

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 301**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/16** (2006.01)

**A61L 27/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2015 PCT/FR2015/050172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2015 E 15705658 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 3110464**

54 Título: **Copolímero acrílico, hidrófobo, reticulado, a base de acrilato de 2-fenoxi-tetraetilenglicol para lentes intraoculares**

30 Prioridad:

**27.02.2014 FR 1451578**

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

**29.12.2017**

73 Titular/es:

**ACRYLIAN (100.0%)  
22 rue de la Ganzau  
67100 Strasbourg, FR**

72 Inventor/es:

**TERRISSE, JEAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 648 301 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**

Copolímero acrílico, hidrófobo, reticulado, a base de acrilato de 2-fenoxi-tetraetilenglicol para lentes intraoculares

5 La presente invención se refiere a un nuevo material polimérico acrílico, hidrófobo, perfectamente adecuado para la producción de lentes intraoculares.

La invención también se refiere a lentes intraoculares hechas de un material polímero de este tipo.

10 Las lentes intraoculares son implantes oftalmológicos o prótesis que se introducen quirúrgicamente en el ojo de los pacientes con cataratas, por ejemplo, como sustitución de su cristalino defectuoso.

15 Durante esta cirugía, el cirujano hace una pequeña incisión en la córnea del paciente a través de la cual se extrae el cristalino natural afectado del paciente. A continuación, a través de esta incisión se coloca la lente intraocular en la cápsula del cristalino en lugar del cristalino extirpado.

20 Esta lente comprende convencionalmente una parte óptica de corrección, cuya corrección varía dependiendo del caso de 10 a 30 dioptrías. Esta parte óptica está sustancialmente en forma de disco y tiene una sección generalmente biconvexa asimétrica. Se debe colocarse perpendicular a y el centro con respecto al eje óptico del ojo.

Desde esta porción óptica central se extienden extensiones laterales llamados hápticos, cuyo papel es llegar a las paredes de la cápsula del cristalino y asegurar el correcto posicionamiento de la lente con respecto al mismo.

25 Con el fin de que la intervención sea lo menos traumática posible para el paciente y para evitar el desarrollo de astigmatismo postoperatorio, la incisión hecha en la córnea debe ser lo más pequeña posible.

Durante la cirugía de colocación de la lente intraocular, la lente se enrolla sobre sí misma en un inyector cuyo extremo de salida se inserta a través de la incisión hasta que llega a la cápsula del cristalino.

30 La lente intraocular, que tiene un diámetro sustancialmente mayor que la longitud de la incisión debe ser fuertemente comprimida para poder ser expulsada a través del extremo de salida del inyector cuyo diámetro exterior es menor que el de la incisión.

35 Una vez liberada en la cápsula del cristalino, la lente intraocular se debe desplegar rápidamente con el fin de posicionarse correctamente y ser capaz de cumplir su función de corrección óptica de manera satisfactoria.

40 Debido a su naturaleza, las destinadas a ser implantadas de forma permanente dentro de un ojo humano, donde deben cumplir la función óptica, y a las exigencias que existen en cuanto a su método de colocación, las lentes intraoculares están sujetas a numerosas limitaciones y deben cumplir simultáneamente muchos criterios para ser consideradas satisfactorias.

45 Desde un punto de vista óptico, las lentes intraoculares deben estar hechas de un material transparente de índice óptico suficiente, es decir, mayor que 1,5, capaz de focalizar en la mácula una vez que la lente esté en su lugar, teniendo a la vez un volumen mínimo.

Este material debe permitir una alta precisión de mecanizado para lograr la calidad óptica necesaria.

50 Además, las lentes no deben causar problema de deslumbramiento y no deben decolorar o convertirse en difusivas con el tiempo o cuando se produzcan cambios de temperatura en el intervalo de temperaturas que puedan darse habitualmente.

El material utilizado para su fabricación debe ser compatible con la implantación permanente en el ojo humano y no debe ser citotóxico. No debe, con el tiempo, difundir productos tóxicos para no causar necrosis.

55 Además, para que la lente se pueda colocar sin problemas, el material debe ser lo suficientemente flexible para poder ser doblada y enrollada sobre sí misma. Debe resistir un alargamiento sustancial y la presión de empuje sin romperse, ni romper el tubo de inyección, de manera que pase por un orificio de eyección de diámetro extremadamente reducido, del orden de 1,5 mm o incluso menos.

60 Por último, una vez en el ojo del paciente, la lente intraocular debe ser capaz de desplegarse ella sola en algunos segundos sin atascarse sobre sí misma para colocarse correctamente en la cápsula del cristalino y recuperar sus características ópticas.

65 Se han propuesto muchas lentes intraoculares de diversas formas y composición en la técnica anterior. Sin embargo, a pesar de la gran diversidad propuesta, ninguna ha logrado hasta el momento cumplir con todos estos criterios de manera satisfactoria.

El objeto de la invención es proporcionar un nuevo material que permita la producción de lentes intraoculares que cumplan con todas estas condiciones.

5 En la técnica anterior se ha intentado desarrollar más materiales deformables para la producción de lentes intraoculares más fácil de introducir a través de una incisión más y más pequeña.

10 Aunque más deformables, las lentillas de materiales plásticos denominadas "hidrófilas" plantean problemas de inflamación en los ojos debido a la difusión de los productos que se escapan de estas lentes difícilmente purificables y siempre en equilibrio con el agua del ojo donde son implantadas.

10 Además, los materiales hidrófilos tales como los hidrogeles generalmente usados para fabricar lentes intraoculares aceleran la migración de las células epiteliales sobre la superficie de las lentes y pueden de esta manera ser responsables a largo plazo de una opacificación capsular particularmente molesta para el paciente.

15 Por lo tanto, se volvió a los materiales plásticos conocidos como "hidrófobos", que se definen por una absorción de agua de menos de 5 % a 35 °C y que tienen características propias que no dependen de la cantidad de agua absorbida. Durante la fabricación, se pueden purificar fácilmente y eliminar los productos extraíbles que son insolubles en agua.

20 Este es por ejemplo el caso de los polímeros acrílicos o a base de silicona.

25 La flexibilidad de estos materiales depende de la temperatura a la que se encuentran. Tienen una temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) por debajo de la cual son duros y pueden ser mecanizados y por encima de la cual se vuelven blandos, deformables y elásticos.

25 Para la fabricación de lentes intraoculares, se debe elegir un material que tenga una temperatura de transición vítrea suficientemente baja para que la lente resultante sea lo suficientemente flexible para ser enrollada y estirada a la temperatura de un quirófano, aproximadamente 18 a 20 °C.

30 La invención se inscribe en el marco de estos materiales plásticos llamados "hidrófobos" y contempla específicamente los polímeros acrílicos.

35 El problema bien conocido de estos materiales hidrófobos es que al ser más flexibles y deformables se vuelven pegajosos.

35 Por lo tanto, las lentes intraoculares pueden ser difíciles de implementar adecuadamente cuando se implantan en el ojo del paciente. En particular, los hápticos se unen a menudo a la porción óptica de la lente.

40 Para resolver este problema técnico, un material polimérico acrílico para la producción de lentes intraoculares se ha propuesto en la anterior solicitud de patente FR 2.930.731.

Este material se obtiene por polimerización radical a partir de una mezcla que comprende los siguientes monómeros:

- 45
- un acrilato de arilalcoxi o metacrilato de arilalcoxi;
  - un acrilato de alquilo, preferiblemente acrilato de butilo;
  - un acrilato hidroxilado;
  - un metacrilato hidroxilado;
  - un diacrilato de diol y
  - un dimetacrilato de diol.
- 50

La deformabilidad del polímero resultante se mejoró significativamente mediante la adición en la mezcla inicial de monómeros, de un agente de transferencia tal como butanotiol u octanotiol.

55 Aunque este material polímero tiene cualidades innegables en comparación con otros materiales disponibles en el mercado, tiene dos grandes inconvenientes que le impiden resolver el problema técnico de manera satisfactoria.

En primer lugar, este material tiene una superficie pegajosa que impide el rápido despliegue de la lente intraocular una vez que éste se libera en la cápsula del cristalino.

60 Con un material polimérico de este tipo los hápticos quedan unidos a la porción óptica de la lente, lo que obliga al cirujano a intentar aflojarlos manualmente a través de la incisión de la córnea. Esta operación de riesgo es particularmente delicada.

65 Además, las lentes hechas con este material polimérico tienen una cierta sensibilidad al blanqueamiento en agua tibia, también conocido como "brillos", que es problemático.

El fenómeno de los “brillos” es un efecto indeseable que afecta con frecuencia y principalmente a las lentes acrílicas hidrófobas cambiando su transparencia óptica. Cuando estas lentes se sumergen en un medio acuoso, como sucede cuando se implantan en el ojo de un paciente, se forman microvacuolas de agua en el material polimérico que son visibles debido a la diferencia en el índice óptico existente entre el agua y el polímero.

5 Como la cantidad de agua que es absorbida por el material es variable dependiendo de la temperatura, la formación de vacuolas está influenciada por las variaciones de temperatura. Cuando la temperatura cambia bruscamente, por ejemplo cuando el paciente que viene del exterior en invierno entra en un lugar con calefacción, o en verano en un lugar con aire acondicionado, o a la inversa, aparecen o desaparecen las vacuolas de agua, lo que cambia localmente la transparencia de la lente intraocular y provoca un blanqueamiento localizado. Se observa localmente la aparición de turbidez, parpadeos o “nubes” blanquecinas en el campo de visión que pueden causar malestar y disminución de la agudeza visual.

15 La invención proporciona una solución diferente a este problema proporcionando para la fabricación de lentes intraoculares, un nuevo material no pegajoso por naturaleza y que tiene una muy baja sensibilidad al blanqueo, en particular, sustancialmente menor que el material mencionado anteriormente.

20 Sorprendentemente, este nuevo material resuelve tanto el problema de los brillos como el del desprendimiento de los hápticos y el rápido despliegue de la lente cuando se implanta en el ojo, conservándose las características esenciales para la aplicación prevista y las ventajas del material mencionado anteriormente.

Para resolver este problema técnico, la invención proporciona un nuevo material acrílico polimérico, hidrófobo, destinado a la producción de lentes intraoculares.

25 Este material es un copolímero reticulado de al menos los siguientes monómeros:

- un acrilato de arilalcoxi diferente del 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ ;
- un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ , preferiblemente el 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato;
- un acrilato hidroxilado;
- 30 - un metacrilato hidroxilado;
- un diacrilato de diol etoxilado y
- un dimetacrilato de diol etoxilado.

35 Este copolímero reticulado está en la forma de una red macromolecular tridimensional con cadenas colgantes debido a la presencia de al menos un agente de transferencia en la mezcla de monómeros durante la reticulación.

El polímero no contiene más monómeros que el acrilato de alquilo y en particular el acrilato de butilo, porque los presentes inventores han observado que es particularmente responsable de la adherencia de las superficies.

40 Por otra parte, contiene el 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato (con  $4 \leq n \leq 6$ ) como monómero. Gracias a sus funciones etoxi que se encuentran uniformemente distribuidas en el polímero resultante, este comonómero aumenta ligeramente la naturaleza anfífilica del material. La solubilidad del agua en el material aumenta ligeramente pero permanece controlada.

45 La presencia de subcadenas etoxiladas sin embargo permite distribuir en muchos subdominios pequeños a escala de la red macromolecular, las sobreconcentraciones de agua que pueden manifestarse cuando se producen pequeños cambios de temperatura. Estos pequeños subdominios se distribuyen homogéneamente y están unidos a la red. Por tanto, no pueden reagruparse para capturar una mayor cantidad de agua.

50 No se forman vacuolas de agua de tamaño suficiente para ser visibles con la luz natural y por lo tanto desaparece el fenómeno de los brillos. Estas son sustituidas por grupos de agua más numerosos pero mucho más pequeños (tamaño nanométrico), localizados a nivel de las subcadenas polietoxiladas cortas y que debido a su muy pequeño tamaño no difunden la luz natural.

55 Además, estos grupos se encuentran localizados en subdominios de un índice más bajo (aproximadamente 1,48) que el del material circundante (aproximadamente 1,54). El contraste con el índice de agua (1,33) es más bajo, lo que hace que estos grupos sean menos visibles.

60 Por todas estas razones, la sensibilidad del material al blanqueamiento (formación de brillos) está fuertemente disminuida.

Este monómero también permite reducir significativamente el carácter autoadhesivo de las propias superficies como se mostrará más adelante.

65

La invención también enseña un procedimiento de fabricación del material polimérico acrílico de acuerdo con la invención, según el cual:

- 5 • se produce una mezcla que contiene al menos un acrilato de arilalcoxi diferente al 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ , un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ , un acrilato hidroxilado, un metacrilato hidroxilado, un diacrilato de diol etoxilado, un dimetacrilato de diol etoxilado y un agente de transferencia;
- se polimeriza dicha mezcla mediante radicales, en una sola etapa de polimerización, a fin de obtener con esta polimerización una red macromolecular tridimensional con cadenas colgantes.

10 Después de la polimerización radical, el polímero se libera de las fracciones residuales de monómeros y otros aditivos que no han polimerizado.

Después de esta etapa de purificación, se obtiene un material que tiene las propiedades físicas que se indican en la presente solicitud.

15 Por último, la invención proporciona lentes intraoculares que se implantan quirúrgicamente en la cápsula del cristalino de un paciente, como sustitución del cristalino natural, hechas de material polimérico acrílico de acuerdo con la invención.

20 Tales lentes intraoculares son particularmente ventajosas porque el material polimérico de acuerdo con la invención cumple todos los criterios necesarios para superar las muchas limitaciones de la aplicación pretendida.

De hecho, tiene un índice óptico significativo, mayor de 1,5, pero insuficiente para causar los fenómenos de reflexiones múltiples que causan el problema de deslumbramiento. Este índice está preferiblemente comprendido entre 1,53 y 1,56, con un valor preferido de 1,545.

25 Este material tiene una temperatura de transición vítrea baja, lo que le permite ser particularmente flexible, deformable y elástico a la temperatura de implantación de la lente y a la temperatura del ojo. Su temperatura de transición vítrea es ventajosamente inferior o igual a 5 °C y, por ejemplo del orden de 2 a 3 °C.

30 A pesar de esta baja temperatura de transición vítrea se mantiene fácilmente mecanizable al extraer virutas a temperaturas de mecanizado de entre -15 y -20 °C. El cambio en las propiedades físicas es en efecto muy abrupta desde -5 °C.

35 Tiene una alta deformabilidad sin rotura a temperaturas de uso, es decir entre 18 y 35 °C. Con un módulo elástico de menos de 0,4 MPa a 30 °C y un alargamiento a la rotura mayor que o igual a 250 % bajo compresión, puede ser fácilmente enrollado y fuertemente estirado en el cartucho de inyección para ser implantado en el ojo del paciente.

40 Gracias a su alta tensión superficial asociada con la presencia de los monómeros hidroxilados, el material de la invención no se pega a sí mismo en estado seco ni en estado húmedo. Por lo tanto, se puede desplegar fácilmente y por completo una vez en posición en el ojo del paciente y así se resuelve satisfactoriamente el problema de los hápticos permaneciendo pegado a la parte óptica de las lentes intraoculares.

45 Este despliegue tiene lugar rápidamente debido al poco tiempo de relajación del material de acuerdo con la invención que es inferior a 15 segundos a una temperatura de 20 °C y menos de 5 segundos a 30 °C.

El material purificado tiene una tasa de absorción de agua de menos del 4 % a una temperatura de 40 °C y menos de 3,5 % a 30 °C.

50 Otras características y ventajas de la invención aparecerán en la lectura de la descripción detallada que sigue, en particular el papel, la naturaleza preferencial y la cantidad de cada uno de los monómeros y otros componentes de la mezcla para obtener el material de acuerdo con la invención.

55 Para facilitar la comprensión del lector, esta descripción se acompaña a título de ejemplo de los siguientes dibujos adjuntos:

- La Figura 1 es un primer ejemplo de lente intraocular que puede ser producida a partir del material de acuerdo con la invención;
- La Figura 2 es un segundo ejemplo de lente intraocular que puede ser producida a partir del material de acuerdo con la invención.

60 En las figuras 1 y 2 se representan dos ejemplos típicos de lente intraocular 1 que se pueden producir a partir del material polimérico acrílico de acuerdo con la invención.

65 Estas lentes 1 comprenden una parte óptica 2 central, sustancialmente en forma de disco y de perfil biconvexo.

En esta parte óptica 2 se extienden extensiones laterales llamados hápticos 3.

En la figura 1, estos hápticos 3 están en número de dos. Están dispuestos de manera diametralmente opuesta y tienen una forma de brazo curvado que va cada uno en dirección opuesta.

5 La lente de la Figura 2 comprende cuatro hápticos 3 en forma de anillo perforado con un orificio central 4. Estos hápticos 3 están distribuidos regularmente sobre la periferia de la parte óptica 2.

10 En los ejemplos representados, los hápticos 3 forman una sola pieza con la parte óptica 2 de la lente 1. Este tipo de lente se denomina "lente monobloque". El material de acuerdo con la invención es perfectamente adecuado para la producción de tales lentes.

15 Los hápticos 3 están conectados a la parte óptica central 2 por una zona de unión 5 que genera una bisagra con acción de resorte de retorno elástico del material para desplegar la lente cuando se implanta en el ojo de un paciente.

El material de acuerdo con la invención es particularmente adecuado para la producción de tales lentes intraoculares 1.

20 Es un copolímero acrílico, hidrófobo y reticulado, de al menos los siguientes monómeros:

- un acrilato de arilalcoxi diferente de un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ ;
- un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ ;
- un acrilato hidroxilado;
- 25 - un metacrilato hidroxilado;
- un diacrilato de diol etoxilado y
- un dimetacrilato de diol etoxilado.

30 Su estructura física corresponde a una red macromolecular tridimensional que comprende localmente cadenas colgantes. Es debida a la acción durante la reticulación de un agente de transferencia añadido a la mezcla de monómeros antes de la polimerización.

35 El uso de un acrilato de arilalcoxi, que tiene una temperatura de transición vítrea relativamente baja permite obtener un polímero final que tiene un índice óptico elevado.

Puede ser utilizado como un acrilato de arilalcoxi diferente a un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ , un compuesto seleccionado de acrilato de 2-fenoxi-etilo, acrilato de 2-fenoxi-2-etoxi-etilo o acrilato de 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-etilo.

40 Se pueden citar como ejemplo preferido el acrilato de 2-fenoxi-etilo.

La mezcla inicial antes de la polimerización comprende preferiblemente entre 45 y 84 % en masa de un acrilato de arilalcoxi diferente a un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ . Preferiblemente contiene entre 70 y 80 % en masa.

45 Se añade a la mezcla un monómero con una subcadena etoxilada de tipo 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato, con n igual a 4, 5 o 6.

50 El monómero con subcadena etoxilada utilizado puede ser ventajosamente el 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato (n = 4), también conocido como acrilato de 2-fenoxi-2-tetraetilenglicol o acrilato de 2-fenoxi-2-tetraetilenglicol o monoéster acrílico de feniléter de tetraetilenglicol o incluso 4PEA.

La mezcla inicial antes de la polimerización comprende preferiblemente entre 3 y 15 % en peso de 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato, más preferiblemente entre 4 y 10 %, y preferiblemente aproximadamente 6 %.

55 Este monómero hace que sea posible disminuir la temperatura de transición vítrea del polímero resultante mientras que se confiere una cierta hidrofiliidad.

60 Como se mostrará posteriormente, permite además, ventajosamente, reducir el carácter autoadhesivo entre sí de las superficies y reducir en gran medida la susceptibilidad a la decoloración del material polimérico resultante.

Para reducir la pegajosidad del material en estado húmedo, el polímero final debe tener una cantidad suficiente de funciones hidroxilo en la superficie. El agua forma así una película continua sobre la superficie del material que evita que el material se pegue a sí mismo.

65 Así, se añade a la mezcla de monómeros hidroxilados: un acrilato hidroxilado y un metacrilato hidroxilado que aumentan la tensión superficial y la afinidad de la superficie con agua del polímero resultante.

Estos polímeros contribuyen así a evitar que el material, y por lo tanto la lente fabricada con este último, no se blanquee en el contacto prolongado con agua a 35 °C por la migración de las especies no unidas a la red de polímero y que tiene una alta afinidad con el agua.

- 5 Para ser compatible con las especificaciones de tales monómeros no debe presentar en el estado polimerizado y seco, una temperatura de transición vítrea demasiado elevada, es decir superior a 10 °C.

10 El acrilato hidroxilado utilizado es por ejemplo un mono-acrilato de dihidroxi-alquilo o un mono-acrilato de dihidroxi-etoxi-alquilo cuya cadena alquilo del glicol contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo se pueden mencionar el acrilato de 4-hidroxi-butilo también llamado acrilato de 4-hidroxi-butilo o acrilato de butanodiol, el acrilato de hexanodiol o el monoacrilato de trietilenglicol.

15 El metacrilato hidroxilado usado es preferiblemente un monometacrilato de dihidroxi-alquilo o un monometacrilato de dihidroxi-etoxi-alquilo cuya cadena de alquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Este es, por ejemplo el metacrilato de hidroxi-etilo, el monometacrilato de butanodiol, el monometacrilato de hexanodiol o el monometacrilato de trietilenglicol, siendo preferidos los glicoles de cadena de más de 3 átomos de carbono debido a que exhiben una temperatura de transición vítrea menor que la del metacrilato de hidroxi-etilo.

20 La proporción de estos monómeros hidroxilados en la mezcla antes de la polimerización no debe sin embargo ser demasiado grande para que el material resultante permanezca generalmente hidrófobo y no absorba más de 5 % de agua a 35 °C.

25 Ventajosamente, el acrilato hidroxilado y el metacrilato hidroxilado representan juntos preferiblemente entre 10 y 20 % en masa de la mezcla, más preferiblemente aproximadamente 11 a 15 % de la mezcla.

La proporción relativa de estos dos monómeros hidroxilados entre sí puede variar de acuerdo a los casos del 20 a 80 % para uno y viceversa para el otro dependiendo de la temperatura de transición vítrea deseada.

30 La mezcla también contiene compuestos de reticulación que permiten obtener durante la polimerización una red macromolecular tridimensional y polímeros no lineales. Para obtener una malla tal se añaden monómeros difuncionales: un diacrilato de diol etoxilado y un dimetacrilato de diol etoxilado.

35 Estos compuestos de reticulación comprenden funciones etoxi con el fin de no aumentar la temperatura de transición vítrea del material final y mantener al mismo tiempo un nivel uniforme de hidrofiliidad con el resto de la composición.

El diacrilato de diol etoxilado utilizado es preferiblemente el diacrilato, de trietilenglicol o el diacrilato de tetraetilenglicol.

40 El dimetacrilato de diol etoxilado usado puede ser el dimetacrilato de trietilenglicol o el dimetacrilato de tetraetilenglicol.

45 La cantidad de reticulación debe ser suficiente para que, en el polímero final, no queden demasiadas cadenas largas colgantes ricas en acrilato de arilalcoxi que aumentan la pegajosidad del polímero.

Además, cuanto mayor sea el grado de reticulación y más corto sea el tiempo de relajación del polímero, más rápidamente se desplegará la lente en el ojo a la temperatura de transición vítrea constante

50 Por otro lado, el polímero resultante se vuelve frágil cuando el grado de reticulación es demasiado alto.

La cantidad de diacrilato de diol etoxilado y de dimetacrilato de diol etoxilado debe ser cuidadosamente elegida. Preferiblemente, a la mezcla se añaden los compuestos reticulantes en cantidades tales que el nivel de reticulación final tiene un peso entre los nodos de reticulación comprendida entre 2.000 g/M y 10.000 g/M.

55 Ventajosamente, el conjunto de diacrilato de diol etoxilado y dimetacrilato de diol etoxilado representa preferiblemente entre 1 y 3 % en peso de la mezcla, la proporción relativa entre el diacrilato de diol etoxilado y el dimetacrilato de diol etoxilado varía preferiblemente de 20 a 80 % uno con respecto al otro y viceversa.

60 Resumiendo las consideraciones detalladas arriba, se puede imaginar una mezcla particular de monómeros que conducen por polimerización radical a una realización preferida del material de acuerdo con la invención.

65 Esta mezcla comprende preferiblemente al menos los siguientes monómeros: 2-fenoxi-acrilato de etilo; 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato; acrilato de 4-hidroxi-butilo; metacrilato de hidroxi-etilo; diacrilato de tetraetilenglicol y dimetacrilato de tetraetilenglicol.

El material de acuerdo con la invención sin embargo no se limita a los monómeros mencionados anteriormente, se pueden añadir por supuesto a la mezcla otros monómeros tales como, por ejemplo, dimetacrilato de trietilenglicol además del diacrilato de tetraetilenglicol y el dimetacrilato de tetraetilenglicol con el fin de ajustar el nivel de reticulación.

5 También es posible añadir como monómeros uno o más colorante(s) polimerizable(s) o no polimerizable(s), o uno o más agente(s) anti-UV cuya función dentro del material final es absorber la radiación ultravioleta. Puede ser, por ejemplo el 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil] metacrilato de etilo que se utiliza preferiblemente en una proporción comprendida entre 0,1 % y 1 % en peso, y ejemplo, con un contenido de 0,5 %.

10 Cualquier otro monómero u otro componente polimerizable o no polimerizable, imaginable por los expertos en la materia, con cualquier función se puede añadir a la mezcla sin apartarse de la presente invención, siempre que su presencia no altere generales las propiedades generales del material polimérico resultante de una manera que lo haga inadecuado para la producción de lentes intraoculares.

15 El material polimérico acrílico de acuerdo con la invención se obtiene por un procedimiento de polimerización radical que comprende una sola etapa de polimerización, teniendo lugar la polimerización y la reticulación simultáneamente en la misma etapa del procedimiento.

20 Para esto, se comienza por producir una mezcla de todos los monómeros necesarios para lograr el material polimérico de acuerdo con la invención.

25 Esta mezcla contiene al menos un acrilato de arilalcoxi diferente de un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ , un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ , un acrilato hidroxilado, un metacrilato hidroxilado, un diacrilato de diol etoxilado y un dimetacrilato de diol etoxilado.

Contiene además al menos un agente de transferencia. Puede ser un producto halogenado o más preferiblemente un compuesto de la familia de los tioles, tales como por ejemplo butanotiol u octanotiol.

30 Definimos un agente de transferencia como un compuesto químico que durante la polimerización radical captura un radical de un macrómero y se transfiere a un nuevo monómero para propagar la reacción.

35 Los agentes de transferencia son compuestos químicos bien conocidos para el experto. Una definición y una lista completa se encuentra en la siguiente referencia: "Polymer Handbook, cuarta edición, Volumen 1, Editores: J. Brandrup, EH Immergut y EAGrulke" en el artículo titulado "Transfer constants to monomers, polymers, catalysts and initiators, solvents and additives, and sulfur compounds in free radical polymerization" de A. Ueda y S. Nagai, en la parte II, página 97 y siguientes.

40 Los polímeros acrílicos muy reticulados son conocidos por ser frágiles y quebradizos, lo que se traduce en un alargamiento a la rotura inversamente proporcional a su grado de reticulación.

45 La adición de una pequeña cantidad de agente de transferencia a la mezcla inicial de monómeros antes de la polimerización y, por tanto, de la reticulación, permite reducir esta propiedad particularmente problemática para la aplicación prevista, las lentes intraoculares de hecho experimentan una deformación y un estiramiento muy importantes cuando se implantan en el ojo del paciente.

50 El agente de transferencia permite ventajosamente aumentar la capacidad de deformarse sin rotura del material polimérico resultante. La adición a la mezcla de un agente de transferencia permite un alto grado de reticulación, mientras que se mantiene un alto alargamiento a la rotura.

55 Este agente de transferencia detiene localmente la polimerización mediante la transferencia del radical de un macrómero reticulado a un monómero. La formación de la malla tridimensional se interrumpe localmente y por lo tanto se obtiene a este nivel una malla cortada con una cadena colgante corta conectada a la red, mientras que el otro extremo permanece libre. El agente de transferencia permite así obtener una malla más laxa capaz de estirarse adicionalmente sin romperse.

Al final de la polimerización en presencia del agente de transferencia, el copolímero reticulado está en la forma de una red macromolecular tridimensional con cadenas colgantes.

60 Ventajosamente, se necesita una cantidad muy pequeña de agente de transferencia para obtener este resultado. La mezcla inicial contiene así preferiblemente entre 0,03 % y 0,2 % en peso de agente de transferencia, incluso más preferiblemente aún entre 0,04 % y 0,15 % del agente de transferencia, siendo 0,05 % > un valor preferido para el butanotiol y 0,1 % para el octanotiol.

65 Además de los monómeros, la mezcla inicial puede contener un número de compuestos adicionales de diferente naturaleza, por ejemplo necesaria para el progreso adecuado de la reacción.

Comprende, por ejemplo uno o más compuestos iniciadores usados para iniciar la reacción de polimerización mediante la creación de sitios activos en los monómeros. Este compuesto o compuestos permiten así ajustar la cinética de la reacción de polimerización.

5 Este o estos compuestos iniciadores pueden por ejemplo seleccionarse de entre peróxidos de alquilo, peróxido de lauroílo comúnmente conocido como peróxido de lauroílo, 1,1-di-terc-butilperoxiciclohexano o terc-amil- peroxi-2-etil-hexilo-carbonate también llamado TAEC.

10 Este o estos compuestos se añaden a la mezcla en pequeñas cantidades, comprendiendo la mezcla por ejemplo entre 0,3 y 2 % en peso de compuesto iniciador.

Con el fin de hacer esta descripción más completa, se describirá ahora un método de ejemplo para la obtención del material polimérico acrílico de acuerdo con la invención a partir de la mezcla inicial detallada anteriormente.

15 Para lograr la polimerización deseada, se comienza mezclando conjuntamente todos los diversos monómeros necesarios para la reacción. Ventajosamente, estos monómeros son solubles entre sí y una simple agitación es suficiente para producir una mezcla homogénea de los mismos.

20 Después se añade a esta mezcla el compuesto o los compuestos iniciadores necesarios para iniciar la reacción de polimerización.

El agente de transferencia también se añade a la mezcla antes o después del compuesto iniciador.

25 A continuación se lleva a cabo la polimerización por radicales libres en una sola etapa.

Para ello, se colocan pequeñas cantidades de esta mezcla en moldes y se calienta por ejemplo a una temperatura entre 75 °C y 95 °C.

30 Después de finalizada la reacción y después del enfriamiento, se procede a la extracción del polímero.

Los moldes se eligen preferiblemente de manera que después se extraigan bloques de polímero de forma generalmente cilíndrica de baja altura, tipo chapa o disco. Tal forma se adapta perfectamente a un mecanizado posterior de estos bloques de polímero para obtener lentes intraoculares.

35 Por supuesto, es igualmente posible un moldeo directo de lentes intraoculares con un molde adecuado.

Los bloques de polímero son a continuación purificados con el fin de eliminar los monómeros sin reaccionar y los productos residuales, en particular de la síntesis de cada uno de los monómeros utilizados.

40 Los bloques de material poliméricos quedan entonces listos para ser procesados a una temperatura inferior a la temperatura de transición vítrea del polímero, para conseguir lentes intraoculares de acuerdo con la invención.

Con el fin de describir completamente la invención, se detallan a continuación dos ejemplos de material polimérico acrílico de acuerdo con la invención.

45 Ejemplo 1:

El material polimérico acrílico se obtiene por polimerización radical de la siguiente mezcla inicial: (Las cantidades se expresan como porcentajes en peso de la mezcla inicial antes de la polimerización).

50 **MONÓMEROS:**

- 2-fenoxi acrilato de etilo	76,1 %
- acrilato de 2-fenoxi-tetraetilenglicol	6 %
55 - acrilato de 4-hidroxi-butilo	9,7 %
- metacrilato de hidroxi-etilo	4 %
- diacrilato de tetraetilenglicol	0,6 %
- dimetacrilato de tetraetilenglicol	2 %
- agente anti-UV	0,5 %

60 **COMPUESTO INICIADOR:**

- diperoxido de lauroílo	0,5 %
- carbonato de terc-amil-peroxi-2-etil-hexilo	0,5 %

65

AGENTE DE TRANSFERENCIA:

- octanotiol 0,1 %

5 Se obtiene así, después de la polimerización a 90 °C durante un período de 10 horas, un material polimérico acrílico que tiene un índice de refracción igual a 1,545 y una temperatura de transición vítrea sustancialmente igual a 10 °C.

Ejemplo 2:

10 El material polimérico acrílico se obtiene por polimerización radical de la siguiente mezcla inicial: (Las cantidades se expresan como porcentajes en peso de la mezcla inicial antes de la polimerización).

MONÓMEROS:

15	- 2-fenoxi acrilato de etilo	77 %
	- acrilato de 2-fenoxi-tetraetilenglicol	8 %
	- acrilato de 4-hidroxi-butilo	8 %
	- metacrilato de hidroxietilo	3 %
	- diacrilato de tetraetilenglicol	0,4 %
20	- dimetacrilato de tetraetilenglicol	1,5 %
	- dimetacrilato de trietilenglicol	0,5 %
	- agente anti-UV	0,5 %

COMPUESTO INICIADOR:

25 - diperoxido de lauroilo 1 %

AGENTE DE TRANSFERENCIA:

30 - octanotiol 0,1 %

Se obtiene así, después de la polimerización a 90 °C durante un período de 10 horas, un material polimérico acrílico que tiene un índice de refracción igual a 1,545 y una temperatura de transición vítrea sustancialmente igual a 10 °C.

35 Para poner de relieve las sorprendentes ventajas del material de acuerdo con la invención en comparación con las de la técnica anterior y demostrar su baja sensibilidad a la formación de brillos y el carácter poco pegajoso sobre sí mismo, se realizaron una serie de pruebas para comparar las propiedades del material de acuerdo con la presente invención en relación con las descritas en la solicitud de patente anterior FR 2.930.731.

40 Se han fabricado muchos materiales poliméricos a partir del propio acrilato de arilalcoxi (el acrilato de 2-fenoxi-etilo), acrilato hidroxilado (el acrilato de 4-hidroxi-butilo), metacrilato hidroxilado (el metacrilato de hidroxietilo), diacrilato de diol (el diacrilato de tetraetilenglicol) y dimetacrilato de diol (el dimetacrilato de tetraetilenglicol).

45 Algunos de ellos se han fabricado de acuerdo con la fórmula de la solicitud de patente anterior FR 2.930.731, mediante la adición de un acrilato de alquilo, concretamente el acrilato de butilo ABU.

Los otros se fabricaron de acuerdo con la formulación de la presente invención, mediante la adición y en las mismas cantidades de 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato, con 4 ≤ n ≤ 6, concretamente el 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato, el denominado 4PEA.

50 Se añadió la misma cantidad de agente de transferencia (octanotiol) en todos los casos.

Para lograr diferentes materiales poliméricos a ensayar, se hace variar el porcentaje de monómeros hidroxilados (acrilato y metacrilato hidroxilado) y el del acrilato de butilo (ABU) para los polímeros de acuerdo con la técnica anterior y de la misma manera el porcentaje de monómeros hidroxilados (acrilato y metacrilato hidroxilado) y el del 4PEA para los polímeros de acuerdo con la invención, quedando el resto de los monómeros en cantidades idénticas.

60 A continuación los materiales poliméricos obtenidos se someten a dos series de ensayos: un ensayo para medir la formación de brillos y una prueba de auto-adhesión en agua.

Ensayo de medición de la formación de brillos:

Se fabricaron lentes intraoculares con los diferentes materiales poliméricos obtenidos y se sumergieron en agua a 35 °C durante un mes.

65

A continuación se sometieron a un ensayo para medir el índice de formación de brillos desarrollado por L. Werner y que consiste en la observación de cada lente bajo un microscopio y hacer una fotografía con la lámpara de hendidura, contar el número de puntos brillantes visibles en esta fotografía y compararlo con una escala de referencia con el fin de atribuir a la lente un índice entre 0 y 5.

5

Los resultados obtenidos con los diferentes materiales ensayados se presentan en la tabla siguiente:

Polímero de la técnica anterior (de acuerdo con el documento FR 2 930 731)			Polímero de acuerdo con la invención		
Porcentaje de monómeros hidroxilados (acrilato + metacrilato)	Porcentaje de ABU	Índice de formación de brillos	Porcentaje de monómeros hidroxilados (acrilato + metacrilato)	Porcentaje de ABU	Índice de formación de brillos
13	6	2	13	6	0,5
10	6	3	10	6	0,5
15	4	2	15	4	1,5
13	10	5	13	10	0,5
15	8	4	15	8	2

10 Se observa que con un porcentaje de monómeros hidroxilados idéntico y un porcentaje de 4PEA comparable al del acrilato de butilo (ABU), los materiales poliméricos de acuerdo con la invención tienen un índice de formación de brillos significativamente menor que el de los materiales poliméricos anteriores equivalentes.

Prueba de auto-adherencia en agua:

15 A partir de los materiales poliméricos obtenidos se fabricaron tiras de 5 cm de largo, 3 cm de ancho y 3 mm de espesor.

20 Estas tiras se colocaron en agua a 25 °C. A continuación, se plegaron a nivel de su zona central y se volvieron a plegar con el fin de adherir las superficies interiores que se encuentran en contacto. Después de mantener una presión apoyando paralelamente a nivel del pliegue durante un minuto, las bandas replegadas son liberadas de cualquier restricción.

25 A continuación se midió el tiempo requerido para que estas bandas se desplegaran completamente y adoptaran una configuración horizontal. Este tiempo, medido en segundos, es característico de la pegajosidad del material (en inglés "tack"), es decir su pegajosidad sobre sí mismo.

Los resultados obtenidos con los diferentes materiales ensayados se presentan en la siguiente tabla:

Polímero de la técnica anterior (de acuerdo con el documento FR 2 930 731)			Polímero de acuerdo con la invención		
Porcentaje de monómeros hidroxilados (acrilato + metacrilato)	Porcentaje de ABU	Tiempo de adhesión (segundos)	Porcentaje de monómeros hidroxilados (acrilato + metacrilato)	Porcentaje de ABU	Tiempo de adhesión (segundos)
13	6	30	13	6	10
10	6	30	10	6	15
15	4	35	15	4	10
13	10	>60	13	10	20
15	8	20	15	8	5

30 Se observa que con un porcentaje de monómeros hidroxilados idéntico y un porcentaje de 4PEA comparable al del acrilato de butilo (ABU), los materiales poliméricos de acuerdo con la invención requieren mucho menos tiempo para desplegarse que los materiales poliméricos anteriores equivalentes. Son mucho menos pegajosos consigo mismos que los materiales poliméricos anteriores, lo que es una ventaja considerable durante la colocación de lentes intraoculares.

35

## REIVINDICACIONES

1. Material polimérico acrílico, hidrófobo, destinado a la fabricación de lentes intraoculares, caracterizado por que es un copolímero reticulado de al menos los siguientes monómeros:

- un acrilato de arilalcoxi diferente del 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ ;
- un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ ;
- un acrilato hidroxilado;
- un metacrilato hidroxilado;
- un diacrilato de diol etoxilado y
- un dimetacrilato de diol etoxilado.

y por que dicho copolímero reticulado está en la forma de una red macromolecular tridimensional con cadenas colgantes debido a la presencia de al menos un agente de transferencia en la mezcla de monómeros durante la reticulación.

2. Material polimérico acrílico de acuerdo con la reivindicación anterior caracterizado por que el acrilato de arilalcoxi diferente del 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$  es un compuesto seleccionado de 2-fenoxi-acrilato de etilo, 2-fenoxi-2-etoxi-acrilato de etilo o 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato de etilo.

3. Material polimérico acrílico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$  es el 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato.

4. Material polimérico acrílico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el acrilato hidroxilado es un monoacrilato de dihidroxi-alquilo o un monoacrilato de dihidroxi-etoxi-alquilo cuya cadena alquilo del glicol tiene de 3 a 6 átomos de carbono y por que el metacrilato hidroxilado es un monometacrilato de dihidroxi-alquilo o un monometacrilato de dihidroxi-etoxi-alquilo cuya cadena alquilo del glicol tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

5. Material polimérico acrílico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el diacrilato de diol etoxilado es el diacrilato de trietilenglicol o el diacrilato de tetraetilenglicol y por que el dimetacrilato de diol etoxilado es el dimetacrilato de trietilenglicol o el dimetacrilato de tetraetilenglicol.

6. Material polimérico acrílico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que es un copolímero reticulado de al menos los siguientes monómeros:

- 2-fenoxi acrilato de etilo;
- 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato;
- acrilato de 4-hidroxi-butilo;
- metacrilato de hidroxi-etilo;
- diacrilato de tetraetilenglicol;
- dimetacrilato de tetraetilenglicol;

7. Material polimérico acrílico de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por que es un copolímero reticulado de al menos los monómeros de acuerdo con la reivindicación 1 en las siguientes proporciones en peso:

- entre 45 y 84 % de acrilato de arilalcoxi diferente del 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ ;
- entre 3 y 15 % de 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato, con  $4 \leq n \leq 6$ ;
- entre 11 y 15 % de acrilato hidroxilado y de metacrilato hidroxilado;
- entre 1 y 3 % de diacrilato de diol etoxilado y de dimetacrilato de diol etoxilado.

8. Material polimérico acrílico de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado por que la proporción relativa entre el acrilato hidroxilado y el metacrilato hidroxilado y entre el diacrilato de diol etoxilado y el dimetacrilato de diol etoxilado varía para cada pareja de 20 a 80 % de uno con respecto al otro.

9. Material polimérico acrílico de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado por que el 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato es el 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato y por que la proporción en peso entre el 2-fenoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-2-etoxi-acrilato está comprendida entre 4 y 10 %.

10. Material polimérico acrílico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que es un copolímero reticulado de al menos los monómeros de acuerdo con la reivindicación 1 y un monómero absorbente de UV.

11. Procedimiento de fabricación de un material polimérico acrílico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 caracterizado por que:

- 5
    - se produce una mezcla que contiene al menos
      - un acrilato de arilalcoxi diferente al 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ ;
      - un 2-fenoxi-(2-etoxi)<sub>n</sub>-acrilato con  $4 \leq n \leq 6$ ;
      - un acrilato hidroxilado;
      - un metacrilato hidroxilado;
      - 10 – un diacrilato de diol etoxilado;
      - un dimetacrilato de diol etoxilado y
      - un agente de transferencia;
  - 15
    - se polimeriza dicha mezcla mediante radicales, en una sola etapa de polimerización, a fin de obtener con esta polimerización una red macromolecular tridimensional con cadenas colgantes.
12. Procedimiento de fabricación de un material polimérico acrílico de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que la mezcla comprende además al menos un compuesto iniciador.
- 20 13. Procedimiento de fabricación de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el al menos un compuesto iniciador se selecciona entre los peróxidos de alquilo, el peróxido de lauroilo, el 1,1-di-terc-butilperoxiciclohexano y el carbonato de terc-amil-peroxi-2-etil-hexilo.
- 25 14. Procedimiento de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 caracterizado por que el agente de transferencia es el butanotiol o el octanotiol.
15. Procedimiento de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado por que la mezcla comprende entre 0,03 y 0,2 % en peso de agente de transferencia.
- 30 16. Lente intraocular para implantar quirúrgicamente en la cápsula del cristalino de un paciente como sustitución del cristalino natural, caracterizado por que está hecha de un material polimérico acrílico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

FIG. 1

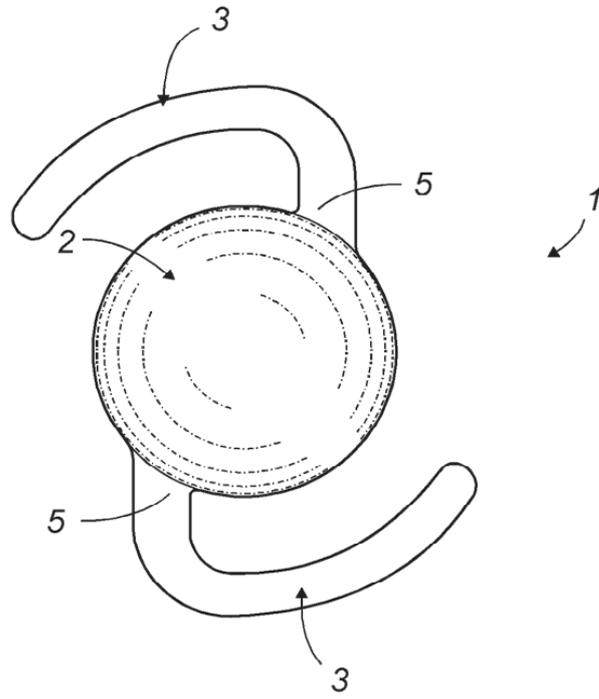


FIG. 2

