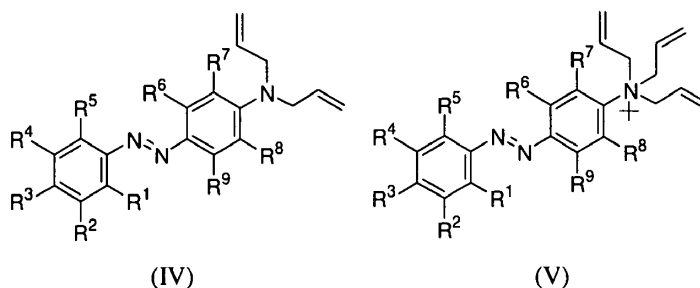
n^5 y n^6 son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4; y

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tior, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe mediante una de las siguientes estructuras:

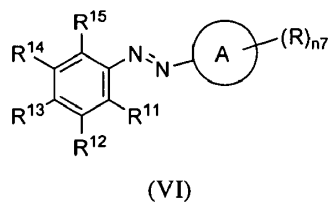


En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (IV) o (V):



donde R^1 - R^9 cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tior, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida. Se puede usar cualquier contraíón conveniente para enmascarar los compuestos descritos por la fórmula (V). Los ejemplos incluyen cloruro, yoduro, y similares.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (VI):



donde A es un anillo heterocíclico;

n^7 es 0 o un número entero de 1 a 5;

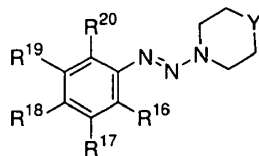
cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, L^5 -(Z^5) $_m$, donde m es 1, 2 ó 3, un hidrocarbilo, (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un

haloalquilo o un perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tior, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida; y

R^{11} - R^{15} cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tior, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida y L^5 - Z^5 ;

donde L^5 es un enlazador y cada Z^5 es independientemente un grupo polimerizable o un grupo de reticulación.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (VII):



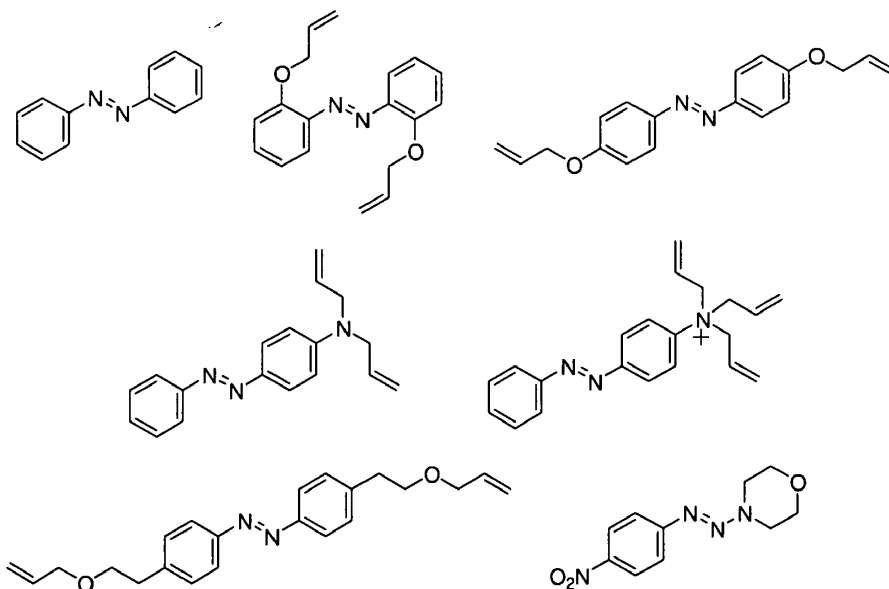
(VII)

donde Y es O o N- R^{21} , donde R^{21} es hidrógeno, un alquilo, un arilo, un acilo, un heterociclo, o L^5 - Z^5 ; y

R^{16} - R^{20} cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tior, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida y L^5 - Z^5 ; y

donde cada L^5 es un enlazador y cada Z^5 es un grupo polimerizable.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe mediante una de las siguientes estructuras:



Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra un esquema general de una composición de prepolímero fotopolimerizable ejemplar que incluye un fotoiniciador (estrella), un compuesto de enmascaramiento (es decir, el cromóforo de bloqueo) y una solución de monómero, que puede resistir el inicio de la polimerización debida a la luz solar. Los paneles primero y segundo muestran la interconversión de algún cromóforo de bloqueo con un cromóforo no bloqueante (círculos y triángulos, respectivamente) en luz solar ambiental. Los paneles segundo y tercero muestran la conversión completa del compuesto enmascarante (es decir, el cromóforo de bloqueo) a una forma no bloqueante por irradiación con luz (por ejemplo, 350 nm). Además, el tercer y cuarto paneles muestran la reticulación de la solución de prepolímero no enmascarada a un material reticulado.

La Figura 2 muestra los espectros UV-vis de soluciones de un compuesto de enmascaramiento ejemplar 5.

La Figura 3 ilustra una imagen de una placa que contiene un compuesto de enmascaramiento ejemplar 5 que se sometió a un patrón circular de luz de 365 nm.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, la descripción no está limitada a los procedimientos específicos, materiales o similares, ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir únicamente realizaciones particulares y no pretende ser limitativa.

Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen a los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye no sólo un solo compuesto sino también una combinación de dos o más compuestos, la referencia a "un sustituyente" incluye un solo sustituyente, así como dos o más sustituyentes y similares.

Al describir y reivindicar la presente invención, se usará cierta terminología de acuerdo con las definiciones que se exponen a continuación. Se apreciará que las definiciones proporcionadas en este documento no pretenden ser mutuamente excluyentes. Por consiguiente, algunos restos químicos pueden incluirse dentro de la definición de más de un término.

Tal como se usan en la presente memoria, las frases "por ejemplo", "tales como" o "incluyendo" pretenden introducir ejemplos que aclaren más el tema más general. Estos ejemplos se proporcionan sólo como una ayuda para comprender la descripción, y no se pretende que sean limitativos de ninguna manera.

Como se usa en este documento, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se utiliza de la misma manera que la expresión "que comprende" que se usa comúnmente. La expresión "seleccionado independientemente de" se utiliza en la presente para indicar que los elementos citados, por ejemplo, los grupos R o similares, pueden ser idénticos o diferentes.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos "pueden", "opcional", "opcionalmente" o la expresión "puede opcionalmente" significan que la circunstancia descrita subsiguientemente puede ocurrir o no, de manera que la descripción incluye casos en los que ocurre la circunstancia o casos en los que no. Por ejemplo, la frase "opcionalmente sustituido" significa que un sustituyente distinto de hidrógeno puede o no estar presente en un átomo dado y, por tanto, la descripción incluye estructuras en las que está presente un sustituyente distinto de hidrógeno y estructuras en las que un sustituyente distinto de hidrógeno no está presente.

El término "alquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado ramificado o no ramificado (es decir, un mono radical) típicamente aunque no necesariamente que contiene de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, octilo, decilo y similares, así como grupos cicloalquilo tales como ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Generalmente, aunque no necesariamente, los grupos alquilo de la presente invención pueden contener de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y tales grupos pueden contener de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" tiene por objeto un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo sustituido" se refiere a alquilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y esto incluye instancias en las que se reemplazan dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono en un sustituyente alquilo, tal como en un grupo carbonilo (es decir, un grupo alquilo sustituido puede incluir un resto -C(=O)-). Las expresiones "alquilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquilo" se refieren a un sustituyente alquilo en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo, como se describe con mayor detalle a continuación. Si no se indica lo contrario, el término "alquilo" y la expresión "alquilo inferior" incluyen alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido y/o que contiene heteroátomo, respectivamente.

El término "alquenilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, tal como etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, isobutenilo, octenilo, decenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, eicosenilo, tetracosenilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquenilo de la presente invención pueden contener de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y, por ejemplo, pueden contener de 2 a 12 átomos de carbono. La expresión "alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a alquenilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y las expresiones "alquenilo que contiene heteroátomo" y heteroalquenilo se refieren a alquenilo en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. Si no se indica de otro modo, el término "alquenilo" y la expresión "alquenilo inferior" incluyen alquenilo y alquenilo inferior lineales, ramificados, cíclicos, no sustituidos, sustituidos y/o que contiene heteroátomos, respectivamente.

El término "alquinilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado de 2 a 24 átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple, tal como etinilo, *n*-propinilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquinilo en la presente memoria pueden contener de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y dichos grupos pueden contener además de 2 a 12 átomos de carbono. La expresión "alquinilo inferior" se refiere a un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. La

expresión "alquinilo sustituido" se refiere a alquinilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y las expresiones "alquinilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquinilo" se refieren a alquinilo en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. Si no se indica lo contrario, el término "alquinilo" y la expresión "alquinilo inferior" incluyen alquinilo lineal, ramificado, no sustituido, sustituido y/o que contiene heteroátomo, y alquinilo inferior, respectivamente.

El término "alcoxi", como se usa en la presente memoria, tiene por objeto un grupo alquilo unido a través de un enlace éter terminal único; es decir, un grupo "alcoxi" se puede representar como -O-alquilo, donde alquilo es como se definió anteriormente. Un grupo "alcoxi inferior" tiene por objeto un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *t*-butiloxi, etc. Los sustituyentes identificados como "alcoxi C₁-C₆" o "alcoxi inferior" en la presente memoria pueden, por ejemplo, contener de 1 a 3 átomos de carbono, y como ejemplo adicional, tales sustituyentes pueden contener 1 ó 2 átomos de carbono (es decir metoxi y etoxi).

El término "arilo", tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sustituyente aromático generalmente, aunque no necesariamente, que contiene de 5 a 30 átomos de carbono y que contiene un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados, directamente unidos, o indirectamente unidos (de manera que los diferentes anillos aromáticos se unen a un grupo común tal como un resto metileno o etileno). Los grupos arilo pueden, por ejemplo, contener de 5 a 20 átomos de carbono y, como ejemplo adicional, los grupos arilo pueden contener de 5 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, los grupos arilo pueden contener un anillo aromático o dos o más anillos aromáticos fusionados o enlazados (es decir, biarilo, arilo sustituido con arilo, etc.). Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, difeniléter, difenilamina, benzofenona y similares. "Arilo sustituido" se refiere a un resto arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y las expresiones "arilo que contiene heteroátomo" y "heteroarilo" se refieren al sustituyente arilo, en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo, como se describirá con mayor detalle a continuación. Si no se indica de otro modo, el término "arilo" incluye sustituyentes aromáticos no sustituidos, sustituidos y/o que contienen heteroátomos.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo y el término "alcarilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, en el que "alquilo" y "arilo" son como se han definido anteriormente. En general, los grupos aralquilo y alcarilo contienen de 6 a 30 átomos de carbono. Los grupos aralquilo y alcarilo pueden contener, por ejemplo, de 6 a 20 átomos de carbono, y como ejemplo adicional, dichos grupos pueden contener de 6 a 12 átomos de carbono.

El término "alquilenilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo di-radical. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos incluyen cadenas hidrocarbonadas saturadas que contienen de 1 a 24 átomos de carbono, que pueden estar sustituidas o no sustituidas, pueden contener uno o más grupos alicíclicos y pueden ser heteroátomos. "Alquilenilo inferior" se refiere a enlaces alquilenilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 2-metilpropileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), hexileno (-(CH₂)₆-) y similares.

De forma similar, los términos "alquenileno", "alquinileno", "arileno", "aralquilenilo" y "alcarileno", tal como se usan en este documento, se refieren a grupos alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y alcarilo di-radical, respectivamente.

El término "amino" se usa en este documento para referirse al grupo -NZ¹Z², en donde Z¹ y Z² son sustituyentes hidrógeno o diferente a hidrógeno, incluyendo los sustituyentes diferentes a hidrógeno, por ejemplo, alquilo, arilo, alquenilo, aralquilo y sus variantes sustituidas y/o que contienen heteroátomo.

Los términos "halo" y "halógeno" se usan en el sentido convencional para referirse a un sustituyente cloro, bromo, flúor o yodo.

La expresión "que contiene heteroátomo" como en un "grupo alquilo que contiene heteroátomo" (también denominado un grupo "heteroalquilo") o un "grupo arilo que contiene heteroátomo" (también denominado un grupo "heteroarilo") se refiere a una molécula, enlace o sustituyente en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por un átomo distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio, típicamente nitrógeno, oxígeno o azufre. De forma similar, el término "heteroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene heteroátomos, el término "heterocíclico" se refiere a un sustituyente cíclico que contiene heteroátomos, los términos "heteroarilo" y "heteroaromático" se refieren respectivamente a sustituyentes "arilo" y "aromáticos" que contienen heteroátomos, y similares. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen alcoxiarilo, alquilo sustituido con alquilsulfanilo, aminoalquilo N-alquilado y similares. Ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, quinolinilo, indolilo, furilo, pirimidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, etc., y ejemplos de grupos alicíclicos que contienen heteroátomo son pirrolidino, morfolino, piperazino, piperidino, tetrahidrofurano, etc.

"Hidrocarbilo" se refiere a radicales hidrocarbilo univalentes que contienen de 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono, incluyendo de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, incluyendo además de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, e incluyendo además aproximadamente de 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo radicales lineales, ramificados, especies saturadas e insaturadas, tales como grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos arilo y similares. "Hidrocarbilo sustituido" se refiere a hidrocarbilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y la

expresión "hidrocarbilo que contiene heteroátomo" se refiere a un hidrocarbilo en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario, el término "hidrocarbilo" debe interpretarse como incluyendo restos hidrocarbilo sustituidos y/o que contienen heteroátomos.

Por "sustituido", como en "hidrocarbilo sustituido", "alquilo sustituido", "arilo sustituido" y similares, como se ha aludido en algunas de las definiciones antes mencionadas, se entiende que en el resto hidrocarbilo, alquilo, arilo u otro, al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono (u otro) se sustituye por uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, sin limitación, grupos funcionales, y los restos hidrocarbilo alquilo C₁-C₂₄ (incluyendo alquilo C₁-C₁₈, incluyendo además alquilo C₁-C₁₂, e incluyendo además alquilo C₁-C₆), alquenilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquenilo C₂-C₁₈, que incluye además alquenilo C₂-C₁₂, e incluyendo adicionalmente alquenilo C₂-C₆), alquinilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquinilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquinilo C₂-C₁₂, e incluyendo además alquinilo C₂-C₆), arilo C₅-C₃₀ (incluyendo arilo C₅-C₂₀, e incluyendo además arilo C₅-C₁₂), y aralquilo C₆-C₃₀ (incluyendo aralquilo C₆-C₂₀, e incluyendo adicionalmente aralquilo C₆-C₁₂). Los restos hidrocarbilo anteriormente mencionados pueden estar además sustituidos con uno o más grupos funcionales o restos hidrocarbilo adicionales tales como los enumerados específicamente.

Por la expresión "grupos funcionales" se entiende grupos químicos tales como halo, hidroxilo, sulfhidrido, alcoxi C₁-C₂₄, alquenilo C₂-C₂₄, alquinilo C₂-C₂₄, arilo C₅-C₂₀, acilo (incluyendo alquilcarbonil C₂-C₂₄ (-CO-alquilo) y arilcarbonil C₆-C₂₀ (-CO-aril)), aciloxi (-O-acilo), alcocarbonil C₂-C₂₄ (-CO-O-alquilo), ariloxicarbonil C₆-C₂₀ (-CO-O-arilo), halocarbonilo (-CO-X donde X es halo), alquilcarbonato C₂-C₂₄ (-O- (CO) -O-alquilo), arilcarbonato C₆-C₂₀ (-O- (CO) -O-arilo), carboxi (-COOH), carboxilato (-COO⁻), carbamoilo (-CO-NH₂), alquilcarbamoilo C₁-C₂₄ monosustituido (-CO-NH(alquilo C₁-C₂₄)), alquilcarbamoilo disustituido (-CO-N(alquilo C₁-C₂₄)₂), arilcarbamoilo monosustituido (-CO-NH-arilo), tiocarbamoilo (-CS-NH₂), carbamido (-NH-CO-NH₂), ciano (-C≡N), isociano (-N≡C⁺), cianato (-O-C≡N), isocianato (-O-N≡C⁺), isotiocianato (-S-C≡N), azido (-N = N⁺=N⁻), formilo (-CO-H), tioformilo (-CS-H), amino (-NH₂), mono- y di-(alquilo C₁-C₂₄)-sustituido, mono- y di-(arilo C₅-C₂₀)-amino sustituido, alquilamido C₂-C₂₄ (-NH-CO-alquilo), arilamido C₅-C₂₀ (-NH-CO-arilo), imino (-CR=NH donde R = hidrógeno, alquilo C₁-C₂₄, arilo C₅-C₂₀, alcarilo C₆-C₂₀, arilalquilo C₆-C₂₀, etc.), alquilimino (-CR=N(alquilo), donde R=hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, etc.), arilimino (-CR=N(arilo), donde R = hidrógeno, alquilo, arilo, Alcarilo, etc.), nitro (-NO₂), nitroso (-NO), sulfo (-SO₂-OH), sulfonato (-SO₂-O⁻), alquilsulfanilo C₁-C₂₄ (-S-alquilo, también denominado "alquiltilio"), arilsulfanilo (-S-arilo, también denominado ariltio), alquilsulfonilo C₁-C₂₄ (-SO₂-alquilo), arilsulfonilo C₅-C₂₀ (-SO₂-arilo), alquilsulfonilo C₁-C₂₄ (-SO₂-alquilo), arilsulfonilo C₅-C₂₀ (-SO₂-arilo), fosfono (-P(O)(OH)₂), fosfonato (-P(O)(O⁻)₂), fosfinato (-P(O)(O⁻)), fosfo (-PO₂), y fosfino (-PH₂), mono- y di-(alquilo C₁-C₂₄) fosfino sustituido, mono- y di-(arilo C₅-C₂₀) fosfino sustituido. Además, los grupos funcionales antes mencionados pueden, si un grupo particular lo permite, estar además sustituidos con uno o más grupos funcionales adicionales o con uno o más restos hidrocarbilo tales como los enumerados específicamente anteriormente.

Por "enlace" o "enlazador" como en "grupo enlazante", "resto enlazante", etc., se quiere significar un resto radical multivalente (por ejemplo, trivalente o bivalente). Un enlazador puede ser ramificado o lineal, saturado o insaturado, y de 1 a aproximadamente 20 átomos de longitud. Ejemplos de tales grupos de enlace incluyen alquilenilo, alquenilenilo, arilenilo, alcarilenilo, aralquilenilo, amino, oxi, y restos de unión que contienen grupos funcionales incluyendo, sin limitación: amido (-NH-CO-), ureileno (-NH-CO-NH-), imida (-CO-NH-CO-), epoxi (-O-), epítio (-S-), epidioxi (-OO-), carbonildioxi (-O-CO-O-), alquildioxi (O-(CH₂)_n-O-), epoxiimino (-O-NH-), epimino (-NH-), carbonilo (-CO-), etc.

Cuando el término "sustituido" aparece antes de una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a cada miembro de ese grupo. Por ejemplo, la frase "alquilo sustituido y arilo" debe interpretarse como "alquilo sustituido y arilo sustituido."

A menos que se especifique lo contrario, la referencia a un átomo se entiende que incluye a los isótopos de ese átomo. Por ejemplo, la referencia a H significa que incluye ¹H, ²H (es decir, D) y ³H (es decir, T), y se hace referencia a C para incluir ¹²C y todos los isótopos de carbono (tales como ¹³C).

Las definiciones de otros términos y conceptos aparecen a lo largo de la descripción detallada a continuación.

Descripción detallada

Tal como se resume más arriba, la presente descripción proporciona métodos para modificar una composición, donde la composición incluye un compuesto enmascarante y un prepolímero. Las presentes composiciones y métodos encuentran uso en lentes intraoculares ajustables y su fabricación, uso y modificación. La invención se refiere a lentes que pueden modificarse después de la fabricación utilizando metodologías de polimerización fotoiniciadas.

Las lentes objeto proporcionan una polimerización a pedido para el ajuste de la lente, después de la inserción quirúrgica de la lente en el ojo de un paciente. El ajuste de la lente puede controlarse para tener en cuenta los cambios en el entorno físico del ojo alrededor de la lente que puede ocurrir durante la cicatrización después de la cirugía ocular. En algunos casos, el ajuste de la lente se realiza mediante polimerización fotoiniciada o reticulación después de que se ha producido la cicatrización.

Para evitar una polimerización o reticulación fotoiniciada indeseada inducida por la luz solar ambiental durante la cicatrización, se incluyen compuestos de enmascaramiento que bloquean dicha fotoiniciación absorbiendo luz. El fotoiniciador y el compuesto de enmascaramiento se seleccionan para que tengan un espectro de absorción superpuesto, de tal manera que el compuesto enmascarante sea capaz de absorber luz solar ambiental suficiente para evitar la activación del fotoiniciador. Mediante la aplicación de las condiciones de activación adecuadas, la fotoisomerización del compuesto de enmascaramiento da como resultado un desplazamiento del máximo de absorción del compuesto de enmascaramiento lejos del del fotoiniciador, de manera que la superposición espectral de absorción del compuesto de enmascaramiento fotoisomerizado y el fotoiniciador se reduce sustancialmente a una longitud de onda adecuada para la activación del fotoiniciador.

La polimerización de las presentes composiciones puede entonces ser activada por fotoiniciación cuando se desee, es decir, después de que se completa la cicatrización postquirúrgica.

En algunas realizaciones, la polimerización fotoiniciada puede desencadenarse sin la necesidad de una luz UV de alta intensidad que podría conducir a efectos secundarios perjudiciales indeseables en el ojo humano. Se puede producir un daño indeseable potencial al ojo cuando el compuesto de enmascaramiento y el fotoiniciador requieren una luz UV de alta intensidad para sobrepasar la densidad óptica del compuesto de enmascaramiento antes de activar el fotoiniciador de polimerización.

Con el fin de ilustrar más algunos aspectos de la presente descripción, se proporcionan los siguientes ejemplos específicos. Antes de que se describan ciertas realizaciones con mayor detalle, debe entenderse que esta descripción no se limita a ciertas realizaciones descritas, ya que, por supuesto, pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en la presente memoria es con el propósito de describir únicamente realizaciones particulares y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la descripción estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

También se describe específicamente que cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende cada valor intermedio al décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de ese intervalo. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor declarado o valor intermedio en un intervalo establecido y cualquier otro valor declarado o intermedio en ese intervalo indicado está comprendido dentro de la descripción. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse o excluirse independientemente en el intervalo, y cada intervalo en el que cualquiera, ninguno o ambos límites están incluidos en los intervalos más pequeños también está incluido dentro de la descripción, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de los límites incluidos también se incluyen en la descripción.

Composiciones

En algunas realizaciones, las composiciones de interés contienen al menos tres componentes: un material de matriz, un compuesto de enmascaramiento y un prepolímero. En algunas realizaciones, el prepolímero incluye un fotoiniciador y un resto polimerizable. En algunas realizaciones, el prepolímero incluye un resto de reticulación (por ejemplo, un foto-reticulante). En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento está unido a un resto polimerizable o un resto de reticulación. En algunas realizaciones, las presentes composiciones encuentran uso en una lente intraocular. Pueden incluirse ingredientes adicionales convenientes en las composiciones objeto, tales como materiales estructurales, excipientes, cargas, polímeros de matriz, colorantes, compuestos antirreflectantes, agentes potenciadores de la biocompatibilidad, agentes antibacterianos y similares.

Compuestos de enmascaramiento

Las composiciones de interés incluyen un compuesto de enmascaramiento (también denominado en la presente memoria como un "agente de enmascaramiento" o "componente de enmascaramiento"). El compuesto de enmascaramiento es una molécula que tiene un espectro de absorción que se superpone al de un componente de prepolímero, de manera que el compuesto de enmascaramiento es capaz de bloquear la absorción de ciertas longitudes de onda de luz por componente de prepolímero (por ejemplo, longitudes de onda en o cerca del máximo de absorción del prepolímero, tal como un fotoiniciador), hasta la aplicación de una condición de activación al compuesto de enmascaramiento. Como se usan en este documento, los términos "bloqueo" y "enmascaramiento" se usan indistintamente. Las longitudes de onda bloqueadas de la luz pueden ser longitudes de onda que inducen la polimerización o reticulación en el prepolímero (por ejemplo, inducen la formación de un radical que inicia la polimerización). El compuesto de enmascaramiento es una molécula que tras la aplicación de una condición de activación adecuada (por ejemplo, irradiación a una longitud de onda particular de luz, una primera longitud de onda) experimenta un cambio en sus espectros de absorción, por ejemplo, un cambio en su máximo de absorción. Como se ha descrito anteriormente, el compuesto de enmascaramiento puede denominarse "conmutable" porque su máximo de absorción puede ser desplazado tras la aplicación de una condición de activación.

En algunas realizaciones, los compuestos de enmascaramiento en cuestión muestran máximos de absorción conmutables (por ejemplo, tras la fotoisomerización) de tal manera que un fotoiniciador (descrito con más detalle a continuación) pueda ser enmascarado o expuesto a la irradiación a petición.

En algunas realizaciones, el compuesto enmascarante bloquea o impide la polimerización o reticulación del prepolímero a la luz del sol ambiente durante un período de 12 horas o más, tal como 1 día o más, 2 días o más, 3 días o más, 4 días o más, 5 días o más, 6 días o más, 7 días o más, 14 días o más, o incluso más.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento es una molécula fotoisomerizable y la aplicación de luz de una longitud de onda adecuada a la molécula provoca la isomerización de un primer isómero a un segundo isómero con un cambio concomitante en el máximo de absorción. En algunas realizaciones, la aplicación de luz a un compuesto de enmascaramiento para causar la fotoisomerización se denomina "condición de activación", como "activación" o como "conmutación" del compuesto de enmascaramiento. Tal como se usa en la presente memoria, los términos "fotoisomerizable" y "fotoisomerización" se refieren a un cambio estructural que convierte un primer isómero de un compuesto en un segundo isómero, y que es causado por la fotoexcitación de la molécula. La fotoisomerización puede ser reversible o irreversible. En algunas realizaciones, la relajación térmica devuelve el compuesto a su estado original, de tal manera que el proceso de fotoisomerización puede repetirse, por ejemplo, varias veces.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento fotoisomerizable tiene dos formas isoméricas (es decir, un primer isómero y un segundo isómero) que tienen espectros de absorción significativamente diferentes. Por espectros de absorción significativamente diferentes se entiende que la diferencia en los máximos de absorción entre el primer y segundo isómeros es de aproximadamente 10 nm o más, 20 nm o más, 30 nm o más, 40 nm o más, 50 nm o más, 60 nm o más, 70 nm o más, 80 nm o más, 90 nm o más, 100 nm o más, 125 nm o más, 150 nm o más, 175 nm o más, o incluso aproximadamente 200 nm o más. En algunas realizaciones, el primer isómero tiene un máximo de absorción que no se superpone al espectro de absorción (es decir, la región de absorción significativa en las longitudes de onda IR, visible y UV) del segundo isómero. En algunas realizaciones, el segundo isómero tiene un máximo de absorción que no se superpone al espectro de absorción del primer isómero. En algunas realizaciones, el máximo de absorción del segundo isómero está a una longitud de onda donde hay sustancialmente menos absorbancia (por ejemplo, un 20% menos, un 30% menos, un 40% menos, un 50% menos, un 60% menos o un 70% menos, o 75% menos, o mayor que 75% menos) por el primer isómero.

En algunas realizaciones, la fotoisomerización convierte el compuesto enmascarante de un primer isómero a un segundo isómero, donde el segundo isómero absorbe menos luz en comparación con el primer isómero a una longitud de onda que activa un componente de prepolímero de la composición objeto.

En algunas realizaciones, en términos cualitativos, la absorción del primer isómero del compuesto de enmascaramiento a la longitud de onda que hace que el fotoiniciador o fotorreticulador inicie la polimerización o reticulación es suficientemente grande para que la presencia del primer isómero en solución evite la fotoiniciación o reticulación fotoinducida. En contraste, el segundo isómero absorbe sustancialmente menos a esa longitud de onda, y la fotoiniciación o fotorreticulación se hace posible cuando una cantidad suficiente del primer isómero se convierte en el segundo isómero. Una cantidad suficiente de dicha conversión del isómero dependerá de las características de la solución (por ejemplo, concentraciones de los diversos componentes), pero será evidente por el inicio de la polimerización o la reticulación del prepolímero (véase más adelante para más detalles).

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se isomeriza del primer al segundo isómero únicamente mediante la aplicación de radiación electromagnética -no se requiere energía térmica para causar la isomerización.

En algunas realizaciones, como se describe con más detalle en este documento, después de la fotoisomerización, el compuesto de enmascaramiento se vuelve a isomerizar de nuevo al primer isómero durante un período de tiempo. La re-isomerización puede ocurrir mediante relajación térmica (es decir, la velocidad es una función de la temperatura de reacción) y/o puede acelerarse mediante la aplicación de un estímulo (por ejemplo, radiación electromagnética). Después de volver a isomerizar de nuevo al primer isómero, el compuesto de enmascaramiento puede volver a isomerizarse del primer isómero al segundo isómero.

Se apreciará que la fotoisomerización es una reacción, y como tal tiene una velocidad de reacción asociada. Tal velocidad de reacción puede, en algunas realizaciones, ser acelerada por la aplicación de un estímulo adicional (por ejemplo, una fuente de radiación electromagnética más intensa, o una pluralidad de tales fuentes). La aplicación de luz a la segunda longitud de onda para iniciar la reacción del prepolímero (véase la discusión más adelante) puede realizarse, en algunas realizaciones, después de la isomerización completa del compuesto de enmascaramiento (es decir, sustancialmente 100% de reacción). En otras realizaciones, la aplicación de luz en la segunda longitud de onda puede llevarse a cabo a menos del 100% de isomerización del compuesto de enmascaramiento -por ejemplo, cuando la concentración del compuesto de enmascaramiento presente como el primer isómero ha caído por debajo del nivel necesario para inhibir el inicio de la reacción del prepolímero.

En algunas realizaciones, la fotoisomerización se realiza en un fotorreactor. En algunas realizaciones, la fotoisomerización se realiza usando una fuente de luz monocromática.

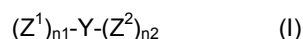
En algunas realizaciones, la fotoisomerización del compuesto enmascarante se produce mediante una isomerización cis-trans, una reacción de ciclación o una reacción de apertura del anillo. Compuestos fotoisomerizables

convenientes que se pueden usar como los compuestos de enmascaramiento objeto incluyen compuestos que son capaces de bloquear la absorción de un componente prepolímero adecuado (por ejemplo, un fotoiniciador) y que experimentan un cambio significativo en los máximos de absorción tras la aplicación de una condición de activación adecuada. En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento experimenta una fotoisomerización por ciclación o apertura del anillo tras la absorción de energía electromagnética a la primera longitud de onda (por ejemplo, una condición de activación). En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento incluye un resto fotoisomerizable que es un estilbeno (por ejemplo, un azastilbeno), un resto azobenceno, un azoarileno, un fulguro, un espiropirano, un naftopirano, una quinona, una espiro-oxazina, una nitrona, un triaril metano (por ejemplo, un trifenilmetano), un tioindigo, un diarileteno, un ditienileteno o un alqueno saturado. En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento incluye un resto alqueno (C=C) o un resto azo (-N=N-) que se somete a fotoisomerización a través de una transición cis-trans. En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento incluye un diarileteno que se somete a fotoisomerización a través de una reacción de ciclación electrocíclica. En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento incluye un espiropirano que se somete a fotoisomerización a través de una transición de apertura de anillo.

En algunas realizaciones, el resto fotoisomerizable se selecciona de un azoarileno, un diarileteno y un ditienileteno.

En algunas realizaciones, la fotoisomerización del compuesto de enmascaramiento da como resultado un segundo isómero que es térmicamente inestable, por ejemplo, el segundo isómero volverá al primer isómero cuando se elimine la fuente de luz. En tales casos, la fotoisomerización es reversible.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento incluye un resto fotoisomerizable unido a uno o más restos polimerizables. En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la fórmula:



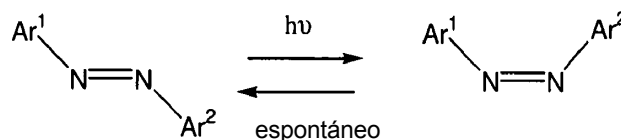
donde Y es un resto fotoisomerizable (por ejemplo, como se ha descrito anteriormente);

n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

cada Z^1 y Z^2 es independientemente un resto polimerizable o un resto reticulante que está conectado a Y a través de un enlazador opcional.

En algunas realizaciones, en la fórmula (I), n^1 y n^2 son cada uno 1 y Z^1 y Z^2 están cada uno independientemente conectados a Y a través de un enlazador de 1 a 20 átomos de longitud (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de longitud). En algunas realizaciones, en la fórmula (I), Y es un azoarileno, un diarileteno, o un ditienileteno. En algunas realizaciones, en la fórmula (I), cada Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre un vinilo, un vinilideno, un dieno, una olefina, un alilo, un acrilato, una acrilamida y un ácido acrílico.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento tiene la estructura $Ar^1-N=N-Ar^2$ o $Ar^1C=C-Ar^2$, donde Ar^1 y Ar^2 se seleccionan independientemente de anillos aromáticos de 6 miembros que pueden estar sustituidos o no sustituidos y pueden incluir uno o más heteroátomos. En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento incluye un resto de azobenceno, (por ejemplo, donde Ar^1 y Ar^2 son fenilo). En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento es capaz de fotoisomerización desde un isómero trans a un isómero cis, por ejemplo, como se ejemplifica para el siguiente compuesto $Ar^1N=N-Ar^2$ a continuación. En algunas realizaciones, el isómero cis del compuesto de enmascaramiento se isomeriza espontáneamente de vuelta al isómero trans.



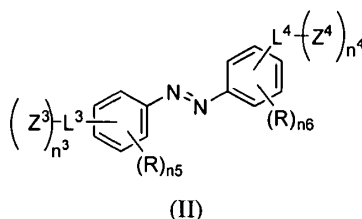
En algunas realizaciones, el resto azobenceno es un cromóforo fotoisomerizable que tiene un máximo de absorción próximo al de un fotoiniciador (tal como cualquiera de los fotoiniciadores usados y descritos en este documento). En algunas realizaciones, el resto azobenceno tiene un máximo de absorción de aproximadamente 50 nm o menos (por ejemplo, aproximadamente 40 nm o menos, aproximadamente 30 nm o menos, aproximadamente 20 nm o menos, o aproximadamente 10 nm o menos) desde el máximo de absorción del fotoiniciador. En algunas realizaciones, el resto termodinámicamente más estable de trans-azobenceno (t-AB) tiende a absorber a longitudes de onda más bajas que el isómero cis-azobenceno (c-AB) correspondiente. Tras la irradiación, la fotoisomerización puede ser fácil y cuantitativa. En algunas realizaciones, la relajación térmica del resto c-AB al isómero t-AB se produce en unas horas (por ejemplo, en menos de 12 horas o menos, tal como 6, 5, 4, 3, 2 o en menos de 1 hora o menos) a temperatura ambiente. La irradiación del resto t-AB cerca de su máximo de absorción provoca la isomerización del isómero cis y un cambio en el espectro de absorción (por ejemplo, un cambio en los máximos de absorción).

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento incluye además un resto polimerizable, es decir, un grupo funcional capaz de polimerización en una composición de prepolímero tras la aplicación de un estímulo

adecuado (por ejemplo, la activación de un fotoiniciador). El resto polimerizable puede incluir un grupo funcional tal como un grupo alqueno, un vinilo, un vinilideno, un dieno, una olefina, un alilo, un acrilato o un grupo funcional (met)acrílico. En algunas realizaciones, el resto polimerizable es un grupo alilo o un grupo vinilo.

- 5 En algunas realizaciones, en las que el compuesto de enmascaramiento comprende un resto polimerizable, el compuesto de enmascaramiento puede incorporarse químicamente en otro componente de las composiciones de interés. Por ejemplo, el compuesto de enmascaramiento puede incorporarse en el esqueleto de un polímero que está presente como un material de matriz (véase más adelante). También, por ejemplo, el compuesto de enmascaramiento se puede incorporar en el esqueleto o como un grupo lateral del prepolímero (véase más adelante). De esta manera, los compuestos de enmascaramiento de moléculas pequeñas pueden incorporarse
- 10 químicamente en componentes poliméricos de las composiciones de interés. En algunas realizaciones y para algunas aplicaciones, la incorporación de compuestos de enmascaramiento de esta manera hace menos probable que el componente enmascarante se difunda fuera de las composiciones de interés.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (II):



15 donde:

n^3 y n^4 son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3;

cada Z^3 y Z^4 es independientemente un resto polimerizable o un resto reticulante;

L^3 y L^4 son enlazadores;

- 20 n^5 y n^6 son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que cuando $(Z^3)_{n^3}-L^3$ esté presente n^5 no será 5, y cuando $-L^4-(Z^4)_{n^4}$ esté presente n^6 no será 5; y

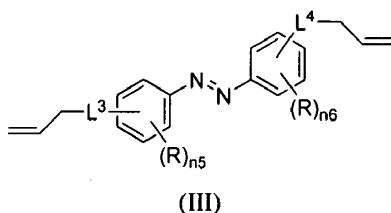
cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tiol, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida.

- 25 En algunas realizaciones, en la fórmula (II), cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente entre un vinilo, un vinilideno, un dieno, una olefina, un alilo, un acrilato, una acrilamida y un ácido acrílico.

- En algunas realizaciones, en la fórmula (II), L^3 y L^4 son cada uno independientemente un enlazador de 1 a 20 átomos de longitud, tal como de 1 a 6 átomos de longitud. En algunas realizaciones, en la fórmula (II), el enlazador L^3 y/o L^4 , cuando está presente, puede incluir un grupo amino que se conecta a un resto polimerizable o un resto reticulante. En algunas realizaciones, un enlazador está presente e incluye un grupo amino ramificado (por ejemplo, un grupo amino trivalente o amonio tetravalente) para conectar dos o tres restos polimerizables y/o restos de reticulación al azobenceno. En algunas realizaciones, en la fórmula (II), L^3 y/o L^4 es un grupo amino ramificado ($-N=$). En algunas realizaciones, en la fórmula (II), L^3 y/o L^4 es un grupo ramificado de amonio ($-N(+)≡$). En algunas realizaciones, en la fórmula (II), L^3 incluye un grupo ramificado de amino o amonio, n^3 es 2 ó 3 y Z^3 es un alilo o un vinilo.
- 35

- En algunas realizaciones, en la fórmula (II), L^3 y L^4 , cuando están presentes, se pueden unir al anillo de azobenceno en cualquier posición conveniente. Por ejemplo, L^3 puede estar unido al primer anillo de fenilo en la posición 2, 3 ó 4 con respecto al sustituyente azo. Por ejemplo, L^4 puede estar unido al segundo anillo de fenilo en la posición 2', 3' o 4' con respecto al sustituyente azo. Se prevén todas las combinaciones de posicionamientos de L^3 y/o L^4 alrededor del primer y segundo anillos de fenilo, respectivamente. Por ejemplo, L^3 y L^4 pueden estar unidos en las posiciones 2 y 2', respectivamente. Por ejemplo, L^3 y L^4 pueden estar unidas en las posiciones 3 y 3', respectivamente. Por ejemplo, L^3 y L^4 pueden estar unidos en las posiciones 4 y 4' (es decir, para), respectivamente. Alternativamente, L^3 puede estar unido en la 4-posición del primer anillo de fenilo, y L^4 puede estar unido en la posición 2' del segundo anillo de fenilo. Las disposiciones ejemplares de L^3 y L^4 se muestran en los compuestos descritos a continuación.
- 40

- 45 En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de Fórmula (III):



donde L^3 y L^4 son enlazadores;

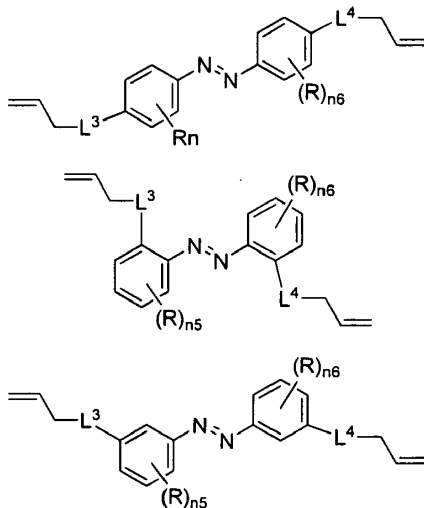
n^5 y n^6 son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4; y

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tiol, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento es como se describe por la estructura de Fórmula (III) excepto que uno o ambos de los grupos alilo terminales pueden ser reemplazados independientemente con cualquier resto o grupo de reticulación polimerizable conveniente, como se describe en este documento.

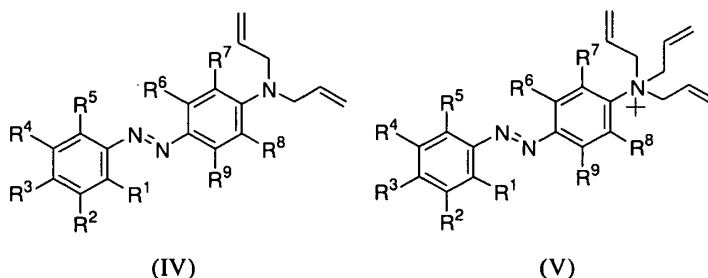
En algunas realizaciones, en la Fórmula (III), uno o ambos L^3 y L^4 están conectados al azobenceno a través de un sustituyente que retira electrones, tal como un carbonilo, un éster, un amido, un sulfonilo o una sulfonamida. En algunas realizaciones, en la Fórmula (III), L^3 y L^4 son independientemente $-(CH_2)_{m1}-Z^4-(CH_2)_{m2}$ donde m^1 y m^2 son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 a 6, y Z^4 se selecciona entre un carbonilo ($-C(=O)-$), un éster ($-C(=O)O-$), un amido (por ejemplo, $-C(=O)NH-$), un carbamato $OC(=O)NH-$, un sulfonilo ($-SO_2-$), una sulfonamida (por ejemplo, $-SO_2NH-$), un éter ($-O-$), un tioéter ($-S-$) o un grupo urea (por ejemplo, $-NHC(=NH)NH-$). En algunas realizaciones, m^1 es 2 y m^2 es 0. En algunas realizaciones, Z^4 es $-O-$.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe mediante una de las siguientes estructuras:



Donde L^3 , L^4 , $(R)_{n5}$ y $(R)_{n6}$ se definen anteriormente para la Fórmula (III). En ciertas realizaciones, L^3 y L^4 se seleccionan independientemente entre $-O-$ y $-O(CH_2)_m-$ donde m es un número entero de 1 a 6, (por ejemplo, m es 2). En algunas realizaciones, cada R es hidrógeno.

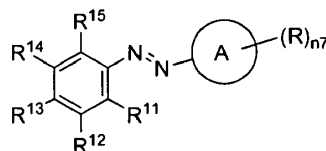
En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de Fórmula (IV) o (V):



donde R^1 - R^8 cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tiol, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida.

- 5 En algunas realizaciones, en la fórmula (IV) o (V), uno o más de R^1 - R^8 es $-L^5-O-CH_2CH=CH_2$, donde L^5 es un grupo enlazador opcional. En algunas realizaciones, en la Fórmula (IV) o (V), cada L^5 es una cadena alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo, un grupo alquilo C_2). En algunas realizaciones, en la Fórmula (IV) o (V), cada L^5 está ausente. En algunas realizaciones, en la Fórmula (IV) o (V), R^1 - R^8 son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de Fórmula (VI):



(VI)

donde A es un anillo heterocíclico;

n^7 es 0 o un número entero de 1 a 5;

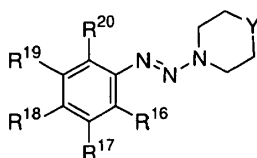
cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-L^5-(Z^5)_m$ donde m es 1, 2 ó 3, un hidrocarbilo (p. ej., un grupo alquilo, alqueno, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o un perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tiol, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida; y

R^{11} - R^{15} cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tiol, un tioéter, un sulfonilo y un sulfonamida hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tiol, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida y $-L^5-Z^5$;

donde L^5 es un enlazador y cada Z^5 es independientemente un grupo polimerizable o un grupo de reticulación.

En algunas realizaciones, en la fórmula (VI), A es un heterociclo unido a N, tal como, pero sin limitarse a, morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, homopiperazina, azepano o pirrolidino.

En algunas realizaciones, en la fórmula (VI), A es un heterociclo unido a N (por ejemplo, un N-morfolino o un N-piperidinilo). En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (VII):



(VII)

donde Y es O o N- R^{21} , donde R^{21} es hidrógeno, un alquilo, un arilo, un acilo, un heterociclo, o $-L^3-Z^3$;

R^{16} - R^{20} cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, arilo, etc.), un heterociclo, un halógeno, un haloalquilo o perhaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), un amino, hidroxilo, un éter, nitro, ciano, carboxi, un acilo, un amido, un éster, un tiol, un tioéter, un sulfonilo y una sulfonamida y $-L^5-Z^5$; y

donde L^5 es un enlazador y Z^5 es un grupo polimerizable o un grupo reticulante.

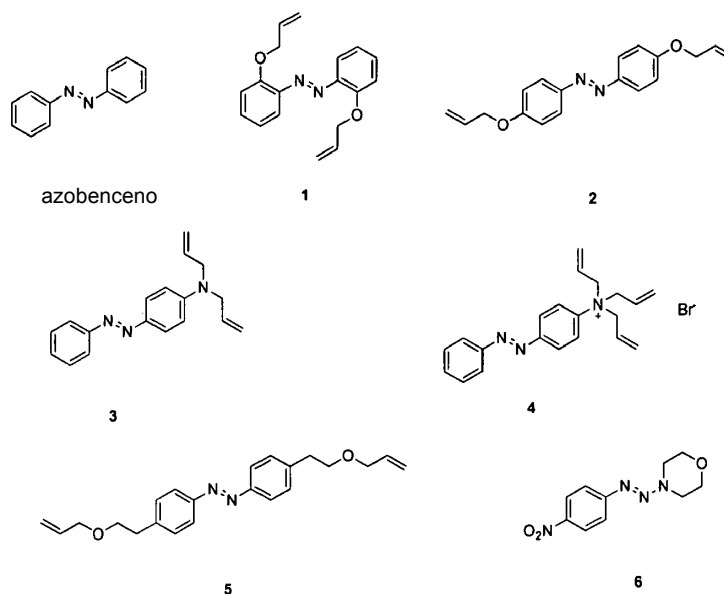
En algunas realizaciones, en la fórmula (VII), cada L^5 es independientemente una cadena alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo, un grupo alquilo C_2).

En algunas realizaciones, en la fórmula (VII), al menos uno (por ejemplo, dos) de R^{16} - R^{20} y R^{21} incluye un resto polimerizable (por ejemplo, un grupo alilo) o un resto de reticulación. En algunas realizaciones, en la Fórmula (VII), al menos uno de R^{16} - R^{20} y R^{21} incluye un grupo alilo o un grupo vinilo. En algunas realizaciones, en la fórmula (VII), R^{18} es $-(CH_2)_{m^1}-L^6-(CH_2)_{m^2}-Z^6$ donde m^1 y m^2 son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 a 6, y L^6 se selecciona entre un carbonilo ($-C(=O)-$), un éster ($-C(=O)O-$), un amido (por ejemplo, $-C(=O)NH-$), un carbamato $OC(=O)NH-$, un sulfonilo ($-SO_2-$), una sulfonamida (por ejemplo, $-SO_2NH-$), un éter ($-O-$), un tioéter ($-S-$) o un grupo urea (por ejemplo, $-NHC(=NH)NH-$). En algunas realizaciones, m^1 es 2 y m^2 es 0. En algunas realizaciones, L^6 es $-O-$.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^{16} - R^{20} y R^{21} (por ejemplo, R^{18} , R^{19} o R^{20}) es $-L^7-O-CH_2CH=CH_2$, donde L^7 es un grupo enlazador opcional. En algunas realizaciones, en la fórmula (VII), cada L^7 es independientemente una cadena alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo, un grupo alquilo C_2).

En algunas realizaciones, en la fórmula (VII), Y es O. En algunas realizaciones, en la fórmula (VII), uno o más de R^{16} - R^{20} es nitro. En algunas realizaciones, en la Fórmula (V), R^{18} es nitro, y R^{16} , R^{17} , R^{19} y R^{20} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de enmascaramiento se selecciona de una de las siguientes estructuras:



Prepolímero

Las composiciones de interés pueden incluir un prepolímero. El prepolímero es un material capaz de experimentar una reacción (por ejemplo, polimerización, reticulación, etc.) y capaz de modificar una o más propiedades de la composición mediante dicha reacción. En algunas realizaciones, el prepolímero es un componente único, mientras que en otras realizaciones, el prepolímero es una composición que comprende dos o más componentes. Al menos uno de los componentes del prepolímero (o el componente único, cuando el prepolímero consiste únicamente en un componente) es un material que puede experimentar una reacción tal como una reacción de polimerización o reticulación. Dicho componente puede ser una molécula pequeña tal como un monómero u oligómero, o puede ser un polímero.

En algunas realizaciones en las que el prepolímero es un componente único, el prepolímero es capaz de absorber luz que inicia automáticamente la reacción de modificación (por ejemplo, polimerización, reticulación, etc.) en el componente único. En algunas realizaciones en las que el prepolímero es una composición de múltiples componentes, el prepolímero incluye un componente de prepolímero que es capaz de absorber luz para inducir la reacción modificadora (por ejemplo, polimerización, reticulación, etc.) en el prepolímero. En algunas de tales realizaciones, el componente de prepolímero es un fotoiniciador. En algunas de tales realizaciones, el componente de prepolímero es un resto de reticulación.

En algunas realizaciones, el prepolímero incluye un fotoiniciador y un resto polimerizable y la reacción modificadora es una reacción de polimerización. En algunas realizaciones, la reacción de polimerización es una polimerización por radicales. En algunas realizaciones, el prepolímero incluye un resto de reticulación (por ejemplo, un fotorreticulador) y un monómero u oligómero reticulable y la reacción modificadora es una reacción de reticulación.

En algunas realizaciones, el máximo de absorción desplazada del compuesto de enmascaramiento (es decir, el máximo del segundo isómero) ya no se superpone significativamente con el espectro de absorción de un fotoiniciador presente en la composición objeto. Debido a la reducida absorbancia del compuesto de

enmascaramiento, la polimerización del prepolímero de la composición objeto se hace posible tras la irradiación con luz de una longitud de onda e intensidad adecuadas. Tal aplicación de luz para causar la polimerización se denomina en la presente memoria como una condición de polimerización o reticulación o una etapa de polimerización o reticulación.

- 5 En algunas realizaciones, la energía electromagnética de la condición de polimerización induce la polimerización del prepolímero indirectamente a través de la activación de un fotoiniciador (por ejemplo, mediante la absorción de luz de una longitud de onda e intensidad adecuadas). En algunas realizaciones, la energía electromagnética de la condición de polimerización induce la polimerización (por ejemplo, mediante la absorción de luz de una longitud de onda e intensidad adecuadas) por iniciación directa del prepolímero. Por iniciación directa se entiende que la
- 10 condición de polimerización induce la polimerización de un resto polimerizable directamente en lugar de por contacto con un fotoiniciador.

En algunas realizaciones, la polimerización no se induce térmicamente, por ejemplo, mediante la activación de un iniciador térmico.

- 15 En algunas realizaciones, las condiciones de polimerización adecuadas incluyen longitudes de onda de luz de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 800 nm, tales como, entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 650 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 500 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 400 nm, entre aproximadamente 340 y aproximadamente 370 nm (por ejemplo, aproximadamente 365 nm), o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 350 nm. En algunas realizaciones, las condiciones de activación y polimerización son las mismas. En algunas realizaciones, en los
- 20 métodos objeto, las etapas de activación y polimerización se realizan concurrentemente, por ejemplo, sustancialmente al mismo tiempo. En algunas realizaciones, las condiciones de activación y polimerización incluyen la aplicación de energía electromagnética a partir de la misma fuente de luz. En algunas realizaciones, las condiciones de activación y polimerización incluyen la aplicación de energía electromagnética a partir de diferentes fuentes de luz. En algunas realizaciones, la energía electromagnética de la luz se genera opcionalmente a partir de
- 25 una fuente monocromática, tal como un láser. En otras realizaciones, la luz es generada por una fuente policromática (por ejemplo, luz solar ambiental).

En algunas realizaciones, el fotoiniciador es un fotoiniciador tipo benzoína (por ejemplo, 2,2-dimetoxi-1,2-difeniletano-1-ona). En algunas realizaciones, el fotoiniciador es un peróxido de arilo (por ejemplo, peróxido de benzoilo).

- 30 Los fotoiniciadores ejemplares incluyen, pero sin limitación, 2,2-dimetoxi-1,2-difeniletano-1-ona, peróxido de benzoilo, benzoína, bencilo, hidroxiacetofenona, dimetilbencilo, peróxido de di-terc-butilo, AIBN y análogos de los mismos, etc.

En algunas realizaciones, el resto polimerizable incluye uno o más dobles enlaces olefínicos. Pueden ser de masa molecular baja (monomérica) o alta (oligomérica). En algunas realizaciones, el resto polimerizable incluye un vinilo, un vinilideno, un dieno, una olefina, un alilo, un acrilato, una acrilamida o un ácido acrílico. En algunas realizaciones,

35 el prepolímero incluye un monómero polimerizable, es decir, un monómero que contiene al menos un resto polimerizable.

- Ejemplos de monómeros polimerizables que contienen un doble enlace incluyen alquilo, arilo, hidroxialquilo, cicloalquilo (opcionalmente incluyendo un O) o aminoacrilatos, o alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo (opcionalmente incluyendo un O) o amino metacrilatos, por ejemplo acrilato de metilo, etilo, 2-etilhexilo, fenilo o 2-hidroxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, acrilato de isobornilo, metacrilato de metilo, metacrilato de ciclohexilo o metacrilato de etilo, acrilatos de hidroxialquilo tales como acrilato de 2-hidroxietilo, acrilatos de éteralquilo tales como acrilato de 2-metoxietilo, ariloxi-poli(alquilenglicol)acrilatos, tales como metoxipoli(etilenglicol)acrilatos, etoxipoli(etilenglicol)acrilatos, polietilenglicolacrilato, metoxipoli(propilenglicol)acrilatos, metoxipoli(etilenglicol)-poli(propilenglicol)acrilatos o sus mezclas, aminoalquilacrilatos, tales como acrilato de 2-(dimetilamino)etilo (DMAEA), acrilatos de fluoro, acrilatos de sililo, acrilatos de fósforo tales como acrilatos de fosfato de alquilenglicol, monómeros metacrílicos tales como ácido metacrílico o sus sales, metacrilato de alquilo, cicloalquilo, alquenilo o arilo, tales como metacrilato de metilo (MMA), metacrilato de laurilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de alilo, metacrilato de fenilo o metacrilato de naftilo, metacrilatos de hidroxialquilo, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo o metacrilato de 2-hidroxipropilo, metacrilatos de éteralquilo tales como metacrilato de 2-etoxietilo, metacrilatos de alcoxi o ariloxi-poli(alquilenglicol), tales como metacrilatos de metoxipoli(etilenglicol), metacrilatos de etoxipoli(etilenglicol), metacrilatos de metoxipoli(propilenglicol), metacrilatos de metoxipoli(etilenglicol)poli(propilenglicol) o sus mezclas, metacrilatos de aminoalquilo, tales como metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (DMAEMA), metacrilatos de fluoro, tales como metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, metacrilatos de sililo, tales como 3-metacrilolpropiltrimetilsilano y metacrilatos de fósforo tales como metacrilatos de fosfato de alquilenglicol, metacrilato de hidroxietilimidazolidona, metacrilato de hidroxietilimidazolidinona o metacrilato de 2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etilo.
- 40
- 45
- 50
- 55

También pueden usarse acrilatos de silicona. Otros restos polimerizables ejemplares incluyen acrilonitrilo, acrilamida, metacrilamida, (met)acrilamidas N-sustituidas, ésteres vinílicos tales como acetato de vinilo, éteres vinílicos, tales como isobutylviniléter, estireno, alquil- y haloestirenos, N-vinilpirrolidona, cloruro de vinilo o cloruro de

vinilideno. Otros ejemplos de restos polimerizables incluyen: monómeros vinilaromáticos, tales como estireno o estirenos sustituidos (por ejemplo, alfa-metilestireno), acrilonitrilo, acrilamida o acrilamidas sustituidas, 4-acrilolmorfolina, N-metilolacrilamida, metacrilamida o metacrilamidas sustituidas, triacrilato de trimetilolpropano (TPT), cloruro de acrilol, N-metilolmetacrilamida, cloruro de metacrilamidopropiltrimetilamonio (MAPTAC), ácido itacónico, ácido maleico o sus sales, anhídrido maleico, maleatos o hemimaleatos de alquilo o alcoxi o ariloxi-poli(alquilenglicol), alcoholes de vinilo, vinilpiridina, vinilpirrolidinona, (alcoxi) poli(alquilenglicol)vinil éter o divinil éter, tales como metoxi poli(etilenglicol)vinil éter, poli(etilenglicol)divinil éter, monómeros de olefina, entre los cuales se pueden citar el etileno, el buteno, el hexeno y el 1-octeno y también monómeros de fluoro-olefina, y monómeros de vinilideno, entre los que se puede citar el fluoruro de vinilideno, utilizándose estos monómeros solos o como una mezcla de al menos dos de los mencionados monómeros.

Ejemplos de monómeros polimerizables que contienen dos o más dobles enlaces son los diacrilatos de etilenglicol, propilenglicol, neopentilglicol, hexametilenglicol o bisfenol A, y 4,4'-bis(2-acriloxi-oxietoxi)difenilpropano, triacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de tetraacrilato de pentaeritritol, acrilato de vinilo, divinilbenceno, succinato de divinilo, ftalato de dialilo, fosfato de trialilo, isocianurato de trialilo o isocianurato de tris(2-acrilolietilo).

Ejemplos de compuestos poliinsaturados de masa molecular relativamente alta (oligómeros polimerizables) son resinas epoxi acriladas, poliésteres que contienen grupos acrilato, vinil éter o epoxi, y también poliuretanos y poliéteres. Otros ejemplos de oligómeros insaturados polimerizables son resinas de poliéster insaturado, que se preparan usualmente a partir de ácido maleico, ácido ftálico y uno o más dioles y tienen pesos moleculares de aproximadamente 500 a 3000. Además, se pueden usar monómeros y oligómeros de éter vinílico, y también oligómeros terminados en maleato con cadenas principales de poliéster, poliuretano, poliéter, éter polivinílico y epoxi. En algunas realizaciones, también son adecuados copolímeros de éter vinílico y monómeros funcionalizados con ácido maleico.

Los ejemplos son ésteres de ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados y polioles o poliepóxidos, y polímeros que tienen grupos etilénicamente insaturados en la cadena o en grupos laterales, por ejemplo poliésteres insaturados, poliamidas y poliuretanos y copolímeros de los mismos, polímeros y copolímeros que contienen grupos (met)acrílicos en las cadenas laterales, y también mezclas de uno o más de tales polímeros.

Ejemplos de ácidos carboxílicos insaturados son ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotonico, ácido itacónico, ácido cinámico y ácidos grasos insaturados tales como ácido linolénico o ácido oleico. Se prefieren los ácidos acrílico y metacrílico.

En algunas realizaciones, los polioles son polioles aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos. Ejemplos de polioles aromáticos son hidroquinona, 4,4'-dihidroxidifenilo, 2,2-di(4-hidroxifenil)propano, y también novolacas y resoles. Ejemplos de poliepóxidos son los basados en los polioles anteriormente mencionados, por ejemplo, los polioles aromáticos y la epíclorhidrina. Otros polioles adecuados son polímeros y copolímeros que contienen grupos hidroxilo en la cadena polimérica o en grupos laterales, por ejemplo, alcohol polivinílico y sus copolímeros, o metacrilatos de polihidroxialquilo o copolímeros de los mismos. Otros polioles que son adecuados son oligoésteres que tienen grupos terminales hidroxilo.

Ejemplos de polioles alifáticos y cicloalifáticos son alquilendiolos que tienen, por ejemplo, de 2 a 12 átomos de carbono, tales como etilenglicol, 1,2- o 1,3-propanodiol, 1,2-, 1,3- o 1,4-butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, octanodiol, dodecanodiol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicoles que tienen pesos moleculares preferentemente de 200 a 1500, 1,3-ciclopentanodiol, 1,2-, 1,3- o 1,4-ciclohexanodiol, 1,4-dihidroximetilciclohexano, glicerol, tris(beta-hidroxietil)amina, trimetiloletano, trimetilolpropano, pentaeritritol, dipentaeritritol y sorbitol. Los polioles pueden estar parcial o completamente esterificados con un ácido carboxílico o con diferentes ácidos carboxílicos insaturados, y en ésteres parciales pueden modificarse los grupos hidroxilo libres, por ejemplo, pueden ser eterificados o esterificados con otros ácidos carboxílicos.

Ejemplos de ésteres son: triacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetiloletano, trimetacrilato de trimetilolpropano, trimetacrilato de trimetiloletano, dimetacrilato de tetrametilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, diacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, tetraacrilato de pentaeritritol, diacrilato de dipentaeritritol, triacrilato de dipentaeritritol, tetraacrilato de dipentaeritritol, pentaacrilato de dipentaeritritol, hexaacrilato de dipentaeritritol, octaacrilato de tripentaeritritol, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de dipentaeritritol, tetrametacrilato de dipentaeritritol, octametacrilato de tripentaeritritol, diitaconato de pentaeritritol, tris-itaconato de dipentaeritritol, pentaitaconato de dipentaeritritol, hexaitaconato de dipentaeritritol, etileno glicol diacrilato, 1,3-butanodiol diacrilato, 1,3-butanodiol dimetacrilato, diitaconato de 1,4-butanodiol, triacrilato de sorbitol, tetraacrilato de sorbitol, , triacrilato modificado con pentaeritritol, tetrametacrilato de sorbitol, pentaacrilato de sorbitol, hexaacrilato de sorbitol, acrilatos y metacrilatos de oligoéster, diacrilato y triacrilato de glicerol, diacrilato de 1,4-ciclohexano, bisacrilatos y bismetacrilatos de polietilenglicol con un peso molecular de 200 a 1500, o mezclas de los mismos.

También son adecuadas como restos polimerizables las amidas de ácidos carboxílicos insaturados, idénticos o diferentes, con poliaminas aromáticas, cicloalifáticas y alifáticas que tienen preferiblemente de 2 a 6, especialmente de 2 a 4 grupos amino. Ejemplos de tales poliaminas son etilendiamina, 1,2- o 1,3-propilendiamina, 1,2-, 1,3- o 1,4-

butilendiamina, 1,5-pentilendiamina, 1,6-hexilendiamina, octilendiamina, dodecilendiamina, 1,4-diaminociclohexano, isoforondiamina, fenilendiamina, bisfenilendiamina, di-beta-aminoetil éter, dietilentriamina, trietilentetramina, di(beta-aminoetoxi)- o di(beta-aminopropoxi)etano. Otras poliaminas adecuadas son polímeros y copolímeros, por ejemplo, con grupos amino adicionales en la cadena lateral, y oligoamidas que tienen grupos terminales amino. Ejemplos de tales amidas insaturadas son metilenbisacrilamida, 1,6-hexametilenbisacrilamida, dietilentriaminetrismetacrilamida, bis(metacrilamidopropoxi)etano, metacrilato de beta-metacrilamidoetilo y N-[(beta-hidroxietoxi)etil]acrilamida.

Los poliésteres y poliamidas insaturados adecuados se derivan, por ejemplo, de ácido maleico y de dioles o diaminas. Parte del ácido maleico puede ser reemplazado por otros ácidos dicarboxílicos. Pueden usarse junto con comonomeros etilénicamente insaturados, por ejemplo estireno. Los poliésteres y poliamidas también pueden derivarse de ácidos dicarboxílicos y de dioles o diaminas etilénicamente insaturadas, por ejemplo, de aquellas con cadenas relativamente largas de, por ejemplo, 6 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de poliuretanos son los compuestos de diisocianatos saturados o insaturados y de dioles insaturados o, respectivamente, saturados.

También se pueden usar polímeros con grupos (met)acrilato en la cadena lateral. Pueden ser, por ejemplo, productos de reacción de resinas epoxídicas basadas en novolacas con ácido (met)acrílico, o pueden ser homo- o copolímeros de alcohol vinílico o derivados de hidroxialquilo de los mismos que están esterificados con ácido (met)acrílico o pueden ser homo- y copolímeros de (met)acrilatos que están esterificados con (met)acrilatos de hidroxialquilo.

Otros polímeros adecuados con grupos acrilato o metacrilato en las cadenas laterales son, por ejemplo, precursores de poliimida solubles en disolventes o alcalinos, por ejemplo compuestos de poli(éster de ácido amónico), que tienen los grupos laterales fotopolimerizables unidos a la cadena principal o a los grupos éster en la molécula.

En algunas realizaciones, los métodos de interés convierten el prepolímero en un polímero modificado. En algunas realizaciones, el polímero modificado es una composición reticulada. En otras realizaciones, el polímero modificado no está reticulado pero tiene un peso molecular mayor que el prepolímero. Los métodos de interés pueden convertir el prepolímero en el polímero modificado en una única reacción de polimerización, o la conversión puede ocurrir en el curso de varias reacciones de polimerización.

En algunas realizaciones, el prepolímero incluye un monómero u oligómero reticulable y un resto de reticulación opcional (por ejemplo, un foto-reticulante). En algunas realizaciones, el monómero u oligómero reticulable se selecciona entre acrilatos, metacrilatos, alcoholes vinílicos, poliácridatos, polimetacrilatos, polímeros vinílicos, óxidos de polialquileno, polisiloxanos, polivinilpirroles, poliaminoácidos, polisacáridos y ácidos polinucleicos, así como copolímeros de los mismos. Tales monómeros reticulables y oligómeros pueden estar sustituidos o no sustituidos. Algunos monómeros u oligómeros reticulables específicos ejemplares incluyen metacrilato de polimetilo (PMMA), alcohol polivinílico (PVA), polidimetilsiloxano.

Material de matriz

Las composiciones de interés contienen un material de matriz. En algunas realizaciones, el material de matriz es una composición que contiene uno o más componentes y que realiza una o más funciones. Por ejemplo, los componentes del material de matriz incluyen uno o más de los polímeros de matriz, colorantes, compuestos antirreflectantes, agentes potenciadores de la biocompatibilidad, agentes anti-bacterianos y similares.

El material de matriz sirve a uno o más roles funcionales. En algunas realizaciones, por ejemplo, el material de matriz sirve como material estructural, y puede ser flexible o rígido. En algunas realizaciones, antes de la polimerización del prepolímero (analizado en este documento), el material de matriz imparte forma estructural y estabilidad a las composiciones de interés. El material de matriz también puede servir como soporte para otros componentes (por ejemplo, el componente de enmascaramiento, prepolímero, aditivos, etc.).

En algunas realizaciones, el material de matriz es un polímero. Ejemplos de clases de materiales de matriz polimérica adecuados incluyen poliácridatos, polimetacrilatos, polímeros vinílicos, óxidos de polialquileno, polisiloxanos, polivinilpirroles, poliaminoácidos, polisacáridos y ácidos polinucleicos, así como copolímeros de los mismos. Tales polímeros pueden estar sustituidos o no sustituidos. Algunos ejemplos específicos de polímeros de matriz incluyen polimetacrilato de metilo (PMMA), alcohol polivinílico (PVA) y polidimetilsiloxano.

Se conocen muchos colorantes, compuestos antirreflectantes, agentes potenciadores de la biocompatibilidad, agentes anti-bacterianos, etc. que son adecuados para ser incluidos en el material de la matriz y pueden incorporarse de acuerdo con la aplicación deseada.

En algunas realizaciones, el material de matriz comprende un material polimérico, y el compuesto de enmascaramiento se incorpora químicamente (por ejemplo, mediante polimerización a través de un grupo vinilo unido al compuesto de enmascaramiento) en el material polimérico.

Lentes

Aspectos de la descripción incluyen lentes ajustables. Cualquiera de las composiciones en cuestión descritas anteriormente puede usarse en la preparación de las lentes objeto. Por ajustable se entiende que una o más propiedades de la lente (por ejemplo, una propiedad óptica tal como el índice de refracción, o una propiedad física tal como el espesor, la rigidez o similar) se pueden cambiar o modificar de una manera controlada, por ejemplo, poniendo en práctica los métodos objeto descritos en la presente invención. En algunas realizaciones, las lentes objeto se modifican en una forma específica a la ubicación controlando la exposición de diferentes porciones de la lente a energía electromagnética (por ejemplo, a través de la óptica de enmascaramiento o de dirección de la luz).

En algunas realizaciones, la lente ajustable objeto es un implante intraocular. En algunas realizaciones, la lente objeto incluye un compuesto de enmascaramiento y un prepolímero. El compuesto enmascarante es capaz de fotoisomerización entre un primer isómero y un segundo isómero tras la absorción de energía electromagnética a una primera longitud de onda e intensidad (por ejemplo, una condición de activación). El prepolímero es capaz de polimerización o reticulación tras la fotoiniciación con energía electromagnética a una segunda longitud de onda e intensidad (por ejemplo, una condición de polimerización o reticulación).

En algunas realizaciones, una o más propiedades (por ejemplo, la potencia óptica, el índice de refracción, volumen, grosor, etc.) de las lentes objeto pueden ajustarse (por ejemplo, ser aumentadas o disminuidas) usando los métodos en cuestión descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, la polimerización o la reticulación del prepolímero en una composición de lente se puede realizar para producir un cambio en el volumen de la lente. Por ejemplo, la porción de la lente objeto que está expuesta a una energía electromagnética fotoiniciadora para inducir polimerización o reticulación puede cambiar el volumen de la composición de la lente expuesta. En algunas realizaciones, la polimerización o reticulación en la porción expuesta de la lente conduce a un aumento de volumen o un cambio en la composición que provoca una disminución en el índice de refracción. En algunas realizaciones, la polimerización o reticulación en la porción expuesta de la lente conduce a una disminución en el volumen o un cambio en la composición que provoca un aumento en el índice de refracción. Los efectos de la reticulación y polimerización sobre las propiedades ópticas de las lentes objeto pueden determinarse usando cualquier método conveniente, tal como la ecuación de Lorentz-Lorenz, que expresa el índice de refracción en términos de refractividad molar y volumen molar.

En algunas realizaciones, la composición objetivo de la lente no contiene ningún monómero polimerizable libre, y tras la exposición a la radiación ultravioleta, se produce la reticulación entre polímeros en la porción expuesta de la lente.

En algunas realizaciones, la polimerización o reticulación del prepolímero en una composición de lente puede realizarse para producir un cambio del índice de refracción en la lente que era controlable, reproducible y ajustable.

Como se describe en este documento, el compuesto de enmascaramiento es capaz de bloquear la polimerización o reticulación del prepolímero, hasta que se desencadena la fotoisomerización del compuesto y el compuesto de enmascaramiento se convierte de un primer isómero a un segundo isómero que tiene un perfil de absorción diferente. En algunas realizaciones, el primer isómero del compuesto de enmascaramiento absorbe más luz en la segunda longitud de onda que el segundo isómero del compuesto de enmascaramiento. En tales casos, el primer isómero del compuesto enmascarante puede bloquear la polimerización del prepolímero absorbiendo luz solar ambiental a longitudes de onda que inducen polimerización o reticulación (por ejemplo, la segunda longitud de onda). El máximo de absorción del segundo isómero del compuesto de enmascaramiento puede estar suficientemente desplazado del primer isómero de tal manera que el prepolímero ya no esté enmascarado (por ejemplo, se evite que experimente una reacción modificadora fotoiniciada).

En algunas realizaciones, la lente objeto incluye además un material de matriz. Se puede usar cualquier material de matriz conveniente para proporcionar la estructura a las lentes objeto. En general, los materiales de matriz de las lentes objeto pueden caer en las siguientes categorías: hidrogeles; siliconas y acrílicos no hidrogel. En algunas realizaciones, el material de matriz de la lente objeto es un polímero seleccionado entre un poliacrilato, un polimetacrilato y un polisiloxano. En algunas realizaciones, la lente objeto incluye materiales blandos, plegables, que son más fáciles de insertar en el ojo a través de una pequeña incisión en el ojo.

Métodos

Los aspectos de la descripción incluyen métodos de implantar y modificar las composiciones y lentes en cuestión.

En algunas realizaciones, el método es un método para implantar y modificar un implante intraocular, tal como una lente. En algunas realizaciones, el método objeto incluye insertar el implante intraocular en el ojo de un paciente, permitir que el ojo cicatrice durante un periodo de tiempo, aplicar una etapa de activación y aplicar una etapa de polimerización. En algunas realizaciones, la etapa de activación incluye la aplicación de energía electromagnética de una primera longitud de onda e intensidad al implante intraocular para causar la fotoisomerización del compuesto enmascarante. En algunas realizaciones, la etapa de polimerización incluye la aplicación de energía electromagnética de una segunda longitud de onda e intensidad al implante intraocular para provocar la polimerización de un prepolímero.

- En algunas realizaciones, la primera longitud de onda está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 800 nm, tal como, entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 nm, entre aproximadamente 250 y aproximadamente 600 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 500 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 400 nm, entre aproximadamente 340 y aproximadamente 365 nm (por ejemplo, aproximadamente 365 nm), o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 350 nm. Por ejemplo, la primera longitud de onda es inferior a 800 nm, o inferior a 600 nm, o inferior a 400 nm, o inferior a 365 nm. También, por ejemplo, la primera longitud de onda es mayor que 1 nm, o mayor que 200 nm, o mayor que 250 nm, o mayor que 300 nm, o mayor que 340 nm. En algunas realizaciones, la segunda longitud de onda está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 800 nm, tal como, entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 650 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 500 nm, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 400 nm, entre aproximadamente 340 y aproximadamente 370 nm (por ejemplo, aproximadamente 365 nm), o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 350 nm. Por ejemplo, la segunda longitud de onda es inferior a 800 nm, o inferior a 600 nm, o inferior a 400 nm, o inferior a 365 nm. También, por ejemplo, la segunda longitud de onda es mayor que 1 nm, o mayor que 200 nm, o mayor que 250 nm, o mayor que 300 nm, o mayor que 340 nm. En algunas realizaciones, la primera longitud de onda es de aproximadamente 340 a aproximadamente 365 nm (por ejemplo, aproximadamente 350 nm), y la segunda longitud de onda es de aproximadamente 365 nm a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, la primera y segunda longitudes de onda son las mismas o están sustancialmente superpuestas. En algunas realizaciones, la primera y segunda longitudes de onda se aplican concurrentemente desde la misma fuente de luz.
- En algunas realizaciones, la aplicación de una condición de activación y/o polimerización puede ser usando una fuente monocromática, tal como luz filtrada, luz separada por rejilla de difracción o luz láser. En algunas realizaciones, las condiciones de activación y polimerización se seleccionan de tal manera que el ojo del sujeto no esté expuesto a una luz UV de alta energía dañina. En algunas realizaciones, las condiciones de activación y polimerización se aplican concurrentemente mediante la aplicación de luz desde la misma fuente de luz.
- En algunas realizaciones, el método incluye además esperar un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto enmascarante se isomerice desde el segundo isómero hasta el primer isómero (por ejemplo, fotoisomerización reversible); y repetir la etapa de activación y la etapa de polimerización. Por periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto enmascarante se isomerice desde el segundo isómero hasta el primer isómero, se entiende un periodo de tiempo de aproximadamente 1 minuto o más, tal como aproximadamente 2 minutos o más, aproximadamente 5 minutos o más, aproximadamente 10 minutos o más, aproximadamente 15 minutos o más, aproximadamente 20 minutos o más, aproximadamente 30 minutos o más, aproximadamente 60 minutos o más, aproximadamente 2 horas o más, aproximadamente 3 horas o más, aproximadamente 4 horas o más, aproximadamente 5 horas o más, aproximadamente 6 horas o más, aproximadamente 12 horas o más, aproximadamente 1 día o más, o incluso más. En algunas realizaciones, las etapas de activación y polimerización pueden repetirse varias veces, tales como 2 veces o más, 3 veces o más, 4 veces o más, 5 veces o más, o incluso más.
- En algunas realizaciones, el método incluye además determinar la potencia óptica de la lente y el ojo del sujeto y seleccionar la condición de polimerización para producir un cambio deseable en la potencia óptica de la lente implantada.
- Aspectos de la descripción incluyen métodos para preparar las composiciones y lentes en cuestión. En algunas realizaciones, el método de preparación de la lente en cuestión incluye combinar un material de matriz, un compuesto de enmascaramiento y un prepolímero.

Utilidad

- Las presentes composiciones y lentes descritas en el presente documento encuentran uso en una variedad de aplicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, dispositivos oftálmicos y lentes intraoculares para aplicaciones correctivas de cirugía ocular, aplicaciones de materiales tales como materiales que cambian de color (por ejemplo gafas de sol, gafas de seguridad, etc.), Onlays, lentes combinadas y lentes de contacto. En algunas realizaciones, las lentes objeto se usan como implantes intraoculares, tales como lentes que se usan para tratar trastornos de la visión, tales como miopía, hipermetropía y astigmatismo. En algunas realizaciones, las lentes objeto pueden usarse para tratar cataratas, tales como cataratas seniles, morgánicas, secundarias, traumáticas o congénitas.
- Las lentes intraoculares pueden insertarse en varios lugares del ojo y usarse para complementar o corregir la visión proporcionada por la lente cristalina natural del ojo o pueden reemplazar la lente cristalina natural del ojo. Las lentes que complementan o corrigen la visión sin reemplazar la lente cristalina natural se refieren típicamente a las lentes de Phakic, mientras que las lentes que substituyen la lente cristalina natural se refieren típicamente como lentes de Aphakic. Las lentes de Phakic se pueden localizar dentro de la cámara anterior (AC) del ojo (lentes AC Phakic) o de la cámara posterior (PC) del ojo (lentes PC Phakic).

En algunas realizaciones, las presentes composiciones encuentran uso en aplicaciones de materiales, por ejemplo, aplicaciones en las que se desea una modificación controlada de un material a petición, tal como, pero sin limitarse a, recubrimientos ópticos, materiales transparentes, aplicaciones electrónicas, tintas y similares. En tales materiales,

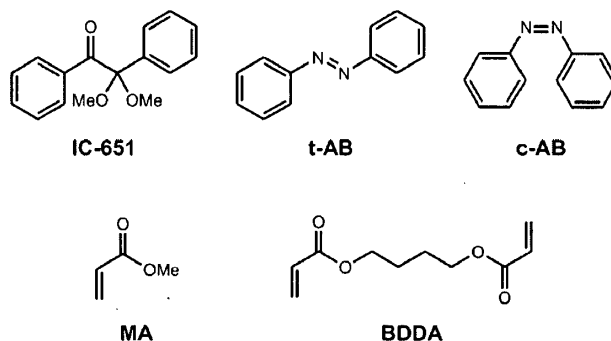
la polimerización de un prepolímero de la composición objeto puede controlarse bajo demanda, como se describe en la presente memoria, para producir un material modificado. Por ejemplo, la composición objeto es estable en condiciones ambientales (por ejemplo, luz solar) hasta que se somete a una condición de activación. En algunas realizaciones, el material modificado tiene una propiedad deseable respecto a la composición de partida (por ejemplo, una propiedad óptica, espesor aumentado o mayor resistencia). En algunas realizaciones, las composiciones objeto encuentran uso como materiales que cambian de color, tales como gafas de sol o gafas de seguridad de laboratorio que pueden bloquear un intervalo de longitudes de onda de luz. Por ejemplo, en tales aplicaciones, las presentes composiciones pueden proporcionar un gran cambio de color tras la aplicación de la luz, que podría usarse como un indicador de cuánta luz de las longitudes de onda e intensidades seleccionadas se aplica.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon soluciones de MA, diacrilato de 1,4-butanodiol (BDDA), IC-651 y trans-azobenceno (t-AB) con relaciones variables de IC-651 (2,2-dimetoxi-1,2-difeniletan-1-ona, Irgacure 651, Ciba Specialty Chemicals) y t-AB. Las soluciones fueron expuestas a la luz solar del ambiente para determinar el tiempo requerido para formar un gel reticulado. Para soluciones que tienen relaciones específicas de IC-651 y t-AB, no se observó formación de gel después de 14 días de exposición a la luz solar. En estos sistemas, cantidades suficientes de t-AB estaban presentes de tal manera que la mayor parte de la luz incidente fue absorbida por el t-AB y el IC-651 no fue capaz de iniciar. Aunque la absorción de la luz solar pudo haber causado alguna fotoisomerización de los cromóforos AB, la relajación térmica del c-AB de vuelta al t-AB mantuvo una cantidad de equilibrio de estas especies en solución. Para iniciar la polimerización, se irradiaron las soluciones utilizando luz de 350 nm que efectivamente isomerizó t-AB suficiente a cis-azobenceno (c-AB) y desplazó los máximos de absorción del IC-651, dando como resultado finalmente la activación del fotoiniciador y la polimerización de la solución de MA/BDDA.

Ejemplo Tipo A: La polimerización fotoiniciada de una solución líquida de acrilato de metilo (MA) usando Irgacure 651 (IC-651) como fotoiniciador se realizó "bajo demanda" usando un absorbente de UV-Vis de azobenceno (AB) fotoisomerizable que permitió que la fotoiniciación ocurriera sólo después de la exposición a una fuente de luz específica. El colorante absorbente AB inhibió la fotoiniciación en la luz solar durante varios días. La activación de la polimerización fotoiniciada se consiguió por irradiación de soluciones que contenían MA, AB e IC-651 con luz de 350 nm que primero isomerizó los cromóforos trans-AB (t-AB) a isómeros cis (cAB), reduciendo significativamente la superposición de absorción de UV entre esta especie y el IC-651. De este modo, se llevó a cabo la fotoisomerización y la polimerización fotoiniciada posterior en condiciones controladas y se evitó el inicio prematuro debido a la luz ambiente.



Se prepararon soluciones de MA, diacrilato de 1,4-butanodiol (BDDA), IC-651 y t-AB con relaciones variables de IC-651 y t-AB. Las soluciones fueron expuestas a la luz solar del ambiente para determinar el tiempo requerido para formar un gel reticulado. Para soluciones que tienen relaciones específicas de IC-651 y t-AB, no se observó ninguna formación de gel después de 14 días de exposición a la luz solar. En estos sistemas, cantidades suficientes de t-AB estaban presentes de tal manera que la mayor parte de la luz incidente fue absorbida por el t-AB y el IC-651 no fue capaz de iniciar. Aunque la absorción de la luz solar puede haber causado alguna fotoisomerización de los cromóforos AB, la relajación térmica del c-AB de vuelta a t-AB presumiblemente se mantuvo y la cantidad de equilibrio de estas especies en solución. Para iniciar la polimerización, las soluciones se irradiaron usando luz de 350 nm que efectivamente isomerizó t-AB suficiente en c-AB y desplazó los máximos de absorción lejos de los del IC-651, resultando en última instancia en la activación del fotoiniciador y la polimerización de la solución de MA/BDDA.

Parte experimental: Se filtraron acrilato de metilo y diacrilato de 1,4-butanodiol cada uno a través de una columna de alúmina activada antes de su uso. Se cargó un vial de Pyrex con acrilato de metilo y diacrilato de 1,4-butanodiol. Se añadió azobenceno, seguido de IC-651. La solución se dividió en dos viales separados de Pyrex y cada uno se selló con una tapa de rosca revestida con Teflon. Un vial se colocó a la luz solar directa y el otro se utilizó para la irradiación en un fotorreactor Luzchem.

Ejemplo 2

Ejemplo tipo B: Se preparó una serie de placas de polisiloxano que contenían los AB y IC-651 anteriormente mencionados, de manera que la fotoiniciación sería de nuevo controlable "bajo demanda" tras la exposición a una fuente de luz especificada. Las placas también incluyeron silicio MED 6820, complejo de Pt-diviniltetrametil-

5 polímero dimetilsiloxano-co-difenilsiloxano telequérico terminado en metacrilato que tiene un M_n de 7-10 kDa. Los materiales se combinaron como se describe a continuación, se desgasificaron y se vertieron en moldes de acero inoxidable. Las mezclas moldeadas se mantuvieron entonces en una prensa Carver a 1000 psi y 37°C durante 24-48 h. Las placas se irradiaron entonces usando luz láser, mientras que las placas de control fueron expuestas sólo a la luz solar durante un período de varios días. En general, se encontró que ciertas composiciones resistían la

10 luz solar sin signos de polimerización fotoiniciada, mientras que se observó una fotoiniciación rápida tras la irradiación con luz láser de 365 nm incluso a intensidades de potencia relativamente bajas.

Parte experimental: Una mezcla de silicio MED 6820, complejo de Pt-diviniltetrametil-disiloxano, polímero dimetilsiloxano-co-difenilsiloxano telequérico terminado en metacrilato que tiene M_n de 7-10 kDa, azobenceno, e Irgacure 651, luego se vertió en moldes de acero inoxidable que miden 1 x 1 x 0,1 cm y se desgasificó de nuevo. Los

15 moldes se colocaron luego en una prensa Carver a 1000 psi y 37°C durante 24 h. Las placas se irradiaron entonces como se ha descrito anteriormente, mientras que las placas duplicadas se colocaron a la luz directa del sol para comparación.

La polimerización fotoiniciada "bajo demanda" se demostró mediante el uso de mezclas que contenían IC-651 como un fotoiniciador para MA y que contenían BDDA como un agente reticulante. Las soluciones de MA que contenían

20 IC-651 (0,1% en peso) polimerizaron en cuestión de minutos tras la exposición a la luz solar. Cargas más bajas de IC-651 fallaron en dar una polimerización completa, y las muestras preparadas bajo N_2 o a atmósfera ambiente se comportaron de manera similar. Se encontró que la adición de t-AB retrasaba significativamente el tiempo de gelación dependiendo de la cantidad relativa de t-AB presente; los datos clave se resumen en la Tabla 1. La carga muy baja de t-AB no impidió la iniciación de forma significativa (entrada 1), y la formación de gel ocurrió en menos

25 de 24 h cuando se expuso a la luz solar. La cantidad de t-AB relativa a IC-651 se incrementó gradualmente hasta que las soluciones pudieron soportar varios días bajo la luz solar directa sin sufrir polimerización.

Una vez que se había establecido la resistencia a la luz solar, se inició la polimerización por fotoisomerización del t-AB y la activación del IC-651 usando un fotorreactor. Las muestras se prepararon en viales Pyrex y se irradiaron en un fotorreactor Luzchem L2C-ORG equipado con 10 bulbos L2C-UVA (longitud de onda de salida centrada a 350

30 nm). Las muestras con cargas bajas de t-AB polimerizaron a las pocas horas de exposición (entradas 1-4), mientras que aquellas con una relación al menos de 100:1 de t-AB frente a IC-651 no se polimerizaron después de 10 h de irradiación. Una condición de trabajo ejemplar incluía carga de 0,1% en peso de IC-651 con carga de 1,0% en peso de t-AB (entrada 4). Esta muestra resistió a la polimerización en la luz solar durante más de 14 días, pero se polimerizó fácilmente en 3 h tras la exposición a 350 nm de luz en el fotorreactor.

Tabla 1. Tiempo de gelificación necesario para las muestras expuestas a la luz solar o luz de 350 nm.¹

Entrada	Carga (% en peso) ²		Tiempos de gelificación ³	
	AB	IC-651	Ambiente (d)	Irradiado (h)
1	0,001	0,1	<1	<1
2	0,01	0,1	3	<1
3	0,1	0,1	10	1
4	1,00	0,1	>14	3
5	10	0,1	>14	>10
6	20	0,1	>14	>10
7	30	0,1	>14	>10

¹ Las reacciones se llevaron a cabo en viales de Pyrex sellados bajo atmósfera ambiente usando acrilato de metilo y diacrilato de 1,4-butanodiol, cada uno de los cuales se filtró a través de gel de alúmina activado antes de su uso.

² Se prepararon soluciones usando acrilato de metilo que contenía 5% en peso de diacrilato de 1,4-butanodiol y las cantidades indicadas de AB e IC-651.

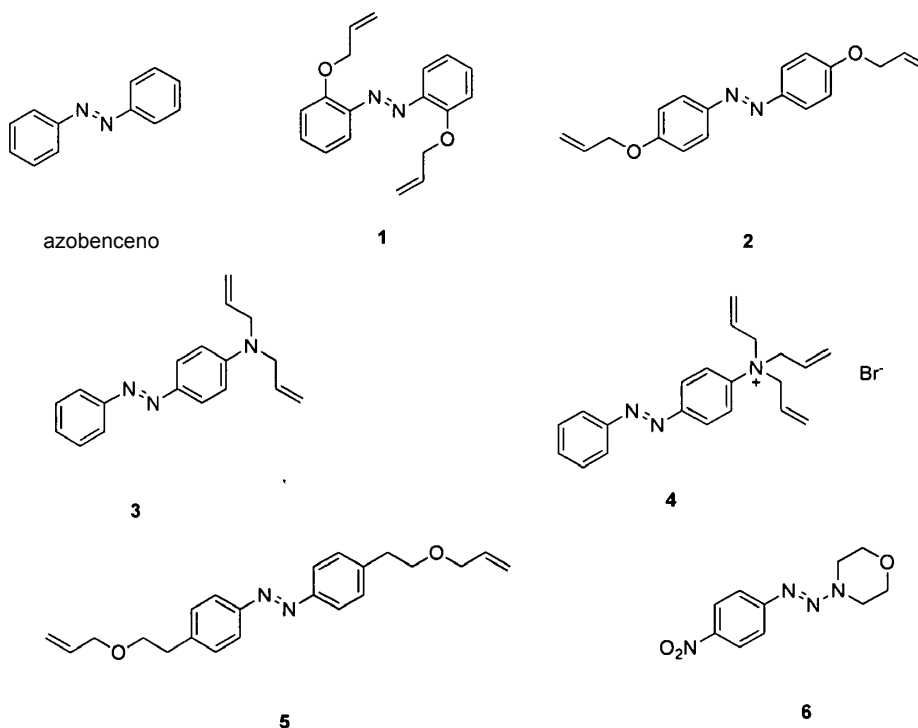
³ Las soluciones monitorizadas bajo luz ambiente se colocaron al aire libre bajo la luz directa del sol.

Posteriormente se investigaron placas como sistemas modelo para lentes ajustables por luz. Las placas se irradiaron a 365 nm usando un haz de 5,6 mm y una irradiancia media de 12 mW/cm² (2,96 mW de potencia de salida). Cada placa fue irradiada en cuatro ubicaciones diferentes con tiempos de exposición de 30 a 120 s. También se colocaron placas idénticas al aire libre para la exposición a la luz del sol. Todas las placas se examinaron usando interferometría para determinar si había tenido lugar la polimerización fotoinducida y la reticulación. Las placas que contenían las moléculas de AB resistieron a la polimerización en la luz solar durante varios días. La irradiación utilizando la fuente de luz de 365 nm dio como resultado la isomerización del AB como se ha descrito anteriormente y permitió que se produjera la fotoinducción y la polimerización. De esta manera, el uso de densidades de baja potencia para la irradiación controlada fue exitoso en placas que resistieron completamente a la polimerización en luz solar.

Ejemplo 3

Síntesis del compuesto de enmascaramiento

Los compuestos de azobenceno 1-5 y la triazina 6 (véanse las estructuras a continuación) se sintetizaron usando métodos sintéticos estándar. Los compuestos 1-5 se prepararon para incluir dialquenos para facilitar la inclusión del compuesto en una matriz de lente tras la polimerización. Los métodos sintéticos se usan para preparar compuestos de azobenceno que incluyen tanto grupos que donan electrones como que atraen electrones, con el fin de afinar las propiedades espectrales de los compuestos.



Espectroscopia UV-Vis

El compuesto 5 se caracterizó usando espectroscopia UV-vis, usando las soluciones de la serie de dilución mostradas en la Tabla 2 a continuación, y se encontró que tenía $\lambda_{\text{máxima}} = 339 \text{ nm}$ y $\epsilon = 29114 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Véase la figura 2 para los espectros de absorción.

Tabla 2

Solución	Solución madre (1)	[Azo] madre (M)	DCM	[Azo] (M)	448 nm	339 nm	235 nm
A	0,0001	1,00E-04	0,0009	0,00001	0,018	0,443	0,492
B	0,0002	1,00E-04	0,0009	1,81818E-05	0,048	0,693	0,774
C	0,0003	1,00E-04	0,0009	0,000025	0,057	0,889	0,972
D	0,0004	1,00E-04	0,0009	3,07692E-05	0,064	1,048	1,069
E	0,0005	1,00E-04	0,0009	3,57143E-05	0,071	1,196	1,186

Condición Ambiental y Ensayos de Laboratorio

5 Los compuestos se evaluaron por la inclusión de los compuestos en placas de poli(dimetilsiloxano) (PDMS) reticulado al 0,2% en peso. Las placas incluían también un macromonomero, un fotoiniciador Irgacure 651 y un catalizador de Pt para la hidrosililación. Las placas fueron expuestas entonces a la luz solar durante 24 horas y fueron evaluadas colorimétricamente.

10 La placa que contenía el compuesto 5 se sometió a luz de 365 nm en un patrón de círculo concéntrico hasta en 10 minutos. La inspección visual de la placa (véase Figura 3) mostró una coloración oscura correspondiente a las ubicaciones del patrón de círculo concéntrico de la aplicación de luz de 365 nm. La imagen de la figura 3 muestra claramente el círculo más grande, y después de una inspección cercana, muestra otras características de círculo adyacentes correspondientes al patrón. El compuesto 5 que contenía placas mostró una disminución del inicio de la Irgacure en comparación con las placas de control sin el compuesto de enmascaramiento.

REIVINDICACIONES

1. Un método para modificar una composición, comprendiendo el método:

(A) una etapa de activación, que comprende aplicar una energía electromagnética de una primera longitud de onda e intensidad a la composición, en la que la etapa de activación provoca la fotoisomerización de un compuesto enmascarante en la composición; y

(B) una etapa de polimerización o reticulación, que comprende aplicar energía electromagnética de una segunda longitud de onda e intensidad a la composición, en la que la etapa de polimerización o reticulación provoca la polimerización o reticulación de un prepolímero en la composición.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la fotoisomerización convierte el compuesto enmascarante de un primer isómero a un segundo isómero, en el que el segundo isómero absorbe menos luz en la segunda longitud de onda comparado con el primer isómero.

3. El método de la reivindicación 2, en el que la fotoisomerización se selecciona de una transición cis-trans, ciclación o apertura de anillo o donde el método comprende además:

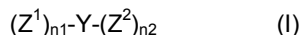
(C) esperar un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto enmascarante se isomerice desde el segundo isómero hasta el primer isómero; y

(D) repetir la etapa de activación y la etapa de polimerización o reticulación.

4. El método de la reivindicación 1, en el que la energía electromagnética en la segunda longitud de onda induce la polimerización por iniciación directa del prepolímero o la polimerización indirectamente en el prepolímero vía la activación de un fotoiniciador o la reticulación del prepolímero vía un monómero u oligómero reticulable.

5. El método de la reivindicación 1, en el que la composición es un implante intraocular y la etapa de polimerización o reticulación modifica una propiedad óptica del implante.

6. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de enmascaramiento se describe mediante la estructura de fórmula (I):



en la que Y es un resto fotoisomerizable;

n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

cada Z^1 y Z^2 es independientemente un resto polimerizable o un resto reticulante que está conectado a Y a través de un enlazador opcional.

7. Una composición que comprende:

(A) un compuesto de enmascaramiento capaz de fotoisomerización entre un primer isómero y un segundo isómero tras la absorción de energía electromagnética a una primera longitud de onda e intensidad; y

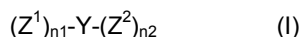
(B) un prepolímero capaz de polimerización tras la fotoiniciación con energía electromagnética a una segunda longitud de onda e intensidad.

8. La composición de la reivindicación 7, en la que el primer isómero del compuesto de enmascaramiento absorbe más luz en la segunda longitud de onda que el segundo isómero del compuesto de enmascaramiento.

9. La composición de la reivindicación 7, en la que el prepolímero comprende un foto-reticulador o un fotoiniciador y preferiblemente en el que el foto-reticulador o fotoiniciador tiene un máximo de absorción de 50 nm o menos del máximo de absorción del primer isómero del compuesto de enmascaramiento.

10. La composición de la reivindicación 7, en la que la composición es un implante intraocular que comprende además un material de matriz.

11. La composición de la reivindicación 7, en la que el compuesto de enmascaramiento se describe mediante la estructura de fórmula (I):



en la que Y es un resto fotoisomerizable;

n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

cada Z^1 y Z^2 es independientemente un resto polimerizable o un resto reticulante que está conectado a Y a través de un enlazador opcional.

12. Un método para fabricar un implante intraocular, comprendiendo el método combinar:

(A) un material de matriz de lente;

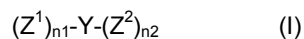
5 (B) un compuesto de enmascaramiento capaz de la fotoisomerización entre un primer isómero y un segundo isómero tras la absorción de energía electromagnética a una primera longitud de onda e intensidad; y

(C) un prepolímero capaz de polimerización o reticulación tras la fotoiniciación con energía electromagnética a una segunda longitud de onda e intensidad.

10 **13.** El método de la reivindicación 12, en el que el material de matriz de lente comprende un polímero seleccionado de un poliacrilato, un polimetacrilato, una silicona y un polisiloxano.

14. El método de la reivindicación 12, en el que el prepolímero comprende un monómero u oligómero reticulable y un resto de reticulación opcional o en el que el prepolímero comprende un fotoiniciador y un resto polimerizable.

15 **15.** El método de la reivindicación 12, en el que el compuesto de enmascaramiento se describe por la estructura de fórmula (I):



en la que Y es un resto fotoisomerizable;

n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; y cada Z^1 y Z^2 es independientemente un resto polimerizable o un resto reticulante que está conectado a Y a través de un enlazador opcional.

FIG. 1

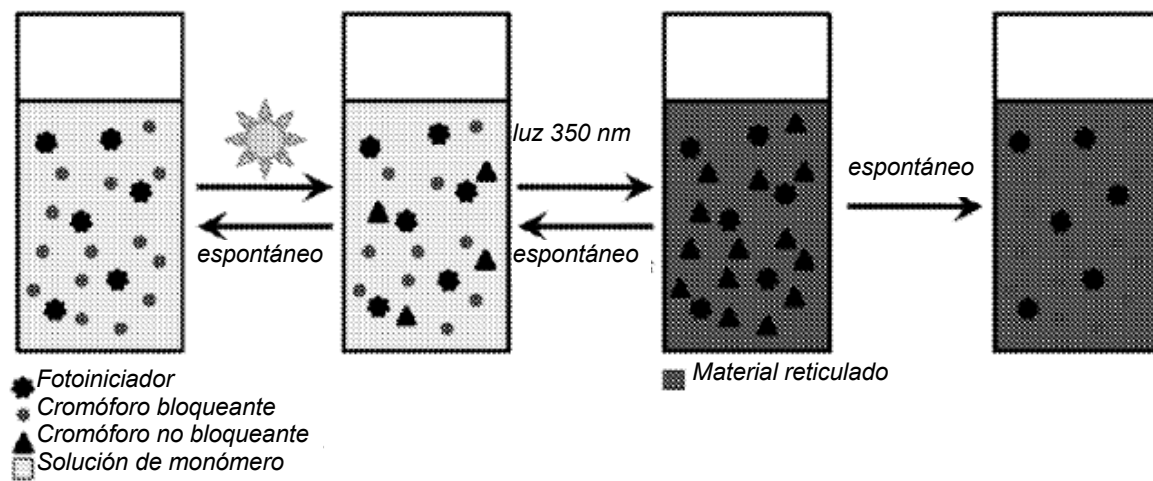


FIG. 2

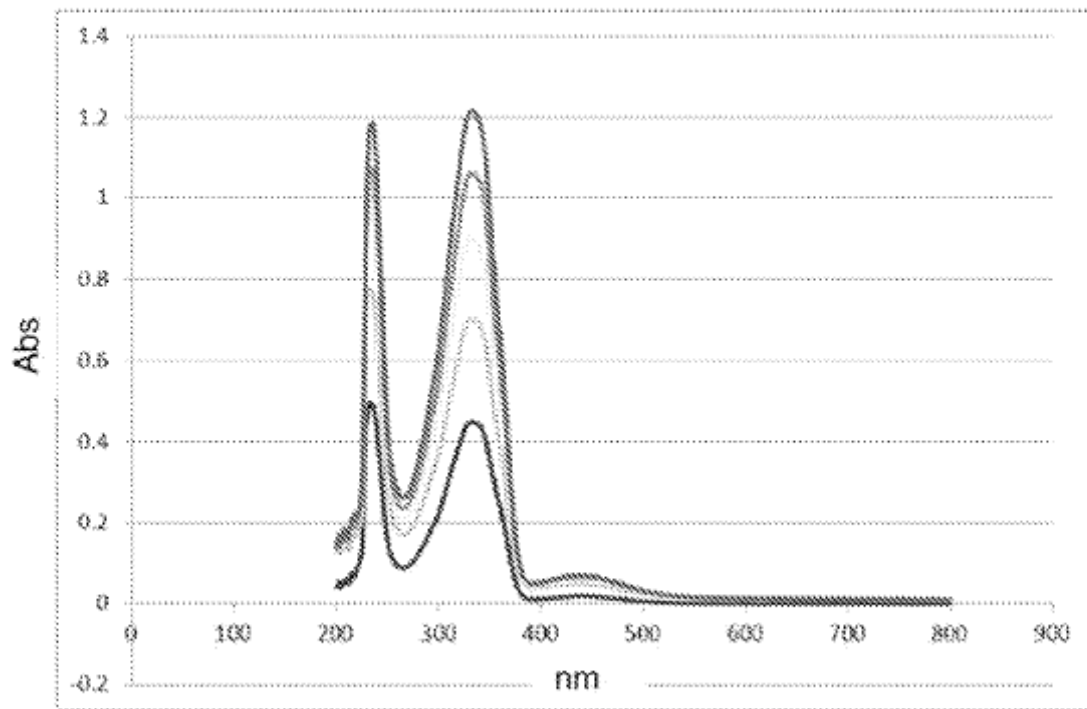


FIG. 3

