

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 743**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61F 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2014 PCT/US2014/068056**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15084788**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2014 E 14827588 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 3077016**

54 Título: **Materiales acrílicos oftálmicos con alto índice de refracción y resplandor minimizado**

30 Prioridad:

04.12.2013 US 201361911547 P

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

24.07.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**JIANG, XUWEI;
SCHLUETER, DOUGLAS y
LAREDO, WALTER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 676 743 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

Materiales acrílicos oftálmicos con alto índice de refracción y resplandor minimizado

5 Esta invención se dirige a materiales para dispositivos oftálmicos y otorrinolaringológicos. En particular, esta invención se refiere a materiales acrílicos blandos con alto índice de refracción y resplandor mínimo o nulo, que son especialmente adecuados para elaborar lentes intraoculares (IOLs).

Antecedentes de la invención

10 Con los recientes desarrollos tecnológicos y avances en la cirugía de cataratas por microincisión, se ha puesto un énfasis incrementado en el desarrollo de materiales plegables blandos adecuados para el uso en lentes intraoculares que se pueden suministrar a través de incisiones de menos de 2,0 mm.

15 Una clase de los materiales plegables blandos actualmente conocidos adecuados para lentes intraoculares son los materiales acrílicos hidrófobos blandos, por ejemplo, los descritos en las Patentes de EE. UU. N° 4834750, 5.290.892, 5.331.073, 5.693.095, 5.922.821, 6.241.766, 6.245.106, 6.313.187, 6.353.069, 6.528.602, 6.653.422, 6.703.466, 6.780.899, 6.806.337, 6.872.793, 7.585.900, 7.652.076, 7.714.039, 7.790.824, 7.790.825, 7.799.845, 7.847.046, 8.058.323, 8.362.177, 8.466.209, 8.449.610, 8.557.892. Los materiales acrílicos presentados pueden tener generalmente propiedades mecánicas y físicas (p. ej., una temperatura de transición vítrea de menos de aproximadamente 37°C, un módulo de Young de menos de 60 MPa, una elongación en la rotura relativamente alta de más de 100%, baja pegajosidad, etc.) adecuadas para lentes intraoculares plegables. Pero generalmente tienen un índice de refracción mayor de 1,50 pero menor de 1,56. Como tales, esos materiales acrílicos conocidos pueden tener un uso limitado como lentes intraoculares para microincisión de la óptica de lente más gruesa necesaria para alcanzar un poder de difracción dado.

25 Sin embargo, con los incrementos en el índice de refracción de un material acrílico hidrófobo blando, los resplandores (o microvacuolas) se pueden hacer más evidentes en IOLs hechas de este material. Los resplandores son minúsculas inclusiones de agua presentes dentro de la matriz de un material para IOL y son visibles debido a diferencias en los índices de refracción entre el material para IOL y el agua dentro del material para IOL. Se presenta que los dimetacrilatos de polietilenglicol (PEG) y/o el mono-(met)acrilato de PEG se pueden usar para mejorar la resistencia al resplandor de las formulaciones acrílicas hidrófobas. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. N° 5.693.095, 6.353.069 y 8.449.610. Pero, a fin de minimizar sus efectos adversos sobre el índice de refracción de los materiales acrílicos, a menudo se requieren bajas cantidades de concentraciones de dimetacrilato de PEG o mono(met)acrilato de PEG. La adición de dimetacrilatos de PEG o mono(met)acrilatos de PEG también tiende a disminuir el módulo y la resistencia a la tracción del copolímero resultante.

35 El documento US2009/088493 A1 divulga un material polimérico para dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, que tiene un índice de refracción de 1,53 o más (valor más alto divulgado 1,55) medido a 589 nm y a temperatura ambiente (25°C), un módulo de Young de 60 MPa o menos (46,5 y 20 MPa divulgados en la Tabla 7), una temperatura de transición vítrea de 37°C o menos, una elongación de al menos 100%, en donde el material polimérico para dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos es un producto de copolimerización de a) monómero de acrilato o metacrilato monofuncional, b) un monómero de reticulación de acrilato o metacrilato difuncional y c) un monómero de etoxilato de alquifenol funcionalizado. Por lo tanto, existe una necesidad de un material acrílico hidrófobo blando que tenga un índice de refracción mayor que el de los materiales acrílicos conocidos, resistencia al resplandor y propiedades físicas y mecánicas adecuadas para elaborar lentes intraoculares.

45 Sumario de la invención

50 Para conseguir lo anterior, la presente invención proporciona materiales acrílicos hidrófobos blandos y plegables para dispositivos, que son particularmente adecuados para el uso como IOLs, pero que también son útiles como otros dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, tales como lentes de contacto, queratoprótesis, anillos o implantes corneales, tubos de ventilación otológicos e implantes nasales, se han descubierto. Estos materiales poliméricos comprenden un componente que contiene poli(feniléter).

55 Entre otros factores, la presente invención se basa parcialmente en el hallazgo de que se pueden usar monómeros que contienen poli(feniléter) para elaborar materiales acrílicos hidrófobos blandos para dispositivos con un índice de refracción de 1,57 a más de 1,58, mayores que los de los materiales acrílicos actualmente conocidos. La presente invención también se basa parcialmente en el descubrimiento de que, al combinar el uso de un monómero que contiene poli(feniléter) y un monómero de polietilenglicol lineal reactivo de peso molecular en formulaciones acrílicas para lentes intraoculares, se puede reducir eficazmente o eliminar la formación de resplandores inducida por temperatura en copolímeros acrílicos hidrófobos. Los materiales en cuestión son adecuados para elaborar IOLs resistentes al resplandor, de bajo contenido de agua en el equilibrio, de índice de refracción superior.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio son muy conocidos y se emplean comúnmente en la técnica. Se usan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los proporcionados en la técnica y diversas referencias generales. Cuando se proporciona un término en singular, los inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio descritos posteriormente son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica.

5 "Aproximadamente", según se usa en la presente, significa que un número mencionado como "aproximadamente" comprende el número citado más o menos 1-10% de ese número citado.

10 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio o la circunstancia descritos posteriormente se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que el episodio o la circunstancia se produce y casos en los que no.

15 A menos que se indique otra cosa, todas las cantidades de componentes se presentan sobre una base en % (p/p) ("% en peso").

20 El término "alquilo" se refiere a un radical monovalente obtenido al retirar un átomo de hidrógeno de un compuesto de alcano lineal o ramificado. Un grupo (radical) alquilo forma un enlace con otro grupo en un compuesto orgánico.

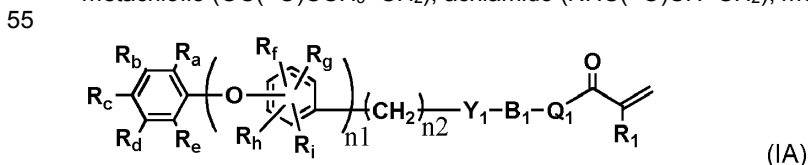
25 El término "grupo divalente alquileo" o "dirradical alquileo" o "dirradical alquilo" se refiere intercambiamente a un radical divalente obtenido al retirar un átomo de hidrógeno de un alquilo. Un grupo divalente alquileo forma dos enlaces con otros grupos en un compuesto orgánico.

30 El término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a un radical monovalente obtenido al retirar el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo de un alcohol alquílico lineal o ramificado. Un grupo (radical) alcoxi forma un enlace con otro grupo en un compuesto orgánico.

35 En esta solicitud, el término "sustituido" en referencia a un dirradical alquilo o un radical alquilo significa que el dirradical alquilo o el radical alquilo comprende al menos un sustituyente que reemplaza un átomo de hidrógeno del dirradical alquilo o el radical alquilo y se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo (-OH), carboxi (-COOH), -NH₂, sulfhidrilo (-SH), alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio (alquilsulfuro) C₁-C₄, acilamino C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino(C₁-C₄), un átomo de halógeno (Br o Cl), y combinaciones de los mismos.

La presente enseñanza proporciona un material polimérico o para dispositivos otorrinolaringológicos como el detallado en la reivindicación 1. Características ventajosas se proporcionan en las reivindicaciones dependientes.

40 En general, la invención se dirige a materiales para dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos que son materiales acrílicos hidrófobos blandos. Un material polimérico para dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos de la invención tiene un índice de refracción de 1,57 o más (preferiblemente 1,58 o más) medido a 589 nm y a temperatura ambiente (23±3°C) en estado totalmente hidratado, un módulo de Young de aproximadamente 60 MPa o menos (preferiblemente de aproximadamente 1 MPa a aproximadamente 45 MPa, más preferiblemente de aproximadamente 2,5 MPa a aproximadamente 30 MPa, aún más preferiblemente de aproximadamente 5 MPa a 25 MPa), una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 35°C o menos (preferiblemente aproximadamente 30°C o menos, más preferiblemente de aproximadamente -25°C a 25°C), una elongación de al menos 100% (preferiblemente al menos 110%, más preferiblemente al menos 120%, aún más preferiblemente al menos 130%, lo más preferiblemente de 130% a 300%), y el material polimérico para dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos es un producto de copolimerización de una composición polimerizable que comprende a) de aproximadamente 40% a aproximadamente 95% en peso de al menos un monómero que contiene poli(feniléter) de fórmula (IA), y b) de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% en peso de un componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) que comprende al menos un grupo polimerizable que es un grupo acrilóilo (OC(=O)CH=CH₂), metacrilóilo (OC(=O)CCH₃=CH₂), acrilamido (NHC(=O)CH=CH₂), metacrilamido (NHC(=O)CCH₃=CH₂) o tiol



en donde:

60 R₁ es H o CH₃;

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h$ y R_i son independientemente entre sí H, alquilo C_1-C_{12} o alcoxi C_1-C_{12} (preferiblemente todos son H);

B_1 es un enlace directo, $(CH_2)_{m1}$ o $(OCH_2CH_2)_{m2}$, en los que m_1 es 2-6 y m_2 es 1-10;

Q_1 es un enlace directo, O, NH o $C(=O)NH(CH_2)_{m3}O$ en el que m_3 es un número entero de 2-6;

n_1 es un número entero de 1 a 9 (preferiblemente de 2 a 6, más preferiblemente de 2 a 4, aún más preferiblemente 2 o 3);

n_2 es un número entero de 0 a 6 (preferiblemente de 0 a 4);

e

Y_1 es un enlace directo, O, S, $OC(=O)NH$, $NHC(=O)NH$ o NR' en el que R' es H, alquilo C_1-C_{10} , C_6H_5 o $CH_2C_6H_5$.

Para el uso en IOLs, un material para dispositivos de la invención no debe tener una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor de $37^\circ C$, que es la temperatura normal del cuerpo humano. Los materiales que tienen temperaturas de transición vítrea superiores a $37^\circ C$ no son adecuados para el uso en IOLs plegables; estas lentes solo se podrían enrollar o plegar a temperaturas por encima de $37^\circ C$ y no se desenrollarían o desplegarían a la temperatura corporal normal. Un material para dispositivos oftálmicos de la invención tiene preferiblemente una temperatura de transición vítrea de aproximadamente $30^\circ C$ o menos, más preferiblemente de aproximadamente $-25^\circ C$ a $25^\circ C$, de modo que el material se pueda enrollar o plegar convenientemente a temperatura ambiente. La T_g se mide mediante calorimetría diferencial de barrido a $10^\circ C/minuto$, y se determina en el punto medio de la transición de la curva de flujo térmico.

Para el uso en IOLs, los materiales para dispositivos de la presente invención exhiben preferiblemente una resistencia suficiente para permitir que los dispositivos formados por ellos se plieguen o manipulen sin fracturarse. Así un material para dispositivos oftálmicos de la presente invención tendrá una elongación (% de deformación en la rotura) de al menos 100%, preferiblemente al menos 130%, y lo más preferiblemente entre 130 y 300%. Esta propiedad indica que las lentes formadas por este material generalmente no se agrietarán, desgarrarán o partirán cuando se plieguen. La elongación de las muestras de polímero se determina sobre probetas para pruebas de tensión con conformación de pesa con una longitud total de 20 mm, una longitud en la zona de agarre de 4,88 mm, una anchura total de 2,49 mm, una anchura de 0,833 mm de la sección estrecha, un radio del filete de 8,83 mm y un grosor de 0,9 mm. La prueba se realiza sobre muestras en condiciones ambientales ($23 \pm 2^\circ C$, $50 \pm 5\%$ de humedad relativa) usando un Instron Material Tester (Modelo N° 4442 o equivalente) con una célula de carga de 50 Newtons. La distancia de agarre se gradúa a 14 mm y la velocidad de la cruceta se gradúa a 500 mm/minuto y se tira de la muestra hasta el fallo. La elongación (deformación) se presenta como una fracción del desplazamiento en el fallo hasta la distancia de agarre original. La deformación en la rotura se presenta como una fracción del desplazamiento en el fallo hasta la distancia de agarre original. El estrés en la rotura se calcula en la carga máxima para la muestra, típicamente la carga cuando la muestra se rompe, suponiendo que la superficie inicial permanece constante. El módulo de Young se calcula a partir de la pendiente instantánea de la curva de estrés-deformación en la región elástica lineal. El módulo secante de 25% se calcula como la pendiente de una línea recta trazada sobre la curva de tensión-deformación entre 0% de deformación y 25% de deformación. El módulo secante de 100% se calcula como la pendiente de una línea recta trazada sobre la curva de tensión-deformación entre 0% de deformación y 100% de deformación. Puesto que los materiales que se van a probar son elastómeros esencialmente blandos, cargarlos en la máquina Instron tiende a pandearlos. Para eliminar la flojedad en la muestra de material se pone una precarga sobre la muestra. Esto ayuda a reducir la flojedad y proporciona una lectura más constante. Una vez que la muestra se precarga hasta un valor deseado (típicamente de 0,03 a 0,05 N) la deformación se gradúa a cero y se empieza la prueba.

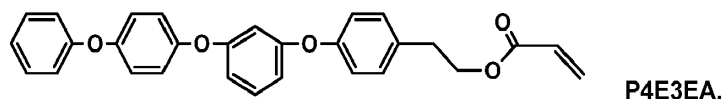
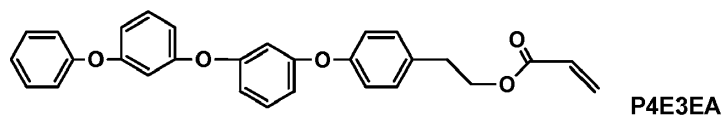
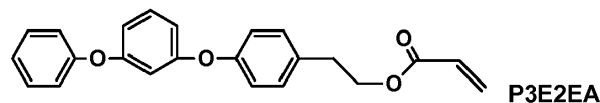
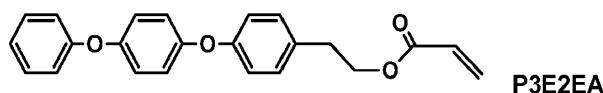
Para aplicaciones a IOL, la rigidez del material para dispositivos debe ser suficiente para permitir el plegamiento y la inyección a través de una abertura de pequeño diámetro (p. ej., 1-3 mm) sin desgarrar o deformación después de la inyección. En una realización preferida, el módulo de Young del material para dispositivos será aproximadamente 60 MPa o menos (preferiblemente de aproximadamente 1 MPa a aproximadamente 45 MPa, más preferiblemente de aproximadamente 2,5 MPa a aproximadamente 30 MPa, aún más preferiblemente de aproximadamente 5 MPa a 25 MPa).

Un material para dispositivos de la presente invención tiene preferiblemente además un contenido de agua en el equilibrio de menos de 2,0% en peso (preferiblemente aproximadamente 1,6% o menos, más preferiblemente aproximadamente 1,2% o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 1,0% o menos) a través del intervalo de temperatura de $16-45^\circ C$ y preferiblemente menos de 2,5% en peso en el intervalo de temperatura de $16-23^\circ C$. Los materiales para dispositivos preferiblemente son resistentes a resplandores de modo que, cuando se equilibran en agua a $45^\circ C$ y posteriormente se dejan enfriar hasta temperatura ambiente (aproximadamente $22^\circ C$) deben producir muy pocas o ninguna microvacuolas según se detecta mediante examen microscópico.

Los monómeros que contienen poli(feniléter) de fórmula (IA) se pueden preparar a partir de polifeniléteres monofuncionales (es decir, aquellos con un grupo funcional tales como grupos hidroxilo, amino o carboxilo). Generalmente, un poli(feniléter) monofuncional terminado en OH se hace reaccionar con un derivado de ácido (met)acrílico (tal como cloruro de acrililo, cloruro de metacrililo, anhídrido metacrílico, o un acrilato o metacrilato de isocianatoalquilo) bajo condiciones de reacción de acoplamiento conocidas por un experto en la técnica. Los polifeniléteres terminados en monoamina y ácido monocarboxílico se funcionalizan de un modo similar usando derivados de ácido (met)acrílico adecuados. Los polifeniléteres terminados monofuncionalmente se pueden preparar según procedimientos descritos en la bibliografía (*J. Org. Chem.*, **1960**, 25 (9), pp 1590-1595, incorporada en la presente mediante referencia en su totalidad).

El agente de reticulación que contiene poli(feniléter) de fórmula (IB) se puede preparar a partir de polifeniléteres terminados bifuncionalmente (es decir, aquellos con dos grupos funcionales terminales, p. ej., grupos hidroxilo, amino o carboxilo). Generalmente, un poli(feniléter) terminado en OH bifuncional se hace reaccionar con un derivado de ácido (met)acrílico (tal como cloruro de acrililo, cloruro de metacrililo, anhídrido metacrílico o un acrilato o metacrilato de isocianatoalquilo) bajo condiciones de reacción conocidas por un experto en la técnica. Los polifeniléteres terminados en amina y ácido carboxílico bifuncionales se funcionalizan de un modo similar usando derivados de ácido (met)acrílico adecuados. Los polifeniléteres terminados bifuncionalmente se pueden preparar según los procedimientos descritos en la patente de EE. UU. 5021543 incorporada en la presente mediante referencia en su totalidad).

En una realización preferida, el monómero que contiene poli(feniléter) en la composición polimerizable está representado por la fórmula (IA) en la que n1 es 2 o 3. Ejemplos de estos monómeros que contienen poli(feniléter) preferidos incluyen sin limitación:

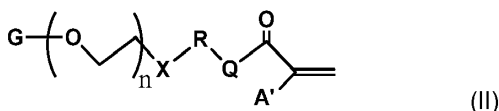


En una realización preferida, la composición polimerizable para elaborar un material para dispositivos oftálmicos de la invención comprende: a) de aproximadamente 40% a aproximadamente 95% en peso (preferiblemente de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso) de al menos un monómero que contiene poli(feniléter) de fórmula (IA) según se define anteriormente y b) de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% en peso (preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% en peso) de un componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) que comprende al menos un grupo polimerizable que es un grupo acrililo (OC(=O)CH=CH_2), metacrililo ($\text{OC(=O)CCH}_3=\text{CH}_2$), acrilamido (NHC(=O)CH=CH_2), metacrilamido ($\text{NHC(=O)CCH}_3=\text{CH}_2$) o tiol, preferiblemente es un grupo acrililo, metacrililo, acrilamido o metacrilamido, más preferiblemente es acrililo o metacrililo, aún más preferiblemente es un grupo acrililo. Se entiende que los porcentajes en peso se basan en la cantidad total de componentes polimerizables en la composición polimerizable.

Según la invención, un componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) puede ser un poli(etilenglicol) lineal con uno o dos grupos polimerizables terminales según se describe anteriormente, o un poli(etilenglicol) ramificado con tres o más grupos polimerizables terminales según se describe anteriormente. Este componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) se puede preparar según métodos conocidos en la técnica a partir de polietilenglicoles disponibles comercialmente con uno o más grupos funcionales terminales (p. ej., grupos hidroxilo, amino o carboxilo). Generalmente, un poli(etilenglicol) con uno o más grupos terminales hidroxilo se disuelve en tetrahidrofurano y se trata con un derivado de ácido (met)acrílico tal como cloruro de metacrililo o anhídrido metacrílico en presencia de trietilamina o piridina. La reacción avanza hasta que más de 90% de los grupos hidroxilo se han convertido en los correspondientes ésteres acrílicos o metacrílicos. La solución de polímero se filtra y el

polímero se aísla mediante precipitación en éter dietílico. Los polietilenglicoles terminados en amina y ácido carboxílico se funcionalizan de un modo similar usando derivados de ácido (met)acrílico adecuados.

5 Preferiblemente, el componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) usado en la invención está representado por la fórmula (II)



en la que: A' es H o CH₃;

10 Q y Q' son independientemente entre sí un enlace directo, O, NH o C(=O)NHCH₂CH₂O;

X y X' son independientemente un enlace directo, O, NH, OC(=O)NH o NHC(=O)NH;

15 R y R' son independientemente entre sí un enlace directo o (CH₂)_p;

p=1-3;

m=2-6;

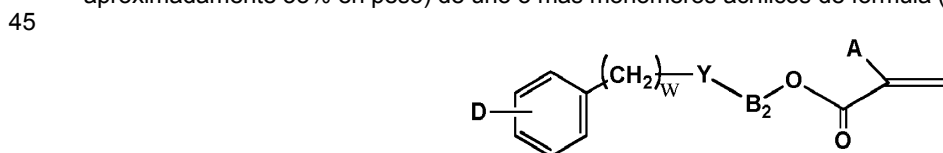
20 G es H, alquilo C₁-C₄, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCO₂H o R'-X'-Q'-C(=O)CA=CH₂; y n=45-225 cuando G=H, alquilo C₁-C₄, (CH₂)_mNH₂ o (CH₂)_mCO₂H; de otro modo, n=51-225.

25 Los componentes polimerizables que contienen poli(etilenglicol) de fórmula (II) se pueden elaborar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar según los procedimientos descritos anteriormente o según se describe en la patente de EE. UU. N° 8.449.610 (incorporada en la presente mediante referencia en su totalidad).

30 Componentes polimerizables que contienen poli(etilenglicol) de fórmula (II) preferidos son aquellos en los que: X y X' son independientemente entre sí un enlace directo u O; R y R' son un enlace directo; Q y Q' son independientemente entre sí un enlace directo o C(=O)NHCH₂CH₂O; A' es H o CH₃; G es alquilo C₁-C₄ o R'-X'-Q'-C(=O)CA=CH₂; y n=45-180 cuando G=alquilo C₁-C₄; de otro modo, n=51-225.

35 Aunque la cantidad total del componente de fórmula (II) contenida en los materiales para dispositivos de la presente invención es 1-5% en peso, es preferiblemente 2-5% en peso y lo más preferiblemente es 2-4% en peso, de la cantidad total de componentes polimerizables de los materiales para dispositivos, esta cantidad puede comprender un componente de fórmula (II) o combinaciones de componentes de fórmula (II). El componente de fórmula (II) tiene un peso molecular medio en número de 2.000-10.000 Daltons, preferiblemente 2.000-8.000 Daltons, más preferiblemente 2.000-6.000 Daltons y lo más preferiblemente 2.500-6.000 Daltons.

40 En otra realización preferida, la composición polimerizable para elaborar un material para dispositivos oftálmicos de la invención comprende además de aproximadamente 10% a aproximadamente 45% en peso (preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 40% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% en peso) de uno o más monómeros acrílicos de fórmula (III)



en la que: A es H o CH₃;

50 B₂ es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_z;

m es 2-6;

55 z es 1-10;

Y es un enlace directo, O, S o NR', con la condición de que si Y es O, S o NR', entonces B₂ sea (CH₂)_m;

R' es H, CH₃, C_nH_{2n+1}, iso-OC₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅;

$n'=1-10$;

w es 0-6, con la condición de que $m+w \leq 8$; y

5 D es H, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C₆H₅ o CH₂C₆H₅.

Los monómeros de fórmula (III) se pueden elaborar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el alcohol conjugado del monómero deseado se puede combinar en un recipiente de reacción con acrilato de metilo, titanato de tetrabutilo (catalizador) y un inhibidor de la polimerización tal como 4-benciloxifenol. A continuación, el
10 recipiente se puede calentar para facilitar la reacción y destilar los subproductos de reacción para conducir la reacción hasta la finalización. Esquemas de síntesis alternativos implican añadir ácido acrílico al alcohol conjugado y catalizar con una carbodiimida o mezclar el alcohol conjugado con cloruro de acrilóilo y una base tal como pirdina o trietilamina.

15 Monómeros adecuados de fórmula (III) incluyen, pero no se limitan a: 2-etilfenoxiacrilato; 2-etilfenoximetacrilato; acrilato de fenilo; metacrilato de fenilo; acrilato de bencilo; metacrilato de bencilo; acrilato de 2-feniletilo; metacrilato de 2-feniletilo; acrilato de 3-fenilpropilo; metacrilato de 3-fenilpropilo; acrilato de 4-fenilbutilo; metacrilato de 4-fenilbutilo; acrilato de 4-metilfenilo; metacrilato de 4-metilfenilo; acrilato de 4-metilbencilo; metacrilato de 4-metilbencilo; acrilato de 2,2-metilfeniletilo; metacrilato de 2,2-metilfeniletilo; acrilato de 2,3-metilfeniletilo; metacrilato de 2,3-metilfeniletilo; acrilato de 2,4-metilfeniletilo; metacrilato de 2,4-metilfeniletilo; acrilato de 2-(4-propilfenil)etilo; metacrilato de 2-(4-propilfenil)etilo; acrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo; metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo; acrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo; 2-(4-metoxifenil)etilo; acrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo; metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo; acrilato de 2-(2-clorofenil)etilo; metacrilato de 2-(2-clorofenil)etilo; acrilato de 2-(3-clorofenil)etilo; metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo; acrilato de 2-(4-clorofenil)etilo; metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo; acrilato de 2-(4-bromofenil)etilo; metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo; acrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo; metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo; acrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo; metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo; acrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo; metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo; acrilato de 2-(feniltio)etilo; metacrilato de 2-(feniltio)etilo; acrilato de 2-benciloxietilo; acrilato de 3-benciloxipropilo; metacrilato de 2-benciloxietilo; metacrilato de 3-benciloxipropilo; acrilato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo; metacrilato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo; o combinaciones de los mismos.

20 Monómeros arilacrílicos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que B₁ es (CH₂)_{m1}, m1 es 2-5, Y₁ es nada u O, w1 es 0 o 1 y D₁ es H. Los más preferidos son acrilato de 2-feniletilo; acrilato de 3-fenilpropilo; acrilato de 4-fenilbutilo; acrilato de 5-fenilpentilo; acrilato de 2-benciloxietilo; acrilato de 3-benciloxipropilo; acrilato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo; y sus correspondientes metacrilatos.

25 La composición polimerizable para elaborar un material para dispositivos oftálmicos de la invención comprende además preferiblemente un agente de reticulación polimerizable. El agente de reticulación puede ser cualquier compuesto terminalmente etilénicamente insaturado que tenga más de un grupo insaturado. Agentes de reticulación adecuados incluyen, por ejemplo: dimetacrilato de etilenglicol; dimetacrilato de dietilenglicol; dimetacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, metacrilato de alilo; dimetacrilato de 1,3-propanodiol; dimetacrilato de 2,3-propanodiol; dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; dimetacrilato de 1,4-butanodiol; diacrilato de etilenglicol; diacrilato de dietilenglicol; diacrilato de trietilenglicol, diacrilato tetraetilenglicol, acrilato de alilo; diacrilato de 1,3-propanodiol; diacrilato de 2,3-propanodiol; diacrilato de 1,6-hexanodiol; diacrilato de 1,4-butanodiol; N,N'-hexametenbisacrilamida; N,N'-hexametenbismetacrilamida; N,N'-dihidroxietilenbisacrilamida; N,N'-dihidroxietilenbismetacrilamida; N,N'-metilenbisacrilamida; N,N'-metilenbismetacrilamida; CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂ donde p=1-50; CH₂=CHC(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)CH=CH₂ donde p=1-50; CH₂=C(CH₃)C(=O)O(CH₂)_tO-C(=O)C(CH₃)=CH₂ donde t=3-20; y CH₂=CHC(=O)O(CH₂)_tO-C(=O)CH=CH₂ donde t=3-20. Un monómero de reticulación preferido es CH₂=C(CH₃)C(=O)O-(CH₂CH₂O)_p-C(=O)C(CH₃)=CH₂ donde p es tal que el peso molecular medio en número es aproximadamente 400, aproximadamente 600 o aproximadamente 1000.
30 Otros monómeros de reticulación preferidos son dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol y diacrilato de 1,4-butanodiol (BDDA).

35 Generalmente, la cantidad total del componente de reticulación es al menos 0,1% en peso y, dependiendo de la identidad y la concentración de los componentes restantes y las propiedades físicas deseadas, puede variar hasta aproximadamente 20% en peso. El intervalo de concentración preferido para el componente de reticulación es 1-5% para compuestos hidrófobos pequeños con pesos moleculares típicamente menores de 500 Daltons, y 5-17% (p/p) para compuestos hidrófilos mayores.

40 Además de uno o más monómeros de fórmula (I), uno o más monómeros de fórmula (II), uno o más monómeros de fórmula (III) y uno o más agentes de reticulación, los materiales para dispositivos oftálmicos de la presente invención también pueden contener otros ingredientes, incluyendo, pero no limitados a, absorbentes de radiación UV (o agentes de absorción UV) polimerizables, tintes coloreados polimerizables, aditivos para reducir la pegajosidad, monómeros de siloxano, y combinaciones de los mismos.

65 También se puede incluir un agente de absorción de ultravioleta (UV) polimerizable en los materiales de la presente invención. El agente de absorción de UV polimerizable puede ser cualquier compuesto que absorba luz UV (es decir,

luz que tiene una longitud de onda más corta que aproximadamente 380 nm) y opcionalmente luz violeta de alta energía (HEVL) (es decir, luz que tiene una longitud de onda entre 380 nm y 440 nm), pero no absorbe una cantidad sustancial de luz visible que tiene una longitud de onda mayor de 440 nm. El compuesto de absorción UV se incorpora en la mezcla de monómeros y se atrapa en la matriz polimérica cuando la mezcla de monómeros se polimeriza. Cualesquiera agentes de absorción de UV polimerizables adecuados se pueden usar en la invención. Un agente de absorción de UV polimerizable usado en la invención comprende un resto benzofenona o preferiblemente un resto benzotriazol. Los agentes de absorción de UV que contienen benzofenona polimerizables se pueden preparar según procedimientos descritos en las Patentes de EE. UU. N° 3.162.676 y 4.304.895 o se pueden obtener de proveedores comerciales. Los agentes de absorción de UV que contienen benzotriazol polimerizables se pueden preparar según procedimientos descritos en las Patentes de EE. UU. N° 3.299.173, 4.612.358, 4.716.234, 4.528.311, 8.153.703 y el documento US 8.232.326 o se pueden obtener de proveedores comerciales.

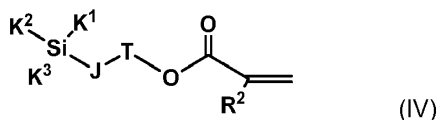
Ejemplos de agentes de absorción de UV que contienen benzofenona polimerizables preferidos incluyen sin limitación 2-hidroxi-4-acriloxialcoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metacriloxialcoxibenzofenona, alil-2-hidroxi-4-acrilolletoxi-2-hidroxi-4-metacrilolletoxi-2-hidroxi-4-metacrilolletoxibenzofenona (UV2), 2-hidroxi-4-metacrilolletoxibenzofenona (UV7) o combinaciones de las mismas.

Ejemplos de agentes de absorción de UV que contienen benzotriazol y agentes de absorción de UV/HEVL polimerizables preferidos incluyen sin limitación: 2-(2-hidroxi-5-vinilfenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5-acrililoxifenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-3-metacrilamidometil-5-terc-octilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacrilamidofenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacrilamidofenil)-5-metoxibenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxipropil-3'-t-butil-fenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxipropilfenil)benzotriazol, metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo (WL-1), metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo (WL-5), metacrilato de 3-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo (WL-2), metacrilato de 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo (WL-3), metacrilato de 3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo (WL-4), metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo (WL-6), metacrilato de 2-hidroxi-5-metil-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo (WL-7), 4-alil-2-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-metoxifenol (WL-8), 2-(2'-Hidroxi-3'-terc-5'[3''-(4''-vinilbenciloxi)propoxi]fenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol, fenol, 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-(1,1-dimetiletil)-4-etenilo (UVAM), 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxietilfenil)benzotriazol (éster 2-metil-, 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etilico de ácido 2-propenoico, Norbloc), 2-(2'-hidroxi-3'-terc-butil-5'-[3'-metacriloloxipropoxi]fenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV13), 2-[2'-hidroxi-3'-terc-butil-5'-(3'-acriloloxipropoxi)fenil]-5-trifluorometil-2H-benzotriazol (CF₃-UV13), 2-(2'-hidroxi-5-metacrilamidofenil)-5-metoxibenzotriazol (UV6), 2-(3-alil-2-hidroxi-5-metilfenil)-2H-benzotriazol (UV9), 2-(2-Hidroxi-3-metil-5-metilfenil)-2H-benzotriazol (UV12), 2-3'-t-butil-2'-hidroxi-5'-(3''-dimetilvinilsililpropoxi)-2'-hidroxifenil)-5-metoxibenzotriazol (UV15), 2-(2'-hidroxi-5'-metacrilolpropil-3'-terc-butilfenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV16), 2-(2'-hidroxi-5'-acrilolpropil-3'-terc-butilfenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV16A), éster 3-[3-terc-butil-5-(5-clorobenzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]-propílico de ácido 2-metilacrilico (16-100, N° CAS 96478-15-8), metacrilato de 2-(3-(terc-butil)-4-hidroxi-5-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenoxi)etilo (16-102); 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-metoxi-4-(2-propen-1-il)fenol (N° CAS#1260141-20-5); 2-[2-Hidroxi-5-[3-(metacriloloxi)propil]-3-terc-butilfenil]-5-cloro-2H-benzotriazol; homopolímero de 2-(5-etenil-2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-fenol (9CI) (N° CAS#83063-87-0).

Más preferiblemente, un agente de absorción UV polimerizable es 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-metil-6-(2-metilalil)fenol (oNTP), metacrilato de 3-[3-terc-butil-4-hidroxi-5-(5-metoxi-2-benz[d][1,2,3]triazol-2-il)fenoxi]propilo (UV13) y metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etilo (Norbloc 7966) o combinaciones de los mismos.

Además de los materiales de absorción de ultravioleta, los dispositivos oftálmicos formados por los copolímeros de la presente invención pueden incluir tintes coloreados, tales como los tintes amarillos divulgados en la Patente de EE. UU. N° 5.470.932.

El material para dispositivos de la presente invención también puede contener aditivos para reducir o eliminar la pegajosidad. Ejemplos de estos aditivos incluyen los divulgados en las Patentes de EE. UU. N° 7.585.900 y 7.714.039. en una realización, el material para dispositivos de la presente invención también contiene un monómero de siloxano de fórmula (IV)



en la que

R² es H o CH₃;

T es un enlace directo, O(CH₂)_b o OCH₂CH(OH)CH₂;

b es 1-3;

J es $(\text{CH}_2)_z$; y

5 K^1 , K^2 y K^3 son independientemente CH_3 , C_6H_5 o $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$.

Los monómeros de fórmula (IV) se pueden elaborar mediante métodos conocidos y en algunos casos están disponibles comercialmente. Monómeros preferidos de fórmula (IV) son aquellos en los que R^2 es CH_3 , T es un enlace directo o $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, J es $(\text{CH}_2)_3$ y K^1 , K^2 y K^3 son independientemente CH_3 , C_6H_5 o $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$.

10 Los monómeros más preferidos de fórmula (IV) son los seleccionados del grupo que consiste en: metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]-propilo ("TRIS"); 3-(metacriloxi-2-hidroxipropoxi)propilmetilbis(trimetoxi)silano (SiMA); metacriloxipropilpentametildisiloxano; 3-metacriloxipropilbis(trimetilsiloxi)metilsilano; metacriloximetiltris(trimetilsiloxi)silano; (metacriloximetil)fenil-dimetilsilano y (metacriloximetil)bis(trimetilsiloxi)metilsilano.

La cantidad de monómero de fórmula (IV) en los materiales de la presente invención variará de 5-30%, preferiblemente 5-25% y lo más preferiblemente 5-15%.

20 Los copolímeros de esta invención se preparan mediante métodos de polimerización convencionales. Por ejemplo, se prepara una mezcla de los monómeros líquidos de fórmula (I)-(III) y un agente de reticulación en las proporciones deseadas, junto con cualesquiera otros componentes polimerizables, tales como un absorbente UV, un tinte amarillo y/o un aditivo para reducir la pegajosidad, y un iniciador de radicales libres térmico convencional. A continuación, la mezcla se puede introducir en un molde de la conformación deseada, y la polimerización se puede llevar a cabo 25 térmicamente (es decir, mediante calentamiento) o fotoquímicamente (es decir, mediante radiación actínica, p. ej., radiación UV y/o radiación visible) para activar el iniciador.

Ejemplos de iniciadores térmicos incluyen: pero no se limitan a, azonitrilos, tales como 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN); peróxidos, tales como peróxido de benzoílo; peroxicarbonatos, tales como peroxidicarbonato de bis-(4-t-butilciclohexilo), y similares. Un iniciador preferido es AIBN.

35 Cuando la polimerización se lleva a cabo fotoquímicamente, el molde debe ser transparente a radiación actínica de una longitud de onda capaz de iniciar la polimerización. También se pueden introducir compuestos fotoiniciadores convencionales, p. ej., un fotoiniciador de tipo benzofenona o de óxido de bisacilfosfina (BAPO), para facilitar la polimerización. Fotoiniciadores adecuados son éter metílico de benzoína, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclohexil-fenil-cetona, fotoiniciadores de tipo Darocur e Irgacur (preferiblemente Darocur 1173®, Darocur 2959® e Irgacure 819®), y fotoiniciadores Norrish Tipo I basados en germanio que son capaces de 40 iniciar una polimerización por radicales libres bajo irradiación con una fuente lumínica que incluye una luz en la región de aproximadamente 400 a aproximadamente 550 nm. Ejemplos de iniciadores de benzoilfosfina incluyen óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenilfosfina; óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-propilfenilfosfina y óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-butilfenilfosfina. Ejemplos de fotoiniciadores Norrish Tipo I basados en germanio son compuestos de acilgermanio descritos en el documento US 7.605.190 (incorporada en la presente mediante referencia en su totalidad).

45 Independientemente del iniciador o el método de curado elegido, el procedimiento de curado se debe controlar para evitar la polimerización rápida, que puede dar materiales polimerizados que tienen más pegajosidad que los mismos materiales polimerizados más lentamente.

50 Una vez que se han curado los materiales para dispositivos oftálmicos de la presente invención, se extraen en un disolvente adecuado para retirar de los materiales tantos componentes sin reaccionar como sea posible. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen acetona, metanol y ciclohexano. Un disolvente preferido para la extracción es la acetona.

55 Las IOLs construidas de los materiales para dispositivos oftálmicos divulgados pueden ser de cualquier diseño capaz de ser enrollado o plegado en una sección transversal pequeña que se pueda encajar a través de una incisión relativamente menor. Por ejemplo, las IOLs pueden ser de lo que se conoce como un diseño de una pieza o de múltiples piezas. Típicamente, una IOL comprende un elemento óptico y al menos un elemento háptico. El elemento óptico es la porción que sirve como la lente y los elementos hápticos están unidos al elemento óptico y son como 60 brazos que mantienen al elemento óptico en su lugar apropiado del ojo. El elemento óptico y el elemento o los elementos hápticos pueden ser del mismo material o uno diferente. Una lente de múltiples piezas se llama así debido a que el elemento óptico y el elemento o los elementos hápticos se elaboran separadamente y a continuación los elementos hápticos se unen al elemento óptico. En una lente de una sola pieza, el elemento óptico y los elementos hápticos están formados por una pieza de material. Dependiendo del material, los elementos hápticos, a 65 continuación, se cortan o se tornean del material para producir la IOL.

Además de IOLs, los materiales para dispositivos oftálmicos de la presente invención también son adecuados para el uso en otros dispositivos, incluyendo lentes de contacto, queratoprótesis, lentes intracorneales, implantes o anillos corneales y dispositivos de filtración para el glaucoma.

- 5 Estos materiales para dispositivos se pueden usar para formar lentes intraoculares con baja pegajosidad superficial y altos índices de refracción. Las lentes hechas de estos materiales son flexibles y transparentes, se pueden insertar en el ojo a través de una incisión relativamente pequeña y recuperan su conformación original después de haberse insertado.
- 10 La divulgación previa permitirá a un experto normal en la técnica poner en práctica la invención. A fin de permitir que el lector comprenda mejor las realizaciones específicas y las ventajas de la misma, se sugiere la referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Sin embargo, los siguientes ejemplos no se deben leer para limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

15 Síntesis de 2-[4-(4-fenoxifenoxi)fenil]etanol

Se cargaron 4-fenoxifenol (95,0 g, 0,51 mol), THF (100 ml), hidróxido sódico (24 g, 0,6 mol) y agua desionizada (80 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l. La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por la retirada de disolvente bajo presión reducida. A continuación, el sólido blanco se secó bajo vacío (70 mtorr) a 150°C durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadieron al matraz 1-bromo-4-[2-(fenilmetoxi)etil]benceno (150 g, 0,51 mol) y piridina anhidra (100 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, seguido por la adición de cloruro cuproso (5 g, 0,05 mol). A continuación, la mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 min adicionales y a continuación se selló bajo nitrógeno y se agitó magnéticamente en un baño de aceite de 130°C durante una semana. Después de la retirada de piridina bajo vacío, el producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno (600 ml) y se lavó con HCl 2 N (200 ml x 3), NaOH 2 N (200 ml x3). Después de la retirada de disolvente bajo presión reducida, el producto en bruto se recristalizó en metanol/acetato de etilo (9/1, v/v). A continuación, el producto se hidrogenó a 0,69 MPa (100 PSI) en THF usando paladio 10% sobre carbono como catalizador para dar 2-[4-(4-fenoxifenoxi)fenil]etanol en bruto. A continuación, este producto se destiló bajo vacío seguido por recristalización en hexanos/acetato de etilo (1/1, v/v) para dar el producto como cristales blancos (122 g, 78% a lo largo de dos etapas).

30 Síntesis de acrilato de 2-[4-(4-fenoxifenoxi)fenil]etilo (P3E2EA):

Se cargaron 2-[4-(4-fenoxifenoxi)fenil]etanol (61,2 g, 0,2 mol), trietilamina anhidra (60 ml, 0,42 mol) y cloruro de metileno anhidro (300 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador mecánico. Esta solución se enfrió en baño de hielo/sal bajo una atmósfera de aire seco durante 15 min. Se añadió cloruro de acrilóilo (22 ml, 0,27 mol) a la solución fría vigorosamente agitada a través de un embudo de adición a lo largo de 60 min y la velocidad de adición se ajustó para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo/sal durante dos horas adicionales seguido por desactivación con la adición de HCl 2 M (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con agua desionizada (200 ml x 3), bicarbonato sódico acuoso (200 ml x 2) y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la retirada de disolventes bajo presión reducida daban el producto en bruto como un aceite marrón claro que se purificó sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (9/1, v/v) como eluyente para dar P3E2EA como un polvo blanco (62 g, 86%).

Ejemplo 2

Síntesis de acrilato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo (DEGMB): Se cargaron éter monobencílico de dietilenglicol (98,0 g, 0,5 mol), trietilamina anhidra (120 ml, 0,85 mol) y THF anhidro (300 ml) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con agitador mecánico. La solución se enfrió en un baño de hielo/sal bajo una atmósfera de aire seco durante 15 minutos. Se añadió cloruro de acrilóilo (55 ml, 0,68 mol) a la solución fría vigorosamente agitada a través de un embudo de adición a lo largo de 90 minutos y la velocidad de adición se ajustó para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo/sal durante dos horas adicionales seguido por desactivación con la adición de HCl 2 M (400 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con agua desionizada (200 ml x 3), bicarbonato sódico acuoso (200 ml x 2) y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la retirada de disolventes bajo presión reducida daban el producto en bruto como un aceite marrón claro que se purificó sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (4/1, v/v) como eluyente para dar el producto final como un aceite incoloro (105,0 g, 0,42 mol, rendimiento: 84%).

55 Ejemplo 3

Polímeros reticulados

5 Los monómeros de los Ejemplos 1 y 2 se formularon como se muestra en la Tabla 1. Las muestras de prueba que medían 0,9 mm de grosor se curaron con luz azul a 55°C durante 1 hora. Las muestras se extrajeron en acetona durante 20 horas a 55°C y a continuación se secaron lentamente a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido por vacío (0,1 mm Hg) durante un mínimo de 20 horas a 70°C.

Tabla 1

Componente	EJEMPLO (% p/p)		
	44B	44E	54C
P3E2EA	51,45	66,66	--
P4E3EA	--	--	66,66
DEGMBA	45,20	25,00	24,99
PoliPEGMA	-	4,99	5,00
BDDA	1,55	1,50	1,51
oMTP	1,76	1,80	1,80
Bloqueador de luz azul	0,04	0,04	0,04
Irgacure 819	0,21	0,30	0,32

PTEA = acrilato de 2-(feniltio)etilo

10 PTEMA = metacrilato de 2-(feniltio)etilo

BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol

poliPEGMA = polímero terminado en metacrilato con Mn = 3.900 derivado de metacrilato de éter monometílico de PEG(350)

oMTP = 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-metil-6-(2-metilalil)fenol

15 Bloqueador de luz azul = N-[2-[4-hidroxi-3-[2-(2-metilfenil)diacencil]fenil]etil]metacriamida

Irgacure 819 = óxido de fenilbis(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfina

20 Las muestras preparadas anteriormente se hidrataron en un baño de agua a 23°C y el % de EWC (contenido de agua en equilibrio) y el índice de refracción se determinaron a 23°C. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

25 Las propiedades de tracción de las muestras preparadas anteriormente también se evaluaron como sigue. Probetas de barra para tracción en el modo de "huesos para perro" se cortaron de cada grupo de muestra usando un troquel y una prensa. Típicamente, se prepararon 3 probetas por plancha y 9 probetas totales por formulación. Las propiedades de tracción se midieron usando un extensímetro Instron 5543 a una velocidad de la cruceta de 500 mm/min. Se obtuvieron los datos de estrés en la rotura, % de deformación en la rotura, módulo de Young y módulo secante de 100%. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

30 La resistencia al resplandor se determinó introduciendo tres lentes de cada formulación en viales de 20 ml que contenían aproximadamente 20 ml de agua desionizada e incubándolas en un baño de agua a 45°C durante 24 horas. Los viales de muestra se retiraron del baño de agua y se pusieron sobre la mesa de laboratorio para enfriar hasta temperatura ambiente (típicamente 23-24°C). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, cada lente se observó usando un microscopio Olympus BX60 bajo ajustes de campo brillante (BF) y campo oscuro (DFA) a 10 aumentos con un amplificador de 2 aumentos.

35 El porcentaje en peso de materias extraíbles se determinó como sigue. Tres-cinco planchas de polímero de cada formulación curada se pesaron para el % de materias extraíbles. Las planchas de polímero se extrajeron en acetona durante al menos 16 horas a temperatura ambiente con un cambio de disolvente después de la primera hora, y a continuación se dejaron secar mientras se cubrían con papel de aluminio a temperatura ambiente durante 8 horas. Las planchas se secaron adicionalmente bajo atmósfera reducida a 60°C durante al menos 16 horas. Las planchas se retiraron y se enfriaron hasta temperatura ambiente (23°C). Las planchas previamente pesadas se pesaron de nuevo para el % de materias extraíbles. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

40

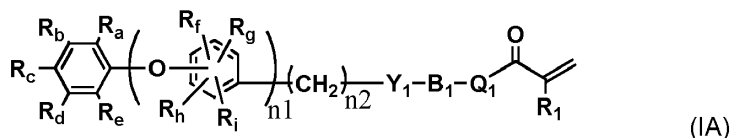
ES 2 676 743 T3

Tabla 2

Id. Muestra	% de Materias extraíbles (N = 12)	EWC (%)	I. R. a 589 nm (hidratado)	Módulo de Young (MPa)	Deformación en la rotura (%)	Módulo secante de 100% (MPa)
44B	2,9	0,6	1,574	----	----	----
44E	4,7	1,6	1,582	22,3	128	1,7
54C	3,3	1,4	1,587	25,6	125	1,9

REIVINDICACIONES

1. Un material polimérico para dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, que tiene un índice de refracción de 1,57 o más medido a 589 nm y a temperatura ambiente (23±3°C) en estado totalmente hidratado, un módulo de Young de aproximadamente 60 MPa o menos, una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 35°C o menos, una elongación de al menos 100%, en donde el material polimérico para dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos es un producto de copolimerización de una composición polimerizable que comprende a) de 40% a 95% en peso de al menos un monómero que contiene poli(feniléter) de fórmula (IA), y b) de 1% a 6% en peso de un componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) que comprende al menos un grupo polimerizable que es un grupo acrilóilo (OC(=O)CH=CH₂), metacrilóilo (OC(=O)CCH₃=CH₂), acrilamido (NHC(=O)CH=CH₂), metacrilamido (NHC(=O)CCH₃=CH₂) o tiol,

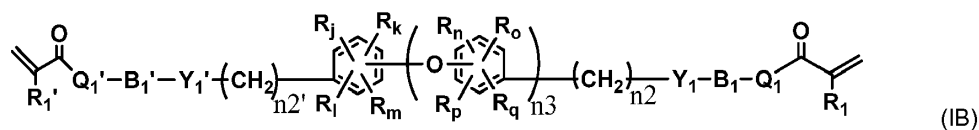


en donde:

- 15 R₁ es H o CH₃;
- R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h y R_i son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₁₂ o alcoxi C₁-C₁₂;
- 20 B₁ es un enlace directo, (CH₂)_{m1} o (OCH₂CH₂)_{m2}, en los que m₁ es 2-6 y m₂ es 1-10;
- Q₁ es un enlace directo, O, NH o C(=O)NH(CH₂)_{m3}O en el que m₃ es un número entero de 2-6;
- 25 n₁ es un número entero de 1 a 9;
- n₂ es un número entero de 0 a 6; e
- Y₁ es un enlace directo, O, S, OC(=O)NH, NHC(=O)NH o NR' en el que R' es H, alquilo C₁-C₁₀, C₆H₅ o CH₂C₆H₅.

2. El material para dispositivos según la reivindicación 1, en donde el material para dispositivos se caracteriza por tener un índice de refracción de 1,58 o más medido a 589 nm y a temperatura ambiente en estado totalmente hidratado, un módulo de Young de 1 MPa a 45 MPa, una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 30°C o menos, una elongación de al menos 110%.

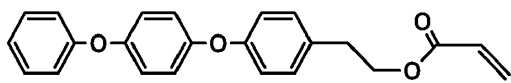
3. El material para dispositivos según la reivindicación 1 o 2, en el que la composición polimerizable comprende un agente de reticulación que contiene poli(feniléter) de fórmula (IB)



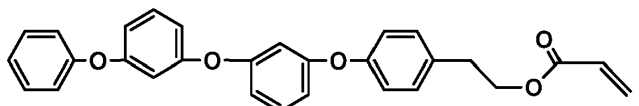
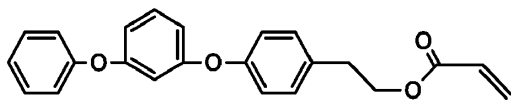
en la que:

- 40 R₁ y R₁' son independientemente entre sí H o CH₃;
- R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o, R_p y R_q son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₁₂ o alcoxi C₁-C₁₂;
- 45 B₁ y B₁' son independientemente entre sí un enlace directo, (CH₂)_{m1} o (OCH₂CH₂)_{m2}, en los que m₁ es 2-6 y m₂ es 1-10;
- Q₁ y Q₁' son independientemente entre sí un enlace directo, O, NH o C(=O)NH(CH₂)_{m3}O en el que m₃ es un número entero de 2-6;
- 50 n₂ y n₂' son independientemente entre sí un número entero de 0 a 6;
- n₃ es un número entero de 1 a 100; y
- 55 Y₁ e Y₁' son independientemente entre sí un enlace directo, O, S, OC(=O)NH, NHC(=O)NH o NR' en el que R' es H, alquilo C₁-C₁₀, C₆H₅ o CH₂C₆H₅.

4. El material para dispositivos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho al menos un monómero que contiene poli(feniléter) se selecciona del grupo que consiste en:

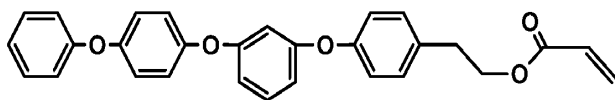


5



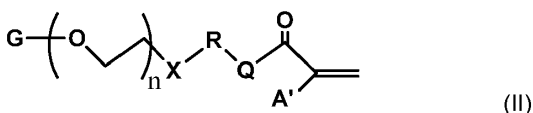
y

10



5. El material para dispositivos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) está representado por la fórmula (II)

15



en la que: A' es H o CH₃; Q y Q' son independientemente entre sí un enlace directo, O, NH o C(=O)NHCH₂CH₂O; X y X' son independientemente un enlace directo, O, NH, OC(=O)NH o NHC(=O)NH; R y R' son independientemente entre sí un enlace directo o (CH₂)_p; p=1-3; m=2-6; G es H, alquilo C₁-C₄, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCO₂H o R'-X'-Q'-C(=O)CA=CH₂; y n=45-225 cuando G=H, alquilo C₁-C₄, (CH₂)_mNH₂ o (CH₂)_mCO₂H; de otro modo, n=51-225.

20

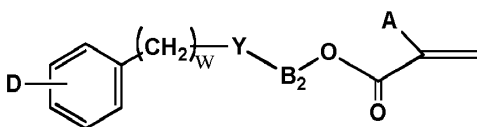
6. El material para dispositivos según la reivindicación 5, en el que en la fórmula (II), X y X' son independientemente entre sí un enlace directo u O; R y R' son un enlace directo; Q y Q' son independientemente entre sí un enlace directo o C(=O)NHCH₂CH₂O; A' es H o CH₃; G es alquilo C₁-C₄ o R'-X'-Q'-C(=O)CA=CH₂; y n=45-180 cuando G=alquilo C₁-C₄; de otro modo, n=51-225.

25

7. El material para dispositivos según la reivindicación 5 o 6, en el que el componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) de fórmula (II) tiene un peso molecular medio en número de 2.000-10.000 Daltons.

30

8. El material para dispositivos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la composición polimerizable para elaborar un material para dispositivos oftálmicos de la invención comprende además de 10% a 45% en peso de uno o más monómeros acrílicos de fórmula (III)



35

en la que: A es H o CH₃; B₂ es (CH₂)_m o [O(CH₂)₂]_z; m es 2-6; z es 1-10; Y es un enlace directo, O, S o NR', con la condición de que si Y es O, S o NR', entonces B₂ sea (CH₂)_m; R' es H, CH₃, C_mH_{2n+1}, iso-OC₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅; n'=1-10; w es 0-6, con la condición de que m+w≤8; y D es H, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C₆H₅ o CH₂C₆H₅.

40

9. El material para dispositivos según la reivindicación 8, en el que el monómero de fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en: 2-etilfenoxiacrilato; 2-etilfenoximetacrilato; acrilato de fenilo; metacrilato de fenilo; acrilato de bencilo; metacrilato de bencilo; acrilato de 2-feniletilo; metacrilato de 2-feniletilo; acrilato de 3-fenilpropilo; metacrilato de 3-fenilpropilo; acrilato de 4-fenilbutilo; metacrilato de 4-fenilbutilo; acrilato de 4-metilfenilo; metacrilato de 4-metilfenilo; acrilato de 4-metilbencilo; metacrilato de 4-metilbencilo; acrilato de 2,2-metilfeniletilo; metacrilato de 2,2-metilfeniletilo; acrilato de 2,3-metilfeniletilo; metacrilato de 2,3-metilfeniletilo; acrilato de 2,4-metilfeniletilo; metacrilato de 2,4-metilfeniletilo; acrilato de 2-(4-propilfenil)etilo; metacrilato de 2-(4-propilfenil)etilo; acrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo; metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo; acrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo; metacrilato de 2-(4-

45

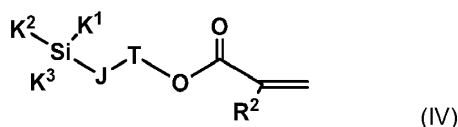
5 metoxifenil)etilo; acrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo; metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo; acrilato de 2-(2-clorofenil)etilo; metacrilato de 2-(2-clorofenil)etilo; acrilato de 2-(3-clorofenil)etilo; metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo; acrilato de 2-(4-clorofenil)etilo; metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo; acrilato de 2-(4-bromofenil)etilo; metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo; acrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo; metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo; acrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo; metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo; acrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo; metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo; acrilato de 2-(feniltio)etilo; metacrilato de 2-(feniltio)etilo; acrilato de 2-benciloxietilo; acrilato de 3-benciloxipropilo; metacrilato de 2-benciloxietilo; metacrilato de 3-benciloxipropilo; acrilato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo; metacrilato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo; y combinaciones de los mismos.

10 10. El material para dispositivos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición polimerizable comprende además un agente de reticulación que contiene poli(feniléter) de fórmula (IB) según se define en la reivindicación 3 y/o un agente de reticulación seleccionado del grupo que consiste en dimetacrilato de etilenglicol; dimetacrilato de dietilenglicol; dimetacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, metacrilato de alilo; dimetacrilato de 1,3-propanodiol; dimetacrilato de 2,3-propanodiol; dimetacrilato de 1,6-hexanodiol; dimetacrilato de 1,4-butanodiol; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ donde $p=1-50$; y $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ donde $t=3-20$; y sus correspondientes acrilatos.

20 11. El material para dispositivos según la reivindicación 10, en el que el agente de reticulación se selecciona del grupo que consiste en: $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ donde p es tal que el peso molecular medio en número es aproximadamente 400, aproximadamente 600 o aproximadamente 1000; dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA); dimetacrilato de dietilenglicol; dimetacrilato de trietilenglicol; diacrilato de trietilenglicol; y diacrilato de 1,4-butanodiol (BDDA).

25 12. El material para dispositivos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la composición polimerizable comprende además uno o más componentes polimerizables seleccionados del grupo que consiste en un absorbente de UV polimerizable, un tinte coloreado polimerizable, un monómero de siloxano y combinaciones de los mismos.

30 13. El material para dispositivos según la reivindicación 12, en el que la composición polimerizable comprende además un monómero de siloxano de fórmula (IV)



35 en la que: R^2 es H o CH_3 ; T es un enlace directo, $\text{O}(\text{CH}_2)_b$ o $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$; b es 1-3; J es $(\text{CH}_2)_z$; y K^1 , K^2 y K^3 son independientemente CH_3 , C_6H_5 o $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$.

14. Un dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico que comprende un material para dispositivos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

40 15. El dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico según la reivindicación 14, en donde el dispositivo oftálmico u otorrinolaringológico es una lente intraocular.