

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 994**

51 Int. Cl.:

C08F 220/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2014 PCT/US2014/068052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15084786**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2014 E 14816036 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3077429**

54 Título: **Materiales acrílicos hidrófobos blandos**

30 Prioridad:

04.12.2013 US 201361911549 P

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

13.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JIANG, XUWEI y
SCHLUETER, DOUGLAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 699 994 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 hidrófobos blandos

5 La presente invención se refiere, en general, a materiales acrílicos hidrófobos blandos que tienen una resistencia mejorada a la difusión de fluidos y propiedades mecánicas adecuadas que permiten la deformación después de la aplicación de una fuerza, que son deseables como materiales biocompatibles para lentes intraoculares (LIO) acomodativas basadas en fluidos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En sus términos más sencillos, las funciones del ojo humano consisten en proporcionar visión transmitiendo luz a través de una parte exterior transparente denominada córnea y enfocando la imagen en la retina por medio del cristalino. La calidad de la imagen enfocada depende de muchos factores que incluyen el tamaño y la forma del ojo y la transparencia de la córnea y del cristalino.

15 En el cristalino natural, la bifocalidad de la visión a distancia y de cerca la proporciona un mecanismo denominado acomodación. El cristalino natural está contenido dentro de la bolsa capsular y es blando en las primeras etapas de la vida. La bolsa está suspendida desde el músculo ciliar por las zónulas. Al relajarse el músculo ciliar se tensan las zónulas y se estira la bolsa capsular. Como consecuencia, el cristalino natural tiende a aplanarse. Al tensarse el músculo ciliar se relaja la tensión en las zónulas, lo que permite que la bolsa capsular y el cristalino natural adopten una forma más redondeada. De esta manera, el cristalino natural puede enfocar alternativamente sobre objetos cercanos y lejanos.

25 A medida que el cristalino envejece, se vuelve más duro y es menos capaz de cambiar su forma como reacción al tensado del músculo ciliar. Esto dificulta que el cristalino enfoque objetos cercanos, una afección médica denominada presbicia. La presbicia afecta a casi todos los adultos mayores de 45 o 50 años.

30 Cuando la edad o la enfermedad ocasionan que el cristalino se vuelva menos transparente, la visión se deteriora debido a la disminución de la luz que puede transmitirse a la retina. Esta deficiencia en el cristalino del ojo se conoce en términos médicos como catarata. Un tratamiento aceptado para esta afección es la extirpación quirúrgica del cristalino y la sustitución de la función del cristalino por una lente intraocular (LIO) artificial.

35 En Estados Unidos, la mayor parte de los cristalinos con cataratas se extirpan mediante una técnica quirúrgica denominada facoemulsificación. Durante este procedimiento, se hace una abertura en la cápsula anterior y se inserta una punta de corte de facoemulsificación fina en el cristalino enfermo y se hace vibrar por ultrasonidos. La punta de corte en vibración licua o emulsiona el cristalino de forma que el cristalino pueda extraerse del ojo mediante aspiración. El cristalino enfermo, una vez retirado, es reemplazado por una lente artificial. La implantación de LIO convencionales puede restaurar la visión en pacientes con cataratas, pero no puede aliviar la presbicia.

40 Se han realizado grandes esfuerzos de investigación para desarrollar LIO acomodativas que podrían tener la capacidad de cambiar su poder óptico como el cristalino natural en respuesta a la contracción del músculo ciliar. Una de las áreas de investigación activa para LIO acomodativas son las LIO acomodativas basadas en fluido que pueden experimentar un cambio de curvatura tras la contracción/relajación del músculo ciliar (por ejemplo, patentes de Estados Unidos N° 4.787.903, 4.816.031, 4.932.966, 5.066.301, 5.443.506, 6.117.171, 6.730.123, 7.122.053, 7.217.288, 7.247.168, 7.261.737, 7.438.723, 7.485.144, 7.753.953, 7.776.088, 8.038.711, 8.048.155, 8.158.712, 8.197.541, 8.361.145, 8.398.709, 8.454.688, 8.475.529 y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2013/02668070 A1, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad). El documento US 8.158.712 ha descrito polímeros biocompatibles que comprenden metacrilato de trifluoroetilo (o su alternativa), acrilato de butilo (o su alternativa) y etilacrilato de fenilo (o su alternativa), y tienen un módulo de elasticidad entre aproximadamente 0,1 MPa y aproximadamente 0,6 MPa y un índice de refracción entre aproximadamente 1,44 y aproximadamente 1,52, y son sustancialmente resistentes a la difusión de fluidos, tales como aceite de silicona, agua o solución salina. Según el documento US 8.158.712, esos polímeros biocompatibles pueden ser útiles para producir LIO acomodativas, que comprenden superficies frontales de ópticas deformables y hápticas deformables blandas que se basan en un fluido que impulsa cambios en la forma de la superficie frontal de ópticas deformables.

SUMARIO

60 Se han descubierto materiales acrílicos hidrófobos blandos que son particularmente adecuados para su uso como LIO acomodativas basadas en fluido, pero que también son útiles como otros dispositivos oftálmicos u otorrinolaringológicos, tales como lentes de contacto, queratoprótesis, anillos o incrustaciones corneales, tubos de ventilación otológica e implantes nasales. Estos materiales poliméricos comprenden una combinación seleccionada de un monómero perfluoroacrílico y un monómero hidrocarburo-acrílico.

65 Entre otros factores, la presente invención se basa en el hallazgo de que una combinación adecuada de monómeros perfluoroacrílicos y monómeros hidrocarburo-acrílicos da como resultado materiales hidrófobos blandos que

mostraron propiedades mecánicas deseables (por ejemplo, un módulo de almacenamiento de aproximadamente 1 MPa a aproximadamente 3 MPa) y muy baja absorción de silicón después del envejecimiento acelerado en aceite de silicón de alto índice de refracción. Los materiales objeto son particularmente adecuados para la fabricación de LIO acomodativas basadas en fluido.

Se proporciona una lente intraocular acomodativa basada en fluido que comprende un material acrílico hidrófobo blando tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. En general, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio son bien conocidos y se utilizan comúnmente en la técnica. Se utilizan procedimientos convencionales para estos procedimientos, tales como los que se proporcionan en la técnica y varias referencias generales. Cuando se proporciona un término en singular, los inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio descritos a continuación son aquellos bien conocidos y que se emplean comúnmente en la técnica.

"Aproximadamente", tal como se usa en el presente documento, significa que un número al que se hace referencia como "aproximadamente" comprende el número mencionado más o menos el 1-10 % del número mencionado.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe subsiguientemente puede tener lugar o no, y que la descripción incluye casos en los que tiene lugar el evento o circunstancia y casos en los que no tiene lugar.

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

El término "alquilo" se refiere a un radical monovalente obtenido eliminando 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.

La expresión "alquilo sustituido con perflúor" se refiere a un radical alquilo que comprende por lo menos tres átomos de flúor, cada uno de los cuales reemplaza un átomo de hidrógeno del alquilo.

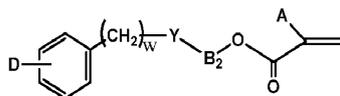
La expresión "grupo divalente de alquilenos" o "dirradical alquilenos" o "dirradical alquilo" se refiere de forma indistinta a un radical divalente obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un alquilo. Un grupo divalente de alquilenos forma dos enlaces con otros grupos en un compuesto orgánico.

El término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a un radical monovalente obtenido eliminando 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.

En la presente solicitud, el término "sustituido" con 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 (sulfuro de alquilo) C₁-C₄, acilamino C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄, un átomo de halógeno (Br o Cl) y combinaciones de los mismos.

El término "(met)acrilato" se refiere a un monómero que contiene un radical -O-C(=O)-CH=CH₂ o -O-C(=O)-C(CH₃)=CH₂.

El término "monómero arilacrílico" se refiere a un monómero de la fórmula siguiente



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', siempre que si Y es O, S o NR', entonces B es (CH₂)_m; R' es H, CH₃, C_nH_{2n+1}, iso-OC₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅; n' = 1-10; w es 0-6, siempre que m + w ≤ 8; y D es H, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi, C₆H₅ o CH₂C₆H₅. Los ejemplos de monómeros arilacrílicos incluyen, pero sin limitación: acrilato de 2-etilfenoxi; metacrilato de 2-etilfenoxi; 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-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.

En general, la invención se refiere a materiales acrílicos hidrófobos blandos que tienen una resistencia mejorada a la difusión de fluidos y propiedades mecánicas adecuadas que permiten la deformación después de la aplicación de una fuerza. Un material acrílico hidrófobo blando de la invención se caracteriza por tener un módulo de almacenamiento de aproximadamente 0,5 MPa a aproximadamente 3,0 MPa (preferentemente de aproximadamente 0,75 MPa a aproximadamente 2,5 MPa, de forma más preferida de aproximadamente 1,0 MPa a aproximadamente 2,0 MPa) medido mediante análisis mecánico dinámico (DMA) en modo de compresión a aproximadamente 35 °C y una absorción de silicona inferior a aproximadamente el 2,0 % en peso (preferentemente inferior a aproximadamente el 1,5 % en peso, de forma más preferida inferior a aproximadamente el 1,0 % en peso o inferior, de forma incluso más preferida de aproximadamente 0,8 % en peso o inferior, de la forma más preferida de aproximadamente el 0,5 % en peso o inferior) después de un envejecimiento acelerado en un fluido de silicona durante 32 días a 70 °C, y se obtiene a partir de una composición polimerizable que comprende de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 90 % en peso (preferentemente de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 85 % en peso, de forma más preferida de aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 80 % en peso) de por lo menos un (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ sustituido con perflúor; de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 45 % en peso (preferentemente de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % en peso, de forma más preferida de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 35 % en peso) de por lo menos un (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂; y por lo menos un agente de reticulación, siempre que la composición polimerizable esté sustancialmente exenta (es decir, menos de aproximadamente el 2 % en peso, preferentemente menos de aproximadamente el 1 % en peso, de forma más preferida aproximadamente el 0,5 % en peso o menos, de forma incluso más preferida aproximadamente el 0,1 % en peso o menos, de la forma más preferida totalmente) de cualquier monómero arilacrílico.

Se puede utilizar cualquier (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ adecuado en la invención. Los ejemplos de (met)acrilatos de alquilo C₂-C₁₂ preferidos incluyen, sin limitación, acrilato de etilo, metacrilato de etilo, acrilato de n-propilo, metacrilato de n-propilo, acrilato de n-butilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de n-pentilo, metacrilato de n-pentilo, acrilato de n-hexilo, metacrilato de n-hexilo, acrilato de n-heptilo, metacrilato de n-heptilo, acrilato de n-octilo, metacrilato de n-octilo, acrilato de n-nonilo, metacrilato de n-nonilo, acrilato de n-decilo, metacrilato de n-decilo, acrilato de n-undecilo, metacrilato de n-undecilo, acrilato de laurilo, metacrilato de laurilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2,2-dimetilpropilo, metacrilato de 2,2-dimetilpropilo, acrilato de de trimetilciclohexilo, metacrilato de trimetilciclohexilo, acrilato de isobutilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isopentilo, metacrilato de isopentilo y mezclas de los mismos.

Se puede utilizar cualquier (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ sustituido con perflúor adecuado en la invención. Los ejemplos de (met)acrilatos de alquilo C₂-C₁₂ sustituidos con perflúor incluyen, sin limitación, metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, acrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, metacrilato de tetrafluoropropilo, acrilato de tetrafluoropropilo, metacrilato de hexafluoro-isopropilo, acrilato de hexafluoro-isopropilo, metacrilato de hexafluoro-butilo, acrilato de hexafluoro-butilo, metacrilato de heptafluorobutilo, acrilato de heptafluorobutilo, metacrilato de octafluoropentilo, acrilato de octafluoropentilo, metacrilato de dodecafluoroheptilo, acrilato de heptadecafluorodecilo, metacrilato de heptadecafluorodecilo, acrilato de pentafluorofenilo, metacrilato de pentafluorofenilo y combinaciones de los mismos.

El agente de reticulación puede ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado que presente más de un grupo insaturado. Los 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; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ en el que $p = 1-50$; y $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{O}-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ en el que $t = 3-20$; sus acrilatos correspondientes; y combinaciones de los mismos. Un monómero reticulante preferido es $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ en el que p es tal que el peso molecular promedio en número sea de aproximadamente 400, aproximadamente 600 o aproximadamente 1000. Otros monómeros reticulantes preferidos son dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol y diacrilato de 1,4-butanodiol (BDDA).

En general, la cantidad total del componente reticulante es por lo menos del 0,1 % en peso y, en función de la identidad y la concentración de los componentes restantes y las propiedades físicas deseadas del material acrílico,

puede variar hasta aproximadamente el 20 % en peso. El intervalo de concentraciones preferido para el componente de reticulación es del 1-5 % para compuestos pequeños con pesos moleculares típicamente inferiores a 500 daltons, y del 5-17 % (p/p) para compuestos más grandes (con pesos moleculares típicamente superiores a 500 daltons).

5 Además de uno o más (met)acrilatos C₂-C₁₂ sustituidos con perflúor, uno o más (met)acrilatos de alquilo C₂-C₁₂ y uno o más agentes de reticulación, los materiales acrílicos de la presente invención también pueden contener otros ingredientes, incluidos, pero sin limitación, absorbentes UV (o agentes de absorción de UV) polimerizables, colorantes polimerizables coloreados, aditivos para reducir la pegajosidad y combinaciones de los mismos.

10 También se puede incluir un agente absorbente de ultravioleta (UV) polimerizable en los materiales de la presente invención. El agente absorbente UV polimerizable puede ser cualquier compuesto que absorba luz UV (es decir, luz que tenga una longitud de onda más corta que aproximadamente 380 nm) y opcionalmente luz violeta de alta energía (HEVL) (es decir, luz que tenga una longitud de onda entre 380 nm y 440 nm), pero no absorbe ninguna cantidad sustancial de luz visible que tenga una longitud de onda superior a 440 nm. El compuesto absorbente UV se incorpora a la mezcla de monómeros y es atrapado en la matriz polimérica cuando la mezcla de monómeros se polimeriza. En la invención se puede utilizar cualquier agente absorbente UV polimerizable adecuado. Un agente absorbente UV polimerizable que se utiliza en la invención comprende un resto benzofenona o, preferentemente, un resto benzotriazol. Los agentes absorbentes UV polimerizables que contienen benzofenona se pueden preparar según procedimientos descritos en las patentes de Estados Unidos N° 3.162.676 y 4.304.895 (que se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad) o pueden obtenerse de proveedores comerciales. Los agentes absorbentes UV polimerizables que contienen benzotriazol se pueden preparar según los procedimientos descritos en las patentes de Estados Unidos N° 3.299.173, 4.612.358, 4.716.234, 4.528.311, 8.153.703 y el documento US 8.232.326 (que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad) o pueden obtenerse de proveedores comerciales.

25 Los ejemplos de agentes absorbentes UV que contienen benzofenona polimerizables preferidos incluyen, sin limitación, 2-hidroxi-4-acriloxi-alcoxi-benzofenona, 2-hidroxi-4-metacriloxi-alcoxi-benzofenona, alil-2-hidroxibenzofenona, 4-acriloletoxi-2-hidroxibenzofenona (UV2), 2-hidroxi-4-metacrilolioxibenzofenona (UV7) o combinaciones de los mismos.

30 Los ejemplos de agentes absorbentes UV y absorbentes UV/HEVL que contienen benzotriazol polimerizables preferidos incluyen, sin limitación: 2-(2-hidroxi-5-vinilfenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5-acrililoxifenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-3-metacrilamido-metil-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-butilfenil)-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]etilflico del ácido 2-propenoico, Norbloc), 2-{2'-hidroxi-3'-terc-butil-5'-[3'-metacrilolioxipropoxi]fenil}-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV13), 2-[2'-hidroxi-3'-terc-butil-5'-(3'-acrilolioxipropoxi)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'-hidroxi-fenil)-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 del 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); fenol, 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-metoxi-4-(2-propen-1-ilo) (N° CAS 1260141-20-5); 2-[2-hidroxi-5-[3-(metacriloloxi)propil]-3-terc-butilfenil]-5-cloro-2H-benzotriazol; fenol, homopolímero de 2-(5-etenil-2H-benzotriazol-2-il)-4-metilo (9CI) (N° CAS 83063-87-0).

55 De forma más preferida, un agente absorbente UV polimerizable es 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-metil-6-(2-metilalilil)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.

60 Además de los materiales absorbentes de los rayos ultravioleta, los materiales acrílicos de la presente invención pueden incluir colorantes coloreados, tales como los colorantes amarillos descritos en la patente de Estados Unidos N° 5.470.932.

65 Los materiales para dispositivos de la presente invención también pueden contener aditivos para reducir o eliminar la pegajosidad. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos N° 7.585.900

y 7.714.039, cuyo contenido se incorpora en su totalidad al presente documento por referencia.

En una forma de realización más preferida, el material acrílico de la invención comprende metacrilato de heptadecafluorodecilo como (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ sustituido con perflúor, acrilato de butilo como el (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ y dimetacrilato de etilenglicol como agente de reticulación.

Los materiales acrílicos de la presente invención se preparan mediante procedimientos de polimerización convencionales. Por ejemplo, se prepara una mezcla de un (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ sustituido con perflúor, un (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂, un agente de reticulación en las proporciones deseadas y un iniciador de radicales libres, junto con cualquier otro componente polimerizable (tal como un absorbente UV polimerizable, un colorante amarillo polimerizable y/o un aditivo para reducir la pegajosidad). La mezcla puede introducirse luego en un molde de la forma deseada, y la polimerización se puede llevar a cabo térmicamente (es decir, mediante calentamiento) o fotoquímicamente (es decir, mediante radiación actínica, por ejemplo, radiación UV y/o radiación visible) para activar el iniciador.

Los ejemplos de iniciadores térmicos adecuados incluyen: pero sin limitación, 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 el peróxido de benzoilo; peroxicarbonatos, tales como peroxidicarbonato de bis-(4-t-butilciclohexilo) y similares. Un iniciador preferido es AIBN.

Cuando la polimerización se lleva a cabo fotoquímicamente, el molde deberá ser transparente a la radiación actínica de una longitud de onda capaz de iniciar la polimerización. También se pueden introducir compuestos fotoiniciadores convencionales, por ejemplo un fotoiniciador de tipo benzofenona u óxido de bisacilfosfina (BAPO), para facilitar la polimerización. Algunos fotoiniciadores adecuados son benzoin-metil-éter, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclohexil-fenil-cetona, fotoiniciadores de tipo Darocur e Irgacur (preferentemente Darocur 1173®, Darocur 2959® e Irgacure 819®), y fotoiniciadores de tipo I de Norrish basados en germanio que son capaces de iniciar una polimerización por radicales libres bajo irradiación con una fuente de luz que incluye una luz en la región de aproximadamente 400 a aproximadamente 550 nm. Los 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. Algunos ejemplos de fotoiniciadores de tipo I de Norrish basados en germanio son los compuestos de acilgermanio descritos en el documento US 7.605.190 (que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad).

Independientemente del iniciador elegido o del procedimiento de curado, el proceso de curado deberá controlarse para evitar una polimerización rápida, que puede producir materiales polimerizados que tienen más pegajosidad que los mismos materiales polimerizados más lentamente.

Una vez que los materiales acrílicos de la presente invención se han curado, se extraen en un disolvente adecuado para eliminar la mayor cantidad posible de los componentes sin reaccionar de los materiales. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen acetona, metanol y ciclohexano. Un disolvente preferido para la extracción es la acetona.

Las LIO acomodativas basadas en fluido construidas con los materiales acrílicos divulgados pueden ser de cualquier diseño capaz de cambiar la potencia óptica como el cristalino natural en respuesta a la contracción del músculo ciliar. Los ejemplos de dichas LIO acomodativas incluyen, sin limitación, las descritas en los documentos US 8361145, US 8254034, US 8034106 y US 6730123 (que se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad).

Además de las LIO, los materiales acrílicos de la presente invención también son adecuados para su uso en otros dispositivos, incluidas lentes de contacto, queratoprótesis, lentes intracorneales, incrustaciones o anillos corneales y dispositivos de filtración de glaucoma.

La divulgación previa permitirá a un experto en la técnica poner en práctica la invención. Con el fin de permitir al lector comprender mejor las formas de realización específicas y sus ventajas, se sugiere hacer referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Sin embargo, los siguientes ejemplos no deberán leerse como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Los componentes de la formulación se muestran en la tabla 1 y la tabla 2. Las muestras de ensayo que miden 0,9 mm de espesor se fotocuraron precalentando los moldes rellenos de formulación en una caja de guantes rellena con nitrógeno durante 10 minutos a 55 °C y después irradiando con una lámpara fluorescente Philips TLK 40W/03 de 24 pulgadas durante 60 minutos. Las muestras curadas se extrajeron continuamente en acetona durante 3 días y luego se secan lentamente a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido de vacío (0,1 mmHg) durante un mínimo de 20 horas a 70 °C. A continuación, el peso de cada muestra se registró y cada muestra se dispuso en un vial de vidrio de 5 ml que contenía 5,0 g de poli(fenilmetilsiloxano) [Mn: ~2600, exento de fracción de bajo peso molecular (<

1000)). Se tomaron medidas para asegurar que la muestra estaba completamente sumergida en el líquido. El vial se selló luego con tapón de butilo forrado con PTFE y se dispuso en un horno de convección a 70 °C. Las muestras se extrajeron del horno a intervalos de tiempo predeterminados, se limpiaron cuidadosamente con toallitas *Kimwipes* para eliminar cualquier fluido de silicona residual de la superficie y se pesaron.

5

Tabla 1

Componente	EJEMPLO ID				
	(% p/p)				
	32A	32B	32C	32D	45B
BA	44,65	53,82	44,64	54,03	47,00
TFEMA	23,47	23,59	--	--	--
PEA	30,83	20,99	30,83	20,73	--
HFIPA	--	--	23,48	23,66	--
HFBMA	--	--	--	--	50,00
EGDMA	1,05	1,60	1,05	1,58	3,00
Irgacure 819	0,30	0,30	0,30	0,30	0,31

Tabla 2

Componente	EJEMPLO ID				
	(% p/p)				
	36E	36F	36G	36H	36I
HFMA	65,00	50,02	34,99	65,01	65,01
BA	32,00	46,49	61,01	32,99	34,00
EGDMA	3,00	3,50	4,00	2,00	1,00
Irgacure 819	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30

BA = acrilato de n-butilo
 TFEMA = metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo
 PEA = acrilato de 2-feniletilo
 HFIPA = acrilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo
 HFBMA = metacrilato de 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo
 EGDMA = dimetacrilato de etilenglicol
 Irgacure 819 = óxido de fenilbis(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfina
 HFMA = metacrilato de 1H,1H,2H,2H-heptadecafluorodecilo

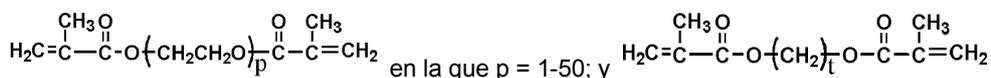
10 El porcentaje de peso de materiales extraíble, las propiedades mecánicas y el porcentaje de peso de las absorciones de silicona se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Muestra ID	% de materiales extraíbles (N≥8)	Módulo de almacenamiento a 35 °C (MPa)	% de absorción de silicona después de 28 días en aceite de silicona a 70 °C	% de absorción de silicona después de 32 días en aceite de silicona a 70 °C
32A	4,1 ± 0,2	0,55 ± 0,02	11,7 ± 0,3	--
32B	3,0 ± 0,1	0,71 ± 0,02	15,4 ± 0,2	--
32C	8,2 ± 0,5	0,32 ± 0,02	16,4 ± 0,4	--
32D	7,0 ± 0,2	0,42 ± 0,02	26,4 ± 2,6	--
45B	2,5 ± 0,1	1,61 ± 0,08	--	0,88 ± 0,08
36E	3,3 ± 0,1	2,07 ± 0,08	--	0,24 ± 0,02
36F	4,0 ± 0,1	1,28 ± 0,03	--	2,68 ± 0,29
36G	4,1 ± 0,1	1,23 ± 0,08	--	13,11 ± 0,50
36H	3,8 ± 0,1	--	--	0,46 ± 0,06
36I	4,9 ± 0,3	--	--	0,86 ± 0,07

REIVINDICACIONES

1. Una lente intraocular acomodativa basada en fluido, que comprende un material acrílico hidrófobo blando que tiene un módulo de almacenamiento de 0,5 MPa a 3,0 MPa medido mediante análisis mecánico dinámico en modo de compresión a aproximadamente 35 °C y una absorción de silicona inferior a aproximadamente el 2,0 % en peso después de un envejecimiento acelerado en un fluido de silicona durante 32 días a 70 °C, en la que el material acrílico se obtiene de una composición polimerizable que comprende:
- a) del 60 % al 85 % en peso de por lo menos un (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ sustituido con perflúor;
- b) del 20 % al 35 % en peso de por lo menos un (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ y
- c) por lo menos un agente de reticulación, siempre que la composición polimerizable comprenda menos de aproximadamente el 2 % en peso de cualquier monómero arilacrílico,
- siempre que la suma de los componentes a) a c) y otros componentes polimerizables sea del 100 % en peso.
2. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de la reivindicación 1, en la que el material acrílico tiene un módulo de almacenamiento de 1,0 MPa a 2,0 MPa medido por análisis mecánico dinámico en modo de compresión a aproximadamente 35°C.
3. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de la reivindicación 1 o 2, en la que el material acrílico tiene una absorción de silicona inferior a aproximadamente el 0,8 % en peso o inferior después de un envejecimiento acelerado en un fluido de silicona durante 32 días a 70°C.
4. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de la reivindicación 1 o 2, en la que el material acrílico tiene una absorción de silicona inferior al 0,5 % en peso o inferior después de un envejecimiento acelerado en un fluido de silicona durante 32 días a 70°C.
5. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición polimerizable comprende aproximadamente el 0,5 % en peso o menos de cualquier monómero arilacrílico.
6. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición polimerizable comprende aproximadamente el 0,1 % en peso o menos de cualquier monómero arilacrílico.
7. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho, por lo menos un, (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ sustituido con perflúor se selecciona del grupo que consiste en metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, acrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, metacrilato de tetrafluoropropilo, acrilato de tetrafluoropropilo, metacrilato de hexafluoro-isopropilo, acrilato de hexafluoro-iso-propilo, metacrilato de hexafluorobutilo, acrilato de hexafluorobutilo, metacrilato de heptafluorobutilo, acrilato de heptafluorobutilo, metacrilato de octafluoropentilo, acrilato de octafluoropentilo, metacrilato de dodecafluoroheptilo, acrilato de heptadecafluorodecilo, metacrilato de heptadecafluorodecilo, acrilato de pentafluorofenilo, metacrilato de pentafluorofenilo y combinaciones de los mismos.
8. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho, por lo menos un, (met)acrilato de alquilo C₂-C₁₂ se selecciona del grupo que consiste en acrilato de etilo, metacrilato de etilo, acrilato de n-propilo, metacrilato de n-propilo, acrilato de n-butilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de n-pentilo, metacrilato de n-pentilo, acrilato de n-hexilo, metacrilato de n-hexilo, acrilato de n-heptilo, metacrilato de n-heptilo, acrilato de n-octilo, metacrilato de n-octilo, acrilato de n-nonilo, metacrilato de n-nonilo, acrilato de n-decilo, metacrilato de n-decilo, acrilato de undecilo, metacrilato de n-undecilo, acrilato de laurilo, metacrilato de laurilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2,2-dimetilpropilo, metacrilato de 2,2-dimetilpropilo, acrilato de trimetilciclohexilo, metacrilato de trimetilciclohexilo, acrilato de isobutilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isopentilo, metacrilato de isopentilo y mezclas de los mismos.
9. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho, por lo menos un, agente de reticulación se selecciona 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;



en la que $t = 3-20$; sus acrilatos correspondientes; y combinaciones de los mismos.

5 10. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la cantidad de dicho, por lo menos un, agente de reticulación presente en la composición polimerizable es del 1-5 % si el peso molecular del agente de reticulación es inferior a 500 daltons, o es del 5-17 % si el peso molecular del agente de reticulación es superior a 500 daltons.

10 11. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición polimerizable comprende además uno o más componentes polimerizables seleccionados del grupo que consiste en un absorbente UV polimerizable, un colorante coloreado polimerizable, un monómero de siloxano y combinaciones en los mismos.

15 12. La lente intraocular acomodativa basada en fluido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición polimerizable comprende metacrilato de heptadecafluorodecilo, acrilato de butilo y dimetacrilato de etilenglicol.