

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 166**

51 Int. Cl.:

**G02B 5/22** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

**C07C 225/22** (2006.01)

**G02B 5/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2008 PCT/US2008/055834**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08109624**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2008 E 08731378 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2130071**

54 Título: **Filtros de luz que comprenden un cromóforo que se encuentra en la naturaleza y sus derivados**

30 Prioridad:

**05.03.2007 US 893065 P**

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

**07.02.2019**

73 Titular/es:

**BENZ RESEARCH AND DEVELOPMENT CORPORATION (100.0%)  
Post Office Box 1839, 6447 Parkland Drive  
Sarasota  
Florida 34230-1839, US**

72 Inventor/es:

**BENZ, PATRICK, H. y  
ORS, JOSE, A.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 699 166 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

Filtros de luz que comprenden un cromóforo que se encuentra en la naturaleza y sus derivados

**Antecedentes**

5 Ha habido una variedad de tintes propuestos para su empleo como compuestos polimerizables para afectar la coloración de plásticos ópticos para lentes y dispositivos oculares. La mayoría de éstos se relacionan con varios compuestos de difenil azo o trifenil diazo. Estos generalmente reivindican proporcionar protección contra UV así como capacidad de bloqueo de la luz azul debido a su color amarillo o amarillo anaranjado. Debido a que el cristalino humana es de color amarillo pálido en personas jóvenes y de color amarillo parduzco en personas mayores, estos tintes sirven para proporcionar protección contra UV además de la capacidad de filtrado de la luz azul.

Además, la Patente de EE.UU. nº 6.825.975 (Gallas) describe un filtro de luz preparado polimerizando por oxidación 3-hidroxiquinurenina para formar compuestos complejos absorbentes de la luz visible que tienen un espectro de absorción muy amplio que es muy diferente de la 3-hidroxiquinurenina. Además, este sistema está limitado a la

15 3-hidroxiquinurenina polimerizada por oxidación y no proporciona versatilidad y capacidad de ajuste. Además, este sistema solo proporciona la capacidad de filtrado de la luz azul. La funcionalidad de los aminoácidos todavía está presente.

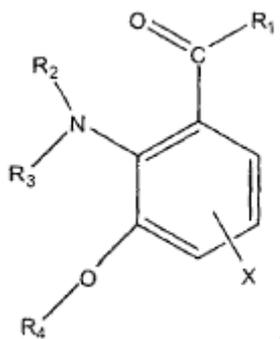
Un nuevo glucósido y agente absorbente y dispersante de UV que contiene el mismo se describe p. ej. en la patente JP6157579. Filtros de la luz que usan el producto de polimerización oxidativa de 3-hidroxiquinurenina se describen p. ej. en el documento US 2005/0041299 A1.

20 Existe necesidad de proporcionar, por ejemplo, estructuras más discretas que sean más fáciles de hacer y que proporcionen un rendimiento mejor y más versátil que pueda ajustarse a aplicaciones concretas.

**Compendio**

Los cromóforos en la presente memoria proceden de quinurenina natural y derivados de los mismos.

25 La presente invención se refiere a una composición que comprende: un polímero obtenido polimerizando un compuesto y opcionalmente al menos un monómero de polimerización adicional, en donde el compuesto está representado por:



en donde R<sub>1</sub> es H o alquilo, o comprende un resto de aminoácido;

en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son individualmente H o alquilo;

30 en donde R<sub>4</sub> comprende un grupo vinilo polimerizable; y

en donde X es un grupo donador de electrones opcional unido al anillo de benceno en la posición 4, 5 o 6.

Además, la presente invención se refiere a un método de preparación de la composición según la presente invención que comprende: proporcionar el compuesto, opcionalmente proporcionar al menos otro monómero de polimerización, y polimerizar el compuesto y opcionalmente al menos otro monómero de polimerización.

35 Además, la presente invención se refiere a un dispositivo que comprende la composición de la presente invención.

Las ventajas incluyen un sistema sintéticamente diverso que puede ajustarse a aplicaciones específicas y compuestos que llevan restos que utilizan las ventajas del sistema del ojo natural. Por ejemplo, se pueden ajustar finas tonalidades de color y propiedades fluorescentes que no se proporcionan con los bloqueadores de UV convencionales.

Las ventajas adicionales incluyen el bloqueo de UV-A y el filtrado de la luz violeta en mayor grado que la 3-hidroxiquinurena en solución salina.

5 Las aplicaciones adecuadas incluyen una lente o dispositivo oftálmico. El dispositivo puede ser una lente dura, lente de contacto, lente intraocular, gafas, gafas de sol u otras lentes protectoras para proteger la retina de los rayos UV y violeta. Otras aplicaciones incluyen un vidrio, filtro y cualquier otro dispositivo no oftálmico para proteger la retina de los rayos UV y violeta. Los dispositivos son adaptables para uso humano.

En una realización, los compuestos o composiciones, después de la polimerización, son adecuados para uso en lentes o dispositivos oftálmicos.

### Breve descripción de las figuras

10 La figura 1 ilustra una fórmula química genérica para un cromóforo.

La figura 2 ilustra una fórmula química genérica para un cromóforo (PVG es un grupo vinilo polimerizable, L es un enlazador).

La figura 3 ilustra una realización concreta.

La figura 4 ilustra propiedades espectrales de transmisión.

15 La figura 5 ilustra propiedades espectrales de transmisión, incluida una de una realización concreta que comprende un compuesto con quinurena.

La figura 6 ilustra propiedades espectrales de transmisión entre una realización concreta y 3-hidroxiquinurena en solución salina.

20 La figura 7 ilustra propiedades espectrales de transmisión entre una realización concreta y el cristalino humano joven.

### Descripción detallada

#### Introducción

Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen tanto formas D como L, y sus mezclas, a menos que se especifique lo contrario.

25 Los materiales para lentes incluidos materiales para lentes hidrófilos e hidrófobos poliméricos son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5.532.289; n° 5.891.932; n° 6.011.081; n° 6.096.799; n° 6.242.508; n° 6.245.830; n° 6.265.465; n° 6.555.598; n° 6.566.417; n° 6.599.959 y n° 6.627.674 describen material de lentes de contacto, monómeros, reticulantes, hidrogeles y métodos de preparación de los mismos.

30 Las propiedades mejoradas de dichas lentes incluyen resistencia mecánica mejorada, retención de agua y estabilidad dimensional. Se puede obtener información y productos adicionales en Benz R&D (Sarasota, FL).

Las patentes de EE. UU. n° 6.267.784, n° 6.517.750 y n° 7.067.602 describen materiales para lentes intraoculares (LIO) y métodos para fabricarlos.

35 Las LIO puede ser una unidad de una pieza con una parte óptica y una parte háptica. Los materiales de LIO pueden formarse con monómeros de metacrilato tales como alcoxi-alkilmetacrilato. Algunas de las propiedades mejoradas incluyen una buena retención de agua y estabilidad dimensional. También se describen los materiales de LIO, además, mejorados con agentes de reticulación y absorbentes de UV.

40 Los polímeros, polímeros reticulados, copolímeros, terpolímeros, hidrogeles, redes de polímeros interpenetrantes, microestructuras aleatorias frente a bloques, oligómeros, monómeros, métodos de polimerización y copolimerización, peso molecular, medidas y materiales y tecnologías relacionados son generalmente conocidos en la técnica de polímeros y pueden utilizarse en la práctica de las realizaciones actualmente descritas. Véase, por ejemplo, (1) *Contemporary Polymer Chemistry*, Allcock and Lamp, Prentice Hall, 1981, y (2) *Textbook of Polymer Science*, 3ª ed., Billmeyer, Wiley-Interscience, 1984. La polimerización por radicales libres se puede usar para preparar los polímeros en la presente memoria.

45 La hidratación de polímeros reticulados es conocida en la técnica en diversas tecnologías incluidos los materiales hidrogel, membrana y para lentes.

Los polímeros utilizados en aplicaciones ópticas, incluidas las LIO y las lentes de contacto, pueden ser hidrófilos o hidrófobos. Los polímeros hidrófobos no se hidratan sustancialmente y no se convierten en hidrogeles.

Los monómeros adecuados para los polímeros incluyen grupos vinilo polimerizables. Sin embargo, también son adecuados otros grupos polimerizables conocidos en la técnica para crear polímeros hidrófilos o hidrófobos.

El término (met)acrilato se refiere tanto a realizaciones de metacrilato como de acrilato tal como lo entiende un experto en la técnica. Se prefieren las realizaciones de metacrilato a las realizaciones de acrilato.

- 5 Los métodos sintéticos de química orgánica son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure*, 5ª edición, así como ediciones anteriores.

Las realizaciones actualmente reivindicadas se refieren a cromóforos o colorantes polimerizables que comprenden un tipo particular de cromóforos con las mismas o casi o sustancialmente las mismas características de absorción de la luz UV y visible que los filtros UV naturales o un filtro UV natural primario del cristalino humano. En una  
10 realización, estos compuestos, cromóforos o colorantes pueden polimerizarse en una matriz polimérica de los materiales que se utilizan como dispositivos oculares y lentes, como por ejemplo gafas, lentes para el sol, lentes de contacto y lentes intraoculares.

Como se usa en la presente memoria, los grupos alquilo pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos. Pueden ser por ejemplo grupos alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>30</sub>.

- 15 Como se usa en la presente memoria, los grupos arilo pueden comprender uno o más anillos aromáticos y pueden comprender sustituyentes en los anillos.

Compuestos y cromóforos con benceno y/o quinurenina

Los compuestos de quinurenina y sus derivados son conocidos en la técnica. Por ejemplo, Bova *et al.*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2001, 42, 200-205 describen la coloración del cristalino humano dependiente de la edad basándose en filtros UV naturales contenidos en el cristalino humano incluido, por ejemplo, 3-  
20 hidroxiquinurenina, quinurenina, glucósido de 3-hidroxiquinurenina y glucósido de glutationil-3-hidroxiquinurenina. Además, Gaillard *et al.*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2001, 41, 1454-1459 también describen investigaciones de quinurenina relacionadas con el amarillamiento de la proteína del cristalino con la edad. Véase también la patente de EE.UU. nº 6.825.975.

25 La estructura de la quinurenina en la naturaleza, incluidos sus derivados, puede proporcionar por lo tanto un cromóforo con anillo de benceno que tiene un anillo de benceno, un grupo cetona en la posición 1 del anillo de benceno, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 del anillo de benceno y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno. Puede comprender la estructura con 2-amino-3-hidroxibenzoilo que se puede modificar y, en particular, los derivados para comprender un resto que permite el enlace covalente a una matriz  
30 polimérica mayor. Benz *et al.*, *Global Contact*, 2007, 46, 55-58, describen un compuesto con quinurenina en una lente intraocular.

El compuesto que comprende el cromóforo con quinurenina puede representarse por la fórmula en la figura 1, por ejemplo, que también presenta el sistema de numeración para el anillo de benceno aromático base del cromóforo derivado o con quinurenina. Por ejemplo, el grupo carbonilo está unido a C<sub>1</sub>, el grupo amino está unido a C<sub>2</sub>, y el átomo de oxígeno está unido a C<sub>3</sub>, y el grupo X opcional puede unirse a C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>.  
35

El grupo R<sub>1</sub> puede estar unido, por ejemplo, al carbonilo de la posición 1 del grupo aromático mediante un O, N o C. R<sub>1</sub> puede ser H. Sin embargo, el grupo R<sub>1</sub> se puede adecuar para que el grupo R<sub>1</sub> no modifique sustancialmente las propiedades de absorción basadas en el anillo aromático de quinurenina. R<sub>1</sub> puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo tal como metilo, etilo o propilo. R<sub>1</sub> puede ser un grupo que comprende un resto aminoácido o uno de sus  
40 derivados. Sin embargo, realización establece que R<sub>1</sub> no es el grupo aminoácido y sus derivados. Los grupos alquilo incluyen grupos de C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>.

El grupo R<sub>2</sub> y el grupo R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes independientemente uno del otro. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o ambos pueden ser H. Por ejemplo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser, por ejemplo, un grupo alquilo tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, metacroilo, acrilóilo, o cualquier grupo con una funcionalidad vinilo. Los grupos alquilo incluyen  
45 grupos de C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>.

El grupo R<sub>4</sub> puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, metacroilo, acrilóilo, o cualquier grupo con una funcionalidad vinilo, o grupos alquilenos equivalentes tales como metileno, etileno, propileno, butileno y similares. Los grupos alquilo y alquilenos incluyen grupos de C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>.

R<sub>4</sub> puede comprender, por ejemplo, un resto de azúcar tal como un resto de glucosa. En una realización, el átomo de oxígeno en la posición 3 del cromóforo con quinurenina está unido a un átomo de carbono alifático o a un átomo de carbono saturado.  
50

El grupo X es opcional y puede estar unido al anillo de benceno en la posición 4, 5 o 6. El grupo X puede ser un sustituyente o grupo donador de electrones que puede usarse para ajustar la absorción deseada para una determinada aplicación. El aumento de la donación al anillo puede desplazar la absorbancia a una mayor longitud de

- onda. En otras palabras, el cromóforo con quinurenina puede comprender al menos un sustituyente donador de electrones en la posición 4, 5 o 6 del anillo bencénico de quinurenina. Por ejemplo, el grupo donador de electrones puede ser un grupo alquilo, un grupo -OR tal como alcoxi, o un grupo amino sustituido. Los grupos de donación electrónica se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure*, 5ª edición, así como ediciones anteriores.
- 5 En una realización, el grupo amino en la posición 2 es un grupo -NH<sub>2</sub>, un grupo -NHR<sub>2</sub> o un grupo -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> (en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser H).
- En una realización, el grupo carbonilo en la posición 1 está modificado con un grupo alquilo.
- En una realización, el compuesto está representado por la fórmula I mostrada en la figura 1.
- 10 En una realización, el compuesto está representado por la fórmula II mostrada en la figura 2.
- En una realización, el compuesto está representado por la fórmula III mostrada en la figura 3.
- En una realización, el compuesto es adecuado para su uso en lentes o dispositivos oftálmicos. Por ejemplo, el compuesto polimerizable puede formularse para que sea compatible y soluble con otros monómeros y mezclas, de modo que se pueda conseguir una buena polimerización y homogeneidad.
- 15 Los compuestos representados por las fórmulas en las figuras 1, 2 y 3, respectivamente, pueden tener una variedad de pesos moleculares entre otros, por ejemplo, 1.000 g/mol o menos, 500 g/mol o menos o 250 g/mol o menos.
- Grupo vinilo polimerizable
- El grupo de vinilo polimerizable puede estar unido al cromóforo con anillo de benceno mediante un grupo enlazador.
- 20 En la invención, el grupo vinilo polimerizable está unido al cromóforo con anillo de benceno en la posición 3 del anillo de benceno.
- En una alternativa, que no forma parte de la presente invención, el grupo vinilo polimerizable puede unirse al cromóforo con anillo de benceno en la posición 2 del anillo de benceno.
- En una alternativa, que no forma parte de la presente invención, el grupo vinilo polimerizable puede unirse al cromóforo con anillo de benceno en la posición 4, 5 o 6 del anillo de benceno.
- 25 En una alternativa, que no forma parte de la presente invención, el grupo vinilo polimerizable puede unirse al cromóforo con anillo de benceno en la posición 1 del anillo de benceno.
- El grupo enlazador puede proporcionar, por ejemplo, flexibilidad a la molécula y separar el cromóforo del eje central del polímero. El grupo enlazador también se puede denominar grupo espaciador. El grupo enlazador puede ser, por ejemplo, un grupo alquileo sin heteroátomos. El resto enlazador puede ser, por ejemplo, un grupo de C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>, un grupo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> o un grupo de C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>. Alternativamente, el resto enlazador puede comprender uno o más heteroátomos tales como oxígeno como se encuentra, por ejemplo, en grupos etilenoxi o propilenoxi. En una realización, por ejemplo, el grupo vinilo polimerizable está unido al cromóforo con anillo de benceno mediante un grupo enlazador alquileo o alquilenoxi.
- 30 En particular, el grupo enlazador o espaciador puede ser una cadena lineal de átomos que conecta un eje central de polímero de vinilo que incluye un eje central de polímero de (met)acrilato y el cromóforo y que comprende, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos en la cadena. Se pueden usar unidades de metileno (-CH<sub>2</sub>-) y átomos de oxígeno. Un experto en la técnica puede ajustar la longitud del espaciador para adaptarse a la necesidad particular y a los demás componentes de la formulación. Si el grupo espaciador se hace demasiado grande, en algunas realizaciones las propiedades mecánicas del polímero original se vuelven indeseables. Los átomos pueden ser, por ejemplo, átomos de carbono o pueden ser un heteroátomo tal como oxígeno. La cadena lineal puede comprender sustituyentes tales como hidrógeno. Ejemplos de espaciadores incluyen -CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.
- 35 El grupo vinilo polimerizable puede polimerizarse mediante polimerización por radicales libres por métodos conocidos en la técnica, incluido el uso de iniciadores. En una realización, el grupo vinilo polimerizable comprende un resto de metacrilato o acrilato.
- 40 Enlace covalente
- El grupo vinilo polimerizable puede unirse covalentemente directa o indirectamente al cromóforo, incluso mediante el uso de un grupo enlazador.
- 45 No comprende la 3-hidroxiquinurenina polimerizada oxidativamente

El compuesto que comprende el cromóforo derivado de quinurenina y con anillo de benceno puede adaptarse para que no abarque los compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 6.825.975 (Gallas) basada en el producto de polimerización de 3-hidroxiquinurenina. Una característica básica y novedosa de esta realización es que la composición y los compuestos están libres o sustancialmente libres de producto de polimerización oxidativa de 3-hidroxiquinurenina.

En una realización, el cromóforo derivado de quinurenina no se polimeriza para formar un polifenol.

Polímeros y polimerización

El polímero reticulado, como se conoce en la técnica, puede comprender diversas subunidades monoméricas diferentes que pueden estar representadas, por ejemplo, por:

(I)  $-[A]_a - [B]_b - [C]_c - [D]_d-$

en donde, por ejemplo, A representa una subunidad monomérica hidrófila; B representa una subunidad monomérica de alcoxiálquilo, C representa una subunidad monomérica que comprende un cromóforo con quinurenina y D representa una subunidad monomérica reticulante, y en donde las subunidades monoméricas están o no están dispersas al azar a lo largo de la cadena monomérica. En otra realización, tanto A como B pueden adaptarse para proporcionar un polímero hidrófobo. En algunos casos, algunos caracteres de bloque pueden estar presentes en la distribución de subunidades monoméricas. La cadena de polímero puede ser una cadena de polímero lineal aparte de las subunidades reticulantes que proporcionan sitios de enlace covalente u otros tipos de sitios de enlace entre las cadenas.

Los grupos terminales del copolímero no están particularmente limitados, pero pueden determinarse, por ejemplo, por el iniciador utilizado y los mecanismos de terminación presentes en la reacción de copolimerización.

Una realización es para un polímero que consiste esencialmente en subunidades poliméricas que excluyen sustancialmente aquellos ingredientes y subunidades que afectan a las propiedades básicas y novedosas de los materiales.

En una realización, el polímero no es un polifenol.

Las condiciones de polimerización, incluida la selección de iniciador o catalizador, pueden seleccionarse para proporcionar una polimerización limpia de modo que, por ejemplo, haya poca si es que hay alguna captación de hidrógeno o transferencia de cadena.

El carácter hidrófobo e hidrófilo del eje central del polímero, los grupos enlazadores o espaciadores, los grupos laterales y el cromóforo se pueden adaptar para una buena compatibilidad y la solubilidad y la capacidad de hinchamiento deseadas. El polímero puede ser hidrófobo, dando como resultado un polímero de caucho o vítreo, dependiendo de su temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ).

Las subunidades monoméricas que comprenden restos hidrófilos para proporcionar propiedades hidrófilas son conocidas en la técnica; véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. n° 6.517.750. Por ejemplo, pueden estar presentes grupos polares que comprenden, por ejemplo, átomos de oxígeno o nitrógeno, y grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno. Este componente facilita la absorción de agua. La cantidad de este componente, junto con las cantidades de más componentes hidrófobos, puede ajustarse para proporcionar una absorción de agua deseada.

Una realización hace uso de HO-R-MA, en donde R es un grupo espaciador entre el hidroxilo HO- y el metacrilato, y R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Un material posible es 2-HEMA y, en particular, formas muy puras de 2-HEMA, p. ej., 99,9% de pureza, ya que el material puede estar en el ojo durante largos períodos de tiempo. El contenido de iones y de ácido debe ser lo más cercano a cero posible. Por ejemplo, las impurezas ácidas como el ácido metacrílico pueden dar lugar a la formación de partículas a lo largo del tiempo, como por ejemplo la formación de partículas de fosfato de calcio.

Las subunidades monoméricas que comprenden grupos alcoxiálquilo son conocidas en la técnica, véanse, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 7.067.602 y la patente de EE.UU. n° 6.517.750.

Una realización hace uso de  $R_5$ -O- $R_6$ -MA, en donde  $R_5$  y  $R_6$  pueden ser independientemente un grupo alquilo o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y MA es metacrilato. La presencia de esta subunidad proporciona propiedades mecánicas ventajosas al polímero.

La cantidad de esta subunidad puede ajustarse para controlar la cantidad de absorción de agua. El polímero puede ser hidrófobo, permitiendo una mínima absorción de agua.

Las subunidades reticuladas, incluidos los acrilatos y los metacrilatos, son bien conocidas en la técnica. Pueden ser el resultado de la reticulación de monómeros difuncionales o trifuncionales o incluso tetrafuncionales, como un

di(met)acrilato o un tri(met)acrilato. La densidad de la reticulación también puede controlarse para controlar la cantidad de agua presente, así como las propiedades mecánicas.

5 Los monómeros que pueden proporcionar subunidades reticulantes pueden representarse por  $R(X_1)_n$ , en donde R es un grupo orgánico central tal como un grupo  $C_2$  o  $C_3$  o  $C_4$  o  $C_5$  o  $C_6$ , con o sin heteroátomos como oxígeno,  $X_1$  es un grupo reactivo tal como acrilato o metacrilato, y n es el número de grupos reactivos como 2, 3 o 4.

Pueden prepararse a partir de una variedad de monómeros olefinicos multifuncionales como, por ejemplo, dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), trimetacrilato de trimetilolpropano (TMPTMA), triacrilato de trimetilolpropano (TMPTA),

10 dimetacrilato de dietilenglicol (DiEGDMA), trimetacrilato de trietilenglicol (TriEGDMA) y similares. Un ejemplo preferido es trimetacrilato de trimetilolpropano.

Las cantidades de las diversas subunidades pueden adaptarse para proporcionar el equilibrio necesario de propiedades ópticas y propiedades mecánicas, entre otras la hidrofobia, la claridad, la capacidad de plegado, el índice de refracción y similares.

15 Las cantidades de los monómeros se pueden adaptar para una aplicación determinada y no están particularmente limitadas en la medida en que se puedan conseguir las propiedades físicas deseadas. Por ejemplo, la cantidad de subunidades de (met)acrilato hidrófilas puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 80% en peso o aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 75% en peso o aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 70% en peso.

20 La cantidad de las subunidades de (met)acrilato de alcoxialquilo puede ser, por ejemplo, aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 35% en peso, o aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 30% en peso.

La cantidad de las subunidades que comprenden cromóforo puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 25% en peso, o aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso.

25 La cantidad de reticulante puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 2,5% en peso, o de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 1,5% en peso, o de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 1% en peso.

Las cantidades del iniciador, antes de la polimerización, no están particularmente limitadas pero pueden ser, por ejemplo, de 0,02% en peso a aproximadamente 0,40% en peso, o aproximadamente de 0,02% en peso a aproximadamente 0,15% en peso, o aproximadamente del 0,05% en peso a aproximadamente 0,20% en peso, o aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 0,10% en peso.

30 Las cantidades de las subunidades pueden aproximarse en muchos casos por las cantidades de los monómeros utilizados para fabricar el polímero.

En una realización, el polímero es una forma polimerizada del compuesto representado por la fórmula I. Además, el polímero puede reticularse y modificarse con comonómeros.

35 En una realización, el polímero es una forma polimerizada del compuesto representado por la fórmula II. El polímero puede ser reticulado y modificado con comonómeros.

En una realización, el polímero es una forma polimerizada del compuesto representado por la fórmula III. El polímero puede ser reticulado y modificado con comonómeros.

#### Métodos de preparación

40 Los compuestos pueden prepararse y las polimerizaciones realizarse por métodos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética y la química de polímeros.

Por ejemplo, la 2-amino-3-etoximetacroil acetofenona (mostrada en la figura 3) puede prepararse de la manera siguiente:

45 Se obtiene 2-amino-3-hidroxiacetofenona (AHA). El cloroetanol se agrega a AHA en condiciones básicas dando el hidroxietiléter en la posición 3. Después del tratamiento, se agrega cloruro de metacroílo al hidroxietiléter dando 2-amino-3-etoximetacroil acetofenona. AHA está disponible en el mercado en, por ejemplo, TCI America (Tokyo Chemical Industries).

Este es un proceso en dos etapas, pero en principio también se puede usar un proceso de una sola etapa en donde un grupo R-Cl se condensa con un grupo -OH para unir entre sí el compuesto de vinilo polimerizable y el cromóforo. Los materiales pueden ser más difíciles de encontrar en un proceso de una sola etapa.

50 Aplicación

Las aplicaciones adecuadas incluyen una lente o dispositivo oftálmico. El dispositivo puede ser una lente dura, lente de contacto, lente intraocular, gafas, gafas de sol u otras gafas protectoras para proteger la retina de los rayos UV y violetas. Otras aplicaciones incluyen un vidrio, filtro y cualquier otro dispositivo no oftálmico para proteger la retina de los rayos UV y violeta.

## 5 Ejemplos en funcionamiento

Se proporciona una descripción adicional mediante los siguientes ejemplos en funcionamiento no limitativos. La patente de EE.UU. n° 6.517.750 proporciona métodos experimentales para producir polímeros.

### Propiedades espectrales

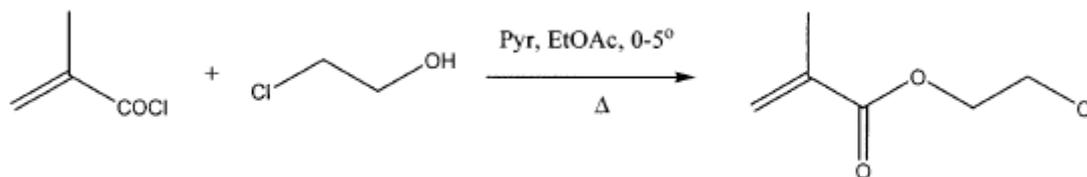
10 La figura 4 ilustra el efecto de bloqueo al azul, bloqueo al UV y filtración del violeta-azul de la 3-hidroxiquinurenina. Se muestran tres espectros de transmisión de un material de lente intraocular hidrófilo incluido material LIO 25 de copolímeros de metacrilato de etoxietilo (EOEMA) y metacrilato de hidroxietilo (HEMA) como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.517.750, disponible en Benz R&D (Sarasota, FL). Uno comprende un material LIO 25 incoloro sin bloqueador de UV (curva más a la izquierda), otro comprende el mismo material LIO 25 incoloro con un bloqueador de UV (curva del medio) y el tercero es el mismo material LIO 25 pero con 3-hidroxiquinureno amarillo pálido (curva más a la derecha). El gráfico ilustra que la 3-hidroxiquinurenina tiene una absorción significativa en la región del azul a aproximadamente, por ejemplo, 400 nm a 450 nm.

20 La figura 5 ilustra el efecto bloqueador de UV y filtrante de violeta-azul del compuesto. Se muestran tres espectros de transmisión de un material de lente hidrófilo intraocular que incluye material LIO 25 de copolímeros de metacrilato de etoxietilo (EOEMA) y metacrilato de hidroxietilo (HEMA) como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.517.750, disponible en Benz R&D (Sarasota, FL). Uno comprende un material LIO 25 incoloro sin bloqueador de UV (curva más a la izquierda), otro comprende el mismo material LIO 25 incoloro con un bloqueador de UV (curva del medio) y el tercero comprende el mismo material LIO 25 pero con el compuesto cromóforo con quinurenina (curva más a la derecha).

25 La figura 6 ilustra el rendimiento de LIO 25 con el compuesto cromóforo con quinurenina (curva superior) en comparación con la 3-hidroxiquinurenina en solución salina (curva inferior) al bloquear la radiación UV-A y filtrar la luz violeta. En general, el cromóforo 3-hidroxiquinurenina tiene un máximo de absorción amplio de aproximadamente 370 nm, que está cerca de la mitad del intervalo de UV-A y un borde ancho que se extiende hasta 440 nm. La figura indica que la LIO 25 con el compuesto cromóforo con quinurenina es equivalente a la 3-hidroxiquinurenina en el bloqueo de UV-A y el filtrado de luz violeta.

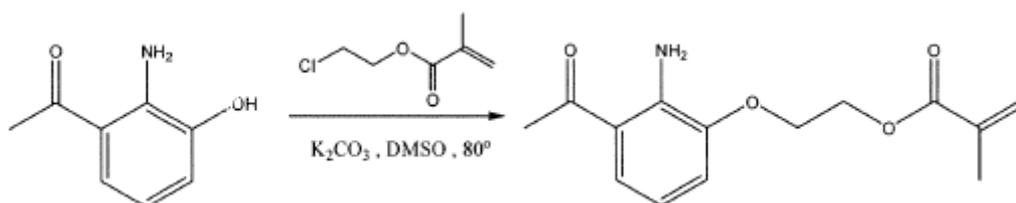
30 La figura 7 ilustra el espectro de transmisión visible de una lente LIO 25 de 1,0 mm de grosor con el compuesto cromóforo con quinurenina (curva derecha) y de un cristalino humana joven (curva izquierda). El material de LIO 25 con 3-hidroxiquinurenina es capaz de proteger la retina sin bloquear la luz azul. El espectro de transmisión de un cristalino humano joven se define en van de Kraats y van Norren (Jan van de Kraats y Dirk van Norren, OSA, publicado el 7 de febrero de 2007, documento ID 76626).

### 35 Ejemplo 1. Preparación de metacrilato de 2-cloroetilo.



40 Una solución de 530 ml (7,91 mol) de 2-cloroetanol y 1.210 ml (14,96 mol) de piridina en 3 l de EtOAc se enfrió a 5°C en un baño de hielo y una solución de 820 ml (6,71 mol) de cloruro de metacrilato (tec., 80%) en 1 l de EtOAc se añadió para que la temperatura interna se mantuviera a menos de o igual a 17°C. Esto duró 2,5 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente lentamente durante la noche. La suspensión se filtró a continuación y la torta de hidrocloreuro de piridina se lavó con aproximadamente 3 l de EtOAc. El filtrado se dividió en 3 porciones aproximadamente iguales y cada porción se elaboró de este modo. Cada una se extrajo con 2 × 1 l de HCl 2 N, 2 × 500 ml de agua desionizada y 1 × 500 ml de bicarbonato de sodio al 5% en peso y a continuación las tres se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (764 g). Después de la filtración, la solución de EtOAc se trató con 11,1 g de hidroquinona y se concentró al vacío para producir 1245,7 g de aceite amarillo pálido. La destilación al vacío de este aceite dio como corte principal 597,0 g (60%) de aceite amarillo muy pálido como producto, p. e. 82-89°C/> 5 mm. El análisis por GC del corte principal mostró que el producto tenía una pureza del 97,0%. El producto se trató con 0,5 g de hidroquinona y se almacenó en el congelador hasta su uso.

### 50 Ejemplo 2. Preparación de compuesto cromóforo con quinurenina



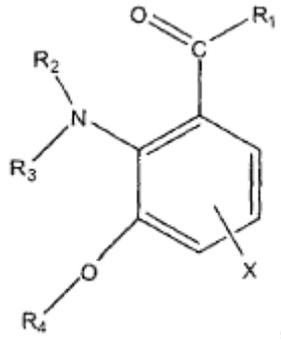
Una mezcla de reacción que contenía 103,0 g (681 mmol) de 2-amino-3-hidroxiacetofenona, 125,1 g (842 mmol) de metacrilato de 2-cloroetilo y 122,6 g (887 mmol) de carbonato de potasio en 930 ml de DMSO se llevó a 85°C durante 5 horas y se agitó a esa temperatura durante la noche (16 horas). Después de este tiempo, la TLC (gel de sílice, hexano: acetona a 3:1) demostró que la reacción se había completado. Después de enfriar a 48°C, la mezcla de reacción se repartió entre 2 l de agua desionizada y 500 ml de tolueno. Después de una segunda extracción de la fase acuosa con 500 ml de tolueno, la capa orgánica combinada se lavó dos veces con 1 l de carbonato de potasio al 10% en peso. La fase orgánica se pasó luego a través de un tapón de 1.253 g de gel de sílice (malla 70-230), eluyendo con hexano: acetona a 3:1 hasta que no hubo más producto visible (TLC) saliendo del tapón. Esto tomó 6 l de disolvente de elución. El eluyente se concentró al vacío para dar 199 g de aceite ámbar, mientras estaba aún caliente.

El producto se recristalizó en 5,5 l de hexano. A 64°C, se obtuvo una solución clara. Después de 4 horas de enfriamiento (T=35°C) comenzó la cristalización. La agitación a temperatura ambiente durante la noche dio una buena cristalización del producto. La suspensión se filtró y se lavó con hexano (aproximadamente 1 l) para dar, después de secar a vacío hasta peso constante, 122 g (69,4%) de producto como un sólido amarillo con punto de fusión 74-74,5°C. El material presentaba una mancha por TLC y tenía una pureza del 99,3% (HPLC).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

un polímero obtenido polimerizando un compuesto y opcionalmente al menos un monómero de polimerización adicional, en donde el compuesto está representado por:



5

en donde R<sub>1</sub> es H o alquilo, o comprende un resto de aminoácido;

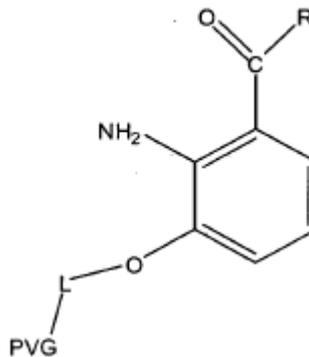
en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son individualmente H o alquilo;

en donde R<sub>4</sub> comprende un grupo vinilo polimerizable; y

en donde X es un grupo donador de electrones opcional unido al anillo de benceno en la posición 4, 5 o 6.

10

2. La composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por:



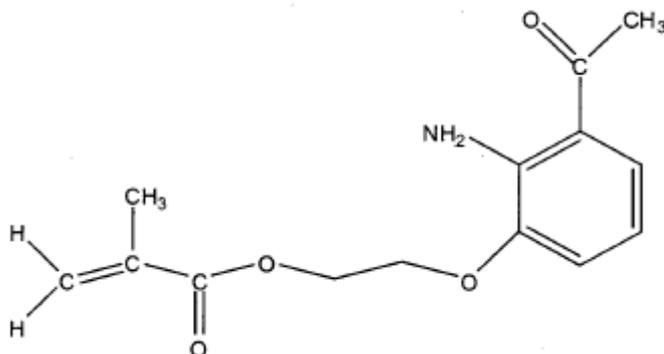
en donde R es H o alquilo, o comprende un resto de aminoácido;

en donde L es un enlazador; y

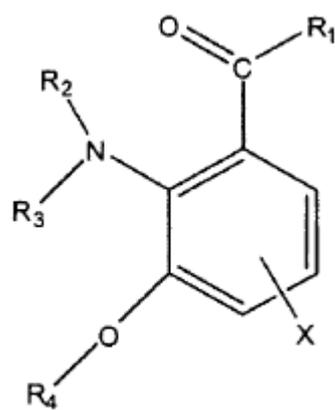
en donde PVG es un grupo vinilo polimerizable.

15

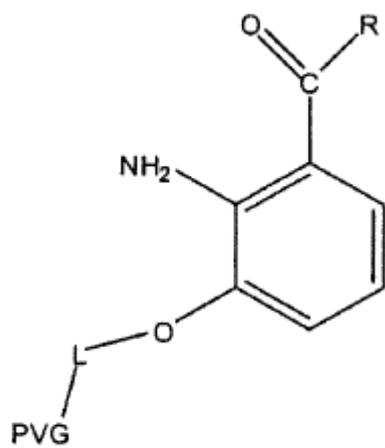
3. La composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por:



4. La composición según la reivindicación 1, en donde el grupo vinilo polimerizable está unido al cromóforo por un grupo enlazador alquileo o alquilenoxi.
5. La composición según la reivindicación 1, en donde el grupo vinilo polimerizable comprende un grupo metacrilato o acrilato.
- 5 6. La composición según la reivindicación 1, en donde  $R_1$  es alquilo.
7. La composición según la reivindicación 1, en donde el cromóforo comprende un sustituyente donador de electrones en la posición 4, 5 o 6 del anillo de benceno.
8. La composición según la reivindicación 1, en donde el polímero es un polímero reticulado, por ejemplo el polímero es un (met)acrilato reticulado.
- 10 9. El método de preparación de la composición según la reivindicación 1 que comprende:  
proporcionar el compuesto,  
opcionalmente proporcionar al menos otro monómero de polimerización, y  
polimerizar el compuesto y opcionalmente al menos otro monómero de polimerización.
- 15 10. El método de la reivindicación 9, en donde está presente proporcionar al menos una etapa adicional de monómero de polimerización.
11. Un dispositivo que comprende la composición de la reivindicación 1.
12. El dispositivo según la reivindicación 11, en donde el dispositivo es una lente oftálmica, por ejemplo unas gafas protectoras, o una lente dura, lentes de contacto, lentes intraoculares, gafas de sol o gafas.
- 20 13. El dispositivo según la reivindicación 11, en donde el dispositivo es un dispositivo no oftálmico, por ejemplo un vidrio o filtro.
14. El dispositivo según la reivindicación 11, en donde el dispositivo es capaz de bloquear radiaciones UV-A y filtrar rayos violeta.
15. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición comprende un copolímero de metacrilato de (etoxietilo) y metacrilato de (hidroxietilo).



**FIGURA 1**



**FIGURA 2**

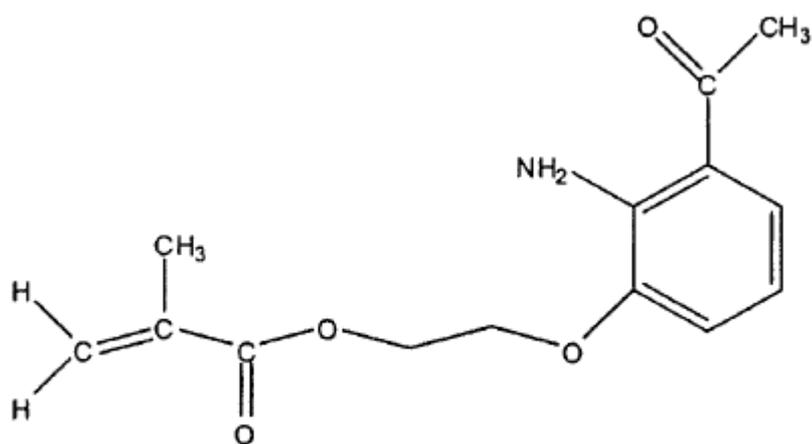


FIGURA 3

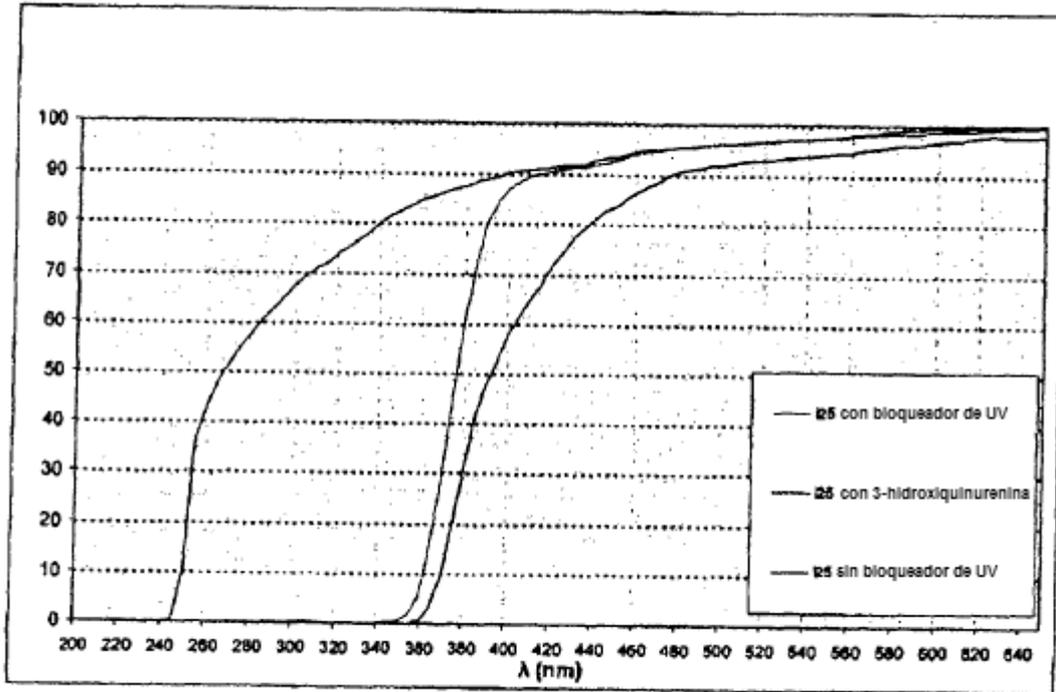
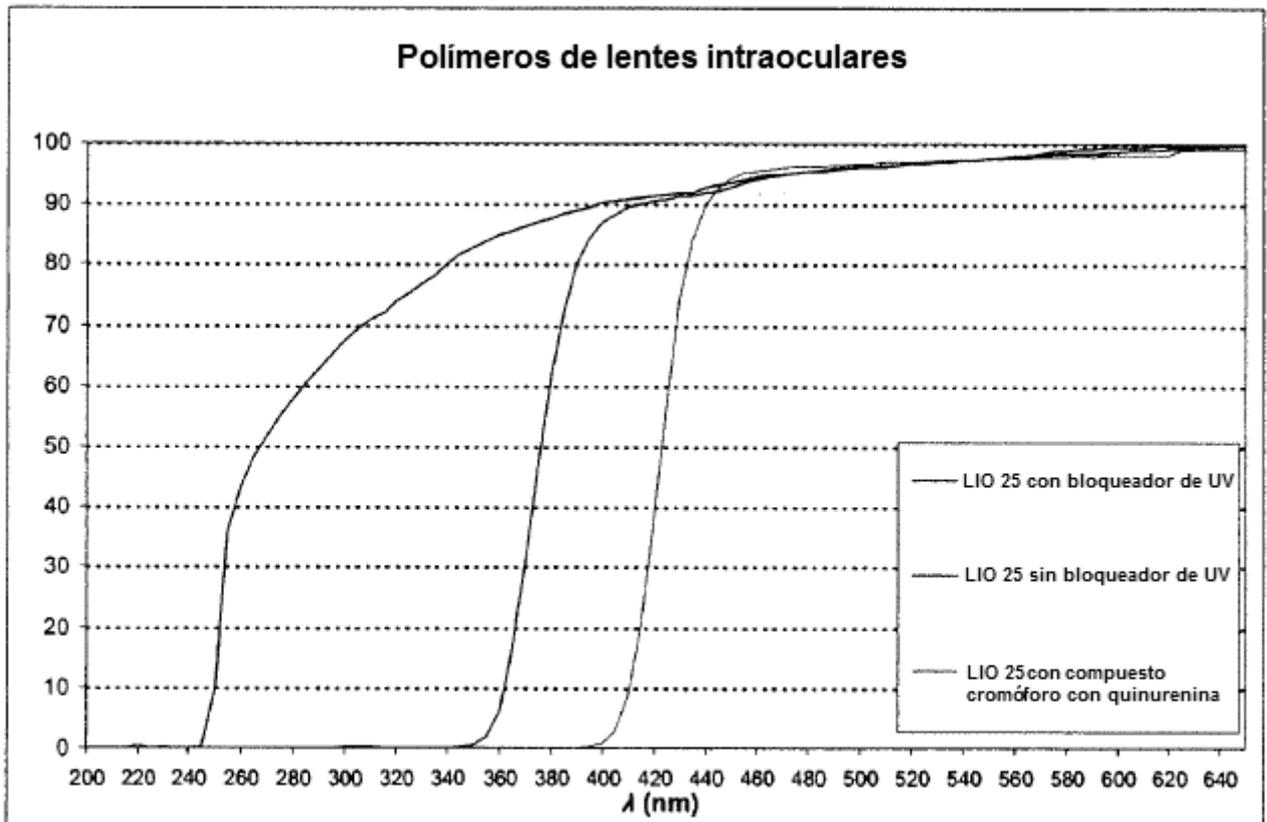
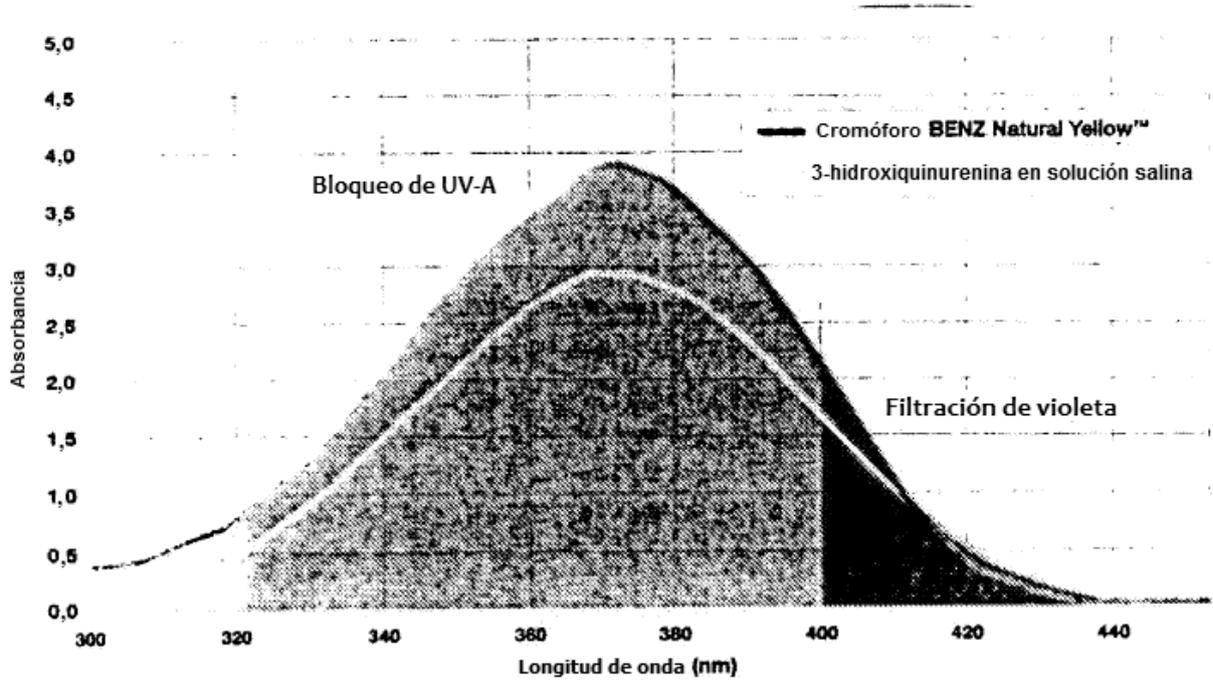


FIGURA 4

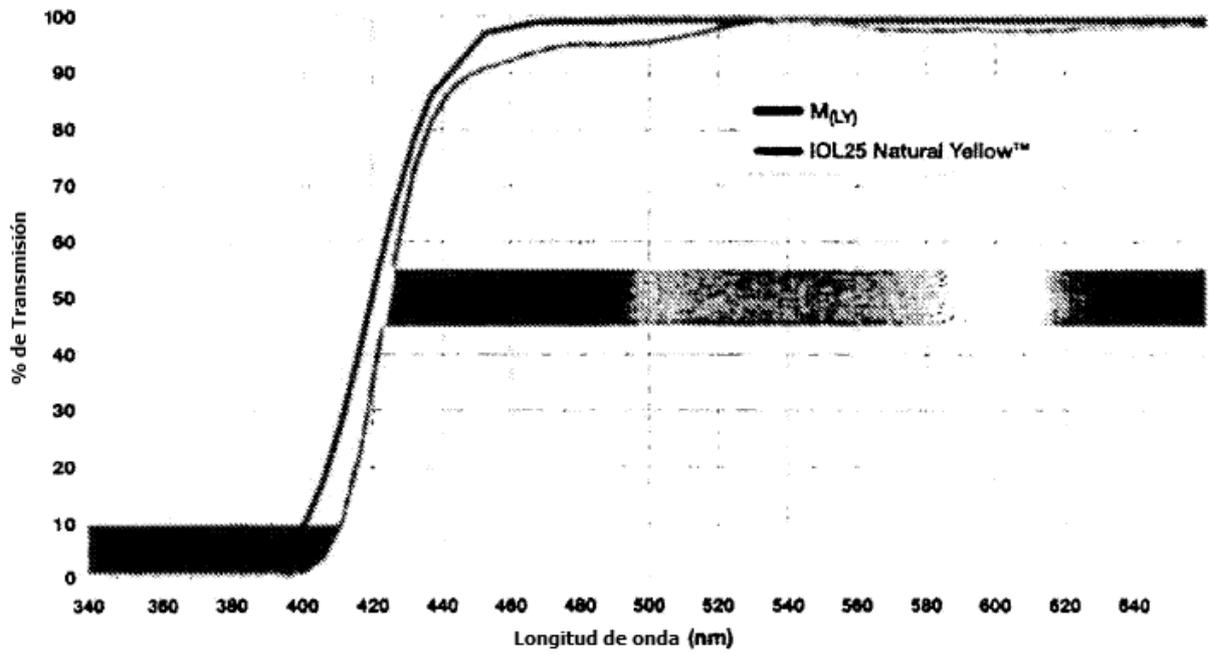


**FIGURA 5**



3-hidroxiquinurena en solución salina en comparación con cromóforo Benz Natural Yellow™

FIGURA 6



Cristalino joven,  $M_{(LY)}$  comparado con BENZ IOL25 Natural Yellow™

FIGURA 7