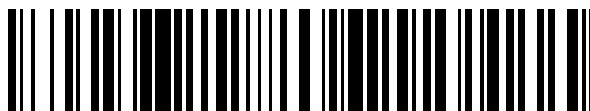


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 566**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2016 PCT/US2016/014817**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2016 WO16133656**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2016 E 16704741 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3223870**

54 Título: **Envasado en húmedo de materiales de lente intraocular con elevado índice refractivo**

30 Prioridad:

16.02.2015 US 201562116724 P

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

11.03.2019

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 2 703 566 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

Invasado en húmedo de materiales de lente intraocular con elevado índice refractivo

5 Esta invención está dirigida al envasado en húmedo de materiales de lente intraocular (IOL) blandos. En particular, la invención se refiere a materiales acrílicos hidrófobos, que después de la hidratación resultan blandos y muy deformables con un índice refractivo hidratado mayor de 1,55 y con un brillo mínimo o sin brillo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Con avances en la cirugía de cataratas con una pequeña incisión, se ha puesto un énfasis acrecentado en el desarrollo de materiales plegables, blandos, adecuados para utilizar en lentes artificiales. En general estos materiales caen en una de tres categorías, hidrogeles, siliconas, y acrílicos.

10 En general, los materiales de hidrogel tienen un índice refractivo relativamente bajo, haciéndolos menos deseables que otros materiales debido a que es necesaria una óptica de la lente más gruesa para conseguir una potencia refractiva dada. Los materiales de silicona convencionales tienen generalmente un índice refractivo más elevado que los hidrogeles, pero tienden a desplegarse de manera explosiva después de ser colocados en el ojo en una posición plegada. El desplegado explosivo puede dañar potencialmente al endotelio corneal y/o romper la cápsula del cristalino o
15 lente natural. Los materiales acrílicos son deseables debido a que típicamente tienen un índice refractivo elevado y se despliegan de manera más lenta o controlable que los materiales de silicona convencionales.

Materiales acrílicos adecuados para lentes intraoculares son generalmente blandos e hidrófobos y tienen un contenido de agua en equilibrio menor del 5% en peso. Véanse, por ejemplo, los descritos en las Patentes de los EE.UU Nos. 4.834.750, 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,
20 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.

Sin embargo, los materiales acrílicos hidrófobos blandos pueden ser pegajosos. Es deseable generalmente reducir la cantidad de pegajosidad superficial en los materiales destinados a ser utilizados como una lente intraocular plegable. Los materiales pegajosos pueden ser difíciles de fabricar, manipular, y desplegar. Se han hecho intentos para reducir la
25 pegajosidad de manera que las lentes sean más fáciles de procesar o manipular, más fáciles de plegar o deformar, y tengan tiempos de desplegado más cortos. Por ejemplo, la Patente de los EE.UU número 5.603.774 describe un proceso de tratamiento con plasma para reducir la pegajosidad de un material acrílico blando. Las Patentes de los EE.UU Nos. 6.241.766; 6.245.106; 7.585.900; 7.714.039; y 8.362.177 describen el uso de componentes hidrófilos o aditivos para reducir la pegajosidad de un material acrílico blando.

30 Además, un material acrílico hidrófobo blando es susceptible de resultar brillante (o tener microvacuolas) que se forman en vivo y pueden afectar adversamente a las prestaciones ópticas de las lentes intraoculares. Los brillos son incursiones finas de agua presentes dentro de la matriz de un material de IOL y son visibles debido a diferencias en los índices refractivos entre el material de IOL y el agua dentro del material de IOL. Se ha informado de que un componente polimerizable que contiene polietilenglicol (PEG) (monómero y/o reticulador) (Patentes de los EE.UU No. 5.693.095.
35 6.353.069, y 8.449.610) puede ser utilizado para mejorar la resistencia al brillo de formulaciones acrílicas hidrófobas. Pero, con el fin de minimizar sus efectos adversos sobre el índice refractivo de materiales acrílicos, a menudo se requieren concentraciones de bajas cantidades de dimetacrilato de PEG o mono-(meta)acrilato de PEG. La adición de dimetacrilatos de PEG o mono-(meta)acrilatos de PEG tiende también a disminuir el módulo y la resistencia a la tracción del copolímero resultante.

40 La Patente de los EE.UU No. 6.140.438 describe materiales acrílicos hidrófobos blandos resistentes al brillo obtenidos a partir de una composición polimerizable que comprende un monómero de metacrilato que contiene un anillo aromático, un monómero hidrófilo (por ejemplo hidroxietil metacrilato) para mejorar la resistencia al brillo, un (meta)acrilato de alquilo para mejorar la flexibilidad y la propiedad de recuperación de forma de materiales acrílicos hidrófobo blandos, y un monómero que se puede reticular.

45 Las Patentes de los EE.UU Nos. 6.329.485 y 6.657.032 describen materiales de lente de hidrogel, plegables, blandos que tienen un contenido en agua de aproximadamente 5 a 30 por ciento en peso y están hechos a partir de una composición que comprende dos monómeros principales, un monómero aromático de índice refractivo elevado y un monómero de (meta)acrilato hidrófilo (por ejemplo metacrilato de hidroxietilo) en una cantidad mayor que la del monómero aromático de índice refractivo elevado.

50 La Patente de los EE.UU No. 6.852.793 describe composiciones de polímeros que tienen un contenido en agua de desde 4,5 a 15 por ciento en peso, un índice refractivo relativamente elevado de aproximadamente 1,45 o mayor, y una elongación relativamente elevada de aproximadamente 80 por ciento o mayor y que han sido producidos mediante la polimerización de uno o más copolímeros con uno o más monómeros hidrófilos (preferiblemente en N,N-dimetilacrilamida) y opcionalmente uno o más monómeros de base aromática, monómeros hidrófobos, o una
55 combinación de los mismos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un material polímero para lente intraocular como se ha descrito en las reivindicaciones adjuntas.

5 La presente invención proporciona materiales acrílicos hidrófobos, blandos adecuados para envasar en húmedo IOL que pueden ser administradas a través de incisiones inferiores a 2,0 mm.

10 La presente invención está parcialmente basada en encontrar qué monómeros que contienen poli(fenil éter) pueden ser combinados con un metacrilato o acrilato que contiene hidroxilo o un monómero de metacrilamida o acrilamida hidrófilo para preparar un material polímero que, después de hidratación, resulte blando y muy deformable (un alargamiento a la rotura o deformación máxima mayor del 100%, un módulo de Young de aproximadamente 80 MPa o menos, un módulo secante al 100% de menos de 6,0 MPa) y tenga un índice refractivo mayor de 1,55, un contenido de agua en equilibrio (EWC) menor del 5,0% en peso, y una resistencia elevada contra brillos (sin brillos de campo brillante y brillos mínimos de campo oscuro) inducida por cambio de temperatura. Debido a su forma relativamente rígida en estado seco a temperatura ambiente, los problemas de fabricación y manipulación asociados con la pegajosidad superficial de un material acrílico hidrófobo pueden ser reducidos significativamente o eliminados. Con una resistencia elevada al brillo, índice refractivo elevado y blandura y capacidad de deformación elevadas, los materiales en cuestión son adecuados para envasado en húmedo de IOL para aplicaciones de micro-incisión.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 A menos que se haya definido de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio son bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. Se han utilizado métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los previstos en la técnica y distintas referencias generales. Cuando un término es proporcionado en singular, los inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio descritos a continuación son bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica.

25 "Aproximadamente" como es utilizado en la presente memoria significa que un número al que se hace referencia como "aproximadamente" comprende el número citado más o menos 1-10 % de ese número citado.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que el elemento y circunstancias ocurren y casos en los que no lo hacen.

30 A menos que se indique de otro modo, toda las cantidades de componentes son presentadas sobre una base de % (w/w) ("tanto por ciento en peso").

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

35 El término "grupo divalente alquilenos" o "dirradical alquilenos" o "dirradical alquilo" se refiere de manera intercambiable a un radical divalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un alquilo. Un grupo divalente 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 alquilo lineal o ramificado. Un grupo (radical) alcoxi forma un enlace con otro grupo en un compuesto orgánico.

40 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 comprenden al menos un sustituyente que reemplaza a un átomo de hidrógeno del dirradical alquilo o del radical alquilo y es seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo (-OH), carboxi (-COOH), -NH₂, sulfhidrilo (-SH), C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio (sulfuro de alquilo), C₁-C₄ acilamino, C₁-C₄ alquilamino, di-C₁-C₄ alquilamino, átomo de halógeno (Br o Cl), y combinaciones de los mismos.

45 En general, la invención está dirigida a materiales de lente intraocular que son blandos y muy deformables y tienen un índice refractivo elevado, una resistencia al brillo elevada, y una dispersión de luz superficial relacionada con el envejecimiento baja, en un estado completamente hidratado.

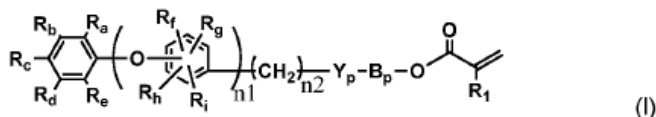
Un material de lente intraocular de la invención es un producto de polimerización de una composición polimerizable que comprende:

50 (a) de 10% a 30% (preferiblemente desde aproximadamente 15% aproximadamente 25%, más preferiblemente desde aproximadamente 18% a aproximadamente 22%) en peso de un monómero hidrófilo con relación a la cantidad total de componentes polimerizables, en donde el monómero hidrófilo es metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietilmetacrilamida, N-hidroxietilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, o una

combinación de los mismos.

(b) de 20% a 85% (preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 75%, más preferiblemente desde aproximadamente 30% a aproximadamente 65%) en peso de uno o más monómeros que contienen poli(fenil éter) de fórmula (I) con relación a la cantidad total de todos los componentes polimerizables

5



en donde:

R₁ es H o CH₃,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, y R_i independientes entre sí son H, C₁-C₁₂ alquilo, o C₁-C₁₂ alcoxi (preferiblemente todos son H);

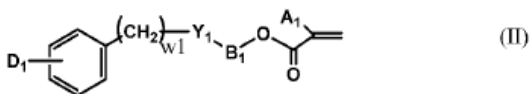
10 B_p es un enlace directo (CH₂)_{m1}, o (OCH₂CH₂)_{m2}, en el que m₁ es 2-6 y m₂ es 1-10:

n₁ es un número entero desde 1 a 9 (preferiblemente desde 2 a 6, mas preferiblemente desde 2 a 4, incluso más preferiblemente 2 o 3);

n₂ es un número entero desde 0 a 6 (preferiblemente des 0 a 4);

Y_p es un enlace directo, O, S, OC(=O)NH, NHC(=O)NH, o NR' en el que R' es H, C₁-C₁₀ alquil, C₆H₅, o CH₂C₆H₅.

15 (c) desde 0 a 50% en peso (preferiblemente desde aproximadamente 10% a aproximadamente 45% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso) de uno o más monómeros aril acrílicos de fórmula (II) con relación a la cantidad total de todos los componentes polimerizables



20 en donde A₁ es H o CH₃ (preferiblemente H); B₁ es (CH₂)_{m1} o, [(CH₂)₂]_{z1} en el que m₁ es 2-6 y z₁ es 1-10, Y₁ es un enlace directo, O, S, o NR' en el que R' es H, CH₃, C_nH_{2n+1} en el que n'=1-10, iso-OC₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅; W₁ es 0-6 siempre que m₁+w₁≤8; y D₁ es H, Cl, Br, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₆H₅ o CH₂C₆H₅, y

(d) uno o más agentes de reticulación polimerizables.

25 en donde los componentes enunciados y cualquier componente polimerizable adicional se añaden hasta el 100% en peso, en donde el material de lente intraocular en un estado completamente hidratado tiene: una temperatura de transición vítrea menor de 22 °C (preferiblemente menor de 17 °C o menor, más preferiblemente menor de 12 °C), un índice refractivo de 1,55 o mayor medido a 589 nm y a temperatura ambiente (23±2 °C), un contenido de agua en equilibrio menor del 5,0% (preferiblemente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 4,5%, más preferiblemente desde aproximadamente 1,5% a aproximadamente 4,0%) en peso a una temperatura de desde 16 °C a 45 °C, un módulo de Young menor de 80 MPa (preferiblemente desde aproximadamente 1 MPa a aproximadamente 60 MPa, más preferiblemente desde aproximadamente 2,5 MPa a aproximadamente 40 MPa, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 5 MPa a 20 MPa), un alargamiento de al menos 100% (preferiblemente al menos 110%, más preferiblemente al menos 120%, incluso más preferiblemente al menos 130%, más preferiblemente desde 130% a 300%), un módulo secante al 100% de menos de 6,0 MPa (preferiblemente aproximadamente 4,5 MPa o menos, más preferiblemente aproximadamente 3,0 MPa o menos) y una resistencia de brillo caracterizada por no tener microvacuolas de campo de brillo y 10 o menos microvacuolas por pantalla de visualización. Preferiblemente, el material de lente intraocular está sustancialmente libre o completamente libre de degradación relacionada con el envejecimiento según se mide por dispersión de luz superficial baja de menos de 30 unidades CCT (unidades de cinta compatibles con ordenador) después de un envejecimiento acelerado de 10 años (90 °C, 81 días en una solución salina equilibrada, BSS, de Alcon).

30

35

40

son adecuados para hacer IOL de índice refractivo más elevado, resistentes al brillo, envasadas en húmedo para aplicaciones de microincisión.

De acuerdo con la invención, un material dispositivo de la invención debería tener una temperatura de transición vítrea menor de 22 °C (preferiblemente menor de 17 °C, más preferiblemente menor de 12 °C) en un estado completamente hidratado.

45 Para utilizar en IOL, los materiales en un estado completamente hidratado de la presente invención exhiben preferiblemente suficiente resistencia mecánica, baja rigidez, y bajo módulo secante al 100% para permitir que los

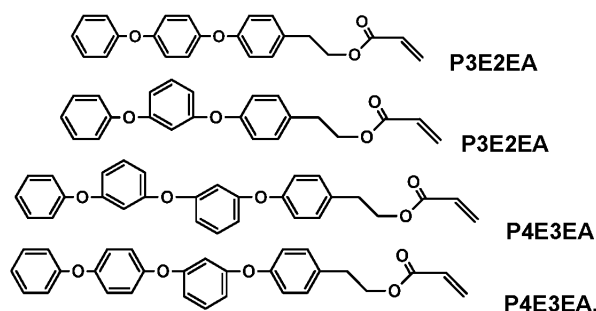
dispositivos hechos a partir de ellos sean blandos y muy deformables para aplicaciones de microincisión. Así un material de lente intraocular de la presente invención tendrá: un alargamiento (tanto por ciento de deformación a la rotura) de al menos 100% (preferiblemente al menos 110%, más preferiblemente al menos 120%, incluso más preferiblemente al menos 130%, más preferiblemente desde 130% a 300%), un módulo de Young menor de 80 MPa (preferiblemente desde aproximadamente 1 MPa a aproximadamente 60 MPa, más preferiblemente desde aproximadamente 2,5 MPa a aproximadamente 40 MPa, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 5 MPa a 20 MPa), y un módulo secante al 100% de menos de 6,0 MPa (preferiblemente aproximadamente 4,5 MPa o menos, más preferiblemente aproximadamente 3,0 MPa o menos). Con tales propiedades las lentes intraoculares hechas de tal material generalmente no se agrietarán, desgarrarán o dividirán cuando sean plegadas. El alargamiento de muestras de polímero hidratado es determinado sobre muestras de ensayo de tensión conformado de pesas con una longitud total de 20 mm, longitud en el área de agarre de 4,88 mm, anchura total de 2,49 mm, anchura de la sección estrecha de 0,833 mm, un radio de filete de 8,83 mm, y un grosor de 0,9 mm. El ensayo es realizado sobre muestras hidratadas a condiciones ambientales (23 ± 2 °C, $50 \pm 5\%$ de humedad relativa) utilizando un Instron Material Tester (Modelo N° 4442 o equivalente) con una celda de carga de 50 Newton. La distancia de agarre es establecida a 14 mm y una velocidad del cabezal transversal es establecida a 500 mm/minuto y la muestra es estirada hasta que falla. El alargamiento (deformación) es informado como una fracción o el desplazamiento hasta el fallo a la distancia de agarre original. La deformación a la rotura (o deformación máxima) es informada como una fracción del desplazamiento hasta el fallo a la distancia de agarre original. La tensión a la rotura es calculada a la carga máxima para la muestra, típicamente la carga cuando la muestra se rompe, asumiendo que el área inicial permanece constante. El módulo de Young es calculado a partir de la pendiente instantánea de la curva tensión-deformación en la región elástica lineal. El módulo secante al 50% es calculado como la pendiente de una línea recta dibujada sobre la curva tensión-deformación entre una deformación del 0% y una deformación del 50%. El módulo secante al 100% es calculado como la pendiente de una línea recta dibujada sobre la curva tensión-deformación entre una deformación al 0% y una deformación al 100%. Como los materiales que han de ser ensayados son esencialmente elastómeros blandos, cargarlos en una máquina Instron tiende a hacerlos doblarse. Para eliminar el aflojamiento en la muestra de material se coloca una carga previa sobre la muestra. Esto ayuda a reducir el aflojamiento y proporciona una lectura más consistente. Una vez que la muestra es cargada previamente a un valor deseado (típicamente de 0,03 a 0,05 N) la deformación es establecida a cero y el ensayo es comenzado.

Un material de lente intraocular de la presente invención tiene un contenido de agua en equilibrio menor del 5,0% (preferiblemente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 4,5%, más preferiblemente desde aproximadamente 1,5% a aproximadamente 4,0%) en peso a través del intervalo de temperatura de 16-45 °C. Los materiales del dispositivo son preferiblemente resistentes a brillos de tal modo que cuando están equilibrados en agua a 45 °C y posteriormente dejados enfriar a temperatura ambiente (aproximadamente 22 °C) no deberían producir microvacuolas de BF y como máximo 10 DF microvacuolas cuando son detectados por examen microscópico.

La composición polimerizable para producir un material de lente intraocular de la invención comprende desde 10% a 30% (preferiblemente desde aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, más preferiblemente desde aproximadamente 18% a aproximadamente 22%) en peso de un monómero hidrófilo, que es metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietilmetacrilamida, N-hidroxietilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, o una combinación de los mismos (preferiblemente metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, o una combinación de los mismos, más preferiblemente metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, o una combinación de los mismos). Se cree que el metacrilato de hidroxietilo puede ser utilizado ventajosamente para reducir la dispersión superficial de la luz después de un envejecimiento acelerado de 10 años en una solución salina equilibrada (a 90 °C durante 81 días).

Monómeros que contienen poli(fenil éter) de fórmula (I) pueden ser preparados a partir de éteres de polifenilo monofuncionales (es decir, unos con un grupo funcional tal como grupos hidroxilo, amino, o carboxilo). Generalmente, un poli(fenil éter) monofuncional terminado en OH es hecho reaccionar con un derivado de ácido (meta)acrílico (tal como cloruro de acrililo, cloruro de metacrililo, anhídrido metacrílico o un isocianatoalquil acrilato o metacrilato) bajo condiciones de reacción de acoplamiento conocidas por un experto en la técnica. Los éter de polifenilo terminados en ácido mono-amino y monocarboxílico son funcionalizados de una manera similar utilizando derivados de ácido (meta)acrílico adecuados. Los éteres de polifenilo terminados monofuncionales pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (J. Org. Chem., 1960, 25(9), págs. 1590-1595, incorporados en la presente memoria por referencia a su totalidad).

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



Pueden producirse monómeros aril acrílicos de fórmula (II) mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el alcohol conjugado del monómero deseado puede ser combinado en un recipiente de reacción con acrilato de metilo, titanato de tetrabutilo (catalizador), y un inhibidor de polimerización tal como 4-benciloxi fenol. El recipiente puede a continuación ser calentado para facilitar la reacción y destilar de la reacción subproductos para activar la reacción hasta su terminación. Esquemas de síntesis alternativos implican añadir ácido acrílico al alcohol conjugado y catalizar con una carbodiimida o mezclar el alcohol conjugado con cloruro de acrililo y una base tal como piridina o trietilamina.

Monómeros aril acrílicos adecuados de fórmula (II) incluyen, pero no están limitados a: 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; metacrilato de 2-benciloxietilo; acrilato de 3-benciloxipropilo; metacrilato de 3-benciloxipropilo; acrilato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo; metacrilato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo; o combinaciones de los mismos.

Monómeros aril acrílicos preferidos de fórmula (II) son aquellos en los que B₁, es OCH₂CH₂, (OCH₂CH₂)₂, (OCH₂CH₂)₃, o (CH₂)_{m1}: en donde m₁ es 2-5, Y₁ es un enlace directo u O, w₁ es 0 o 1, y D₁ es H. 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.

La composición polimerizable para hacer un material de lente intraocular de la invención comprende además uno o más agentes de reticulación polimerizables. Los agentes de reticulación pueden ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado terminal que tiene dos o más grupos etilénicamente insaturados. 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 de 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'-hexametileno bisacrilamida; N,N'-hexametileno bismetacrilamida; N,N'-dihidroxietileno bisacrilamida; N,N'-dihidroxietileno bismetacrilamida; N,N'-metileno bisacrilamida; N,N'-metileno bismetacrilamida; 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; and CH₂=CHC(=O)O(CH₂)_tO-C(=O)CH=CH₂ donde t=3-20. Un monómero de reticulación preferido es diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de 1,4-butanodiol, o N,N'-hexametileno bisacrilamida.

Generalmente, la cantidad total de los componentes de reticulación es desde 1,0% a 4,0% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 1,2% a aproximadamente 3,0% en peso, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2,5% en peso.

La composición polimerizable para hacer un material de lente intraocular de la invención puede comprender un componente polimerizable que contiene poli(etilenglicol) (que contiene PEG).

Además de los componentes polimerizable descritos anteriormente, los materiales de lente intraocular de la presente invención pueden también contener otros ingredientes, incluyendo pero no limitados a, absorbentes de UV polimerizables (o agentes absorbentes de UV), tintes coloreados polimerizables, monómeros de siloxano, y combinaciones de los mismos.

Un agente absorbente de ultravioleta (UV) polimerizable puede también estar incluido en los materiales de la presente invención. El agente absorbente de UV polimerizable puede ser cualquier compuesto que absorba luz UV (es decir luz que tiene una longitud de onda más corta de aproximadamente 380 nm) y opcionalmente luz violeta de elevada de energía (HEVL) (es decir luz que tiene una longitud de onda entre 380 nm y 400 nm), pero que no absorbe ninguna cantidad sustancial de luz visible que tenga una longitud de onda mayor de 440 nm. El compuesto absorbente de UV está incorporado a la mezcla de monómero y es atrapado en la matriz del polímero cuando la mezcla de monómero es polimerizada. Cualquier agente absorbente de UV polimerizable puede ser utilizado en la invención. Un agente absorbente de UV polimerizable utilizado en la invención comprende una fracción de benzofenona o preferiblemente una fracción de benzotriazol. Agentes absorbentes de UV que contienen benzofenona polimerizable pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en las patentes de los EE.UU Nos. 3.162.676 y 4.304.895 o pueden ser obtenidos a partir de proveedores comerciales. Los agentes absorbentes de UV polimerizables que contienen benzotriazol pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en las patentes de los EE.UU Nos. 3.299.173, 4.612.358, 4.716.234, 4.528.311, 8.153.703, y 8.232.326 o pueden ser obtenidos a partir de proveedores comerciales.

Ejemplos de agentes absorbentes de UV polimerizables preferidos que contienen benzofenona 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-metacriloloxibenzofenona (UV7), o combinaciones de los mismos.

Ejemplos de absorbentes de UV polimerizables preferidos que contienen benzotriazol y agentes absorbentes de UV/HEVL incluyen sin limitación: 2-(2-hidroxi-5-vinilfenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5-acrililoxifenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-3-metacrilamido metil-5-tert 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, 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encil metacrilato (WL-1), 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encil metacrilato (WL-5), 3-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencil metacrilato (WL-2), 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencil metacrilato (WL-3), 3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencil metacrilato (WL-4), 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encil metacrilato (WL-6), 2-hidroxi-5-metil-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encil metacrilato (WL-7), 4-alil-2-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-metoxifenol (WL-8), 2-(2'-Hidroxi-3'-tert-5'[3''-(4''-vinilbenciloxi)propoxi]fenil-5-metoxi-2H-benzotriazol, fenol, 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-(1,1-dimetiletil)-4-etenil- (UVAM), 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxietilfenil) benzotriazol (2-ácido propenoico, 2-metil-, 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etil éster, Norbloc), 2-[2'-Hidroxi-3'-tert-butil-5'-[3'- metacriloloxipropoxi]fenil-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV13), 2-[2'-Hidroxi-3'-tert-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-metalil-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'-tert-butil-fenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV16), 2-(2'-hidroxi-5'-acrilolpropil-3'-tert-butil-fenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV16A), ácido 2-Metilacrilico 3-[3-tert-butil-5-(5-clorobenzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]-propil éster (16-100, CAS#96478-15-8), 2-(3-(tert-butil)-4-hidroxi-5-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenoxi)etil metacrilato (16-102); Fenol, 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-metoxi-4-(2-propen-1-il) (CAS#1260141-20-5); 2-[2-Hidroxi-5-[3-(metacriloloxi)propil]-3-tert-butilfenil]-5-cloro-2H-benzotriazol; Fenol, 2-(5-etenil-2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-, homopolímero (9CI) (CAS#83063-87-0).

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

Además de los materiales absorbentes de ultravioletas, los dispositivos oftálmicos hechos de los copolímeros de la presente invención pueden incluir tintes coloreados, tales como tintes amarillos descritos en la Patente de los EE.UU No. 5.470.932.

Los materiales de lente intraocular de esta invención son preparados por métodos de polimerización convencionales. Por ejemplo, se prepara una mezcla de un monómero hidrófilo, uno o más monómeros de fórmula (I), uno o más monómeros de fórmula (II), y un agente de reticulación en las proporciones deseadas, junto con cualesquiera otros componentes polimerizables, tales como un absorbente de UV, tinte amarillo, y un iniciador térmico convencional (o un foto-iniciador). La mezcla puede ser introducida luego en un molde de forma deseada, y la polimerización llevada a cabo térmicamente (es decir por calentamiento) o foto-químicamente (es decir por radiación actínica, por ejemplo, radiación UV y/o radiación visible) para activar el iniciador. Preferiblemente, la mezcla es curada térmicamente. Se ha encontrado que el foto-curado puede dar como resultado un empañado a granel más elevado.

Ejemplos de aisladores térmicos adecuados incluyen: pero no están limitados 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 benzoilo, peroxicarbonatos, tales como bis-(4-t-butilciclohexil) peroxidicarbonato, y similares. Un iniciador preferido es AIBN, más preferiblemente Luperox A98 (peróxido de dibenzoilo). Se ha encontrado que Luperox A98 es mejor que AIBN especialmente para impedir la liberación previa sin tratamiento de plasma con oblea.

5 Cuando la polimerización es llevada a cabo foto-químicamente, un molde debería ser transparente a la radiación actínica de una longitud de onda capaz de iniciar la polimerización. Compuestos foto-iniciadores convencionales, por ejemplo un foto-iniciador del tipo de benzofenona o de óxido de bisacilfosfina (BAPO), pueden también ser introducidos para facilitar la polimerización. Los foto-iniciadores adecuados son el éter de metil benzoina, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclohexil fenil cetona, foto-iniciadores de tipos Darocur e Irgacur (preferiblemente Darocur 1173®, Darocur® 2959 e Irgacur 819®), y foto-iniciadores de Tipo I Norrish a base de Germanio que son capaces de iniciar una polimerización libre de radicales bajo irradiación con una fuente de luz en la región de aproximadamente 400 a aproximadamente 550 nm. Ejemplos de iniciadores de benzoilfosfina incluyen óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenilfosfin; óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-propilfenilfosfina; y óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-butilfenilfosfina. Ejemplos de foto-iniciadores de Tipo I Norrish a base de Germanio son compuestos de acilgermanio descritos en el documento US 7.605.190.

15 Una vez que los materiales de lente intraocular de la presente invención han sido curados, son extraídos en un disolvente adecuado para eliminar tanta cantidad de componentes sin reaccionar de los materiales como sea posible. Ejemplos de tales disolventes adecuados incluyen acetona, metanol, y ciclohexano. Un disolvente preferido para la extracción es acetona.

20 Las IOL construidas de los materiales de lente intraocular descritos pueden ser de cualquier diseño capaz de ser enrollado o plegado en una pequeña sección transversal que puede adaptarse a través de una incisión relativamente más pequeña. Por ejemplo, las IOL pueden ser lo que se conoce como una pieza de diseño de múltiples piezas. Típicamente, una IOL comprende una óptica y al menos una háptica. La óptica es la parte que sirve como la lente y las hápticas son unidas a la óptica y son como brazos que sujetan la óptica en su lugar apropiado en el ojo. La óptica y las hápticas pueden ser del mismo material o de un material diferente. Una lente de múltiples piezas es así llamada debido a que la óptica y las hápticas son hechas por separado y a continuación las hápticas son unidas a la óptica. En una lente de una sola pieza, la óptica y las hápticas son formadas de una pieza de material. Dependiendo del material, las hápticas son a continuación cortadas, o torneadas, del material para producir la IOL.

25 Además de las IOL, los materiales de lente intraocular de la presente invención son también adecuados para utilizar en otros dispositivos, incluyendo lentes de contacto, querato-prótesis, lentes intracorneales, incrustaciones o anillos corneales, y dispositivos de filtración de glaucoma.

30 Estos materiales de IOL pueden ser utilizados para formar lentes intraoculares con baja pegajosidad superficial y elevados índices refractivos. Las lentes hechas de estos materiales son flexibles y transparentes, pueden ser insertadas en el ojo a través de una incisión relativamente pequeña, y recuperar su forma original después de haber sido insertadas.

La exposición previa permitirá que cualquiera que tenga experiencia en la técnica ponga en práctica el invento. Para hacer que el lector sea más capaz de comprender realizaciones específicas y sus ventajas, se sugiere hacer referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Sin embargo, los siguientes ejemplos no deberían ser leídos para limitar el alcance de la invención.

35 Ejemplo 1

Materiales

P4E3A = acrilato de 2-[4-[3-(feniloxi)fenoxi]fenil]etilo

DEGMBA = acrilato de 2-[2-benciloxi)etoxi]etilo

PEA = acrilato de 2-feniletilo

40 HEMA = metacrilato de 2-hidroxietilo

BDDA = diacrilato de 1,4-butanodiol

TEGDMA = dimetacrilato de trietilenglicol

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

Bloqueador azul = N-[2-[4-hidroxi-3-[2-(2-metilfenil)diazenil]fenil]etil] metacrilamida

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

Ensayo de microvacuolas

50 Se sometieron lentes SN60WF a un ensayo de microvacuolas de campo oscuro con un ΔT de 45 °C – 21 °C. Las muestras fueron mantenidas a 45 °C durante 48 horas en BSS y a continuación retiradas a temperatura ambiente (~21 °C). Después de 2 horas las muestras fueron inspeccionadas bajo el microscopio Olympus BX60 con un aumento de ~250 X en modo de campo oscuro. Cada lente evaluada en tres áreas diferentes y las MV de DF son contabilizadas dentro del área de formación de imagen de aproximadamente 1000 × 1000 μm^2 .

Ensayos para los estudios de reproducibilidad fueron llevadas a cabo en un ensayo de microvacuolas de campo brillante a ΔT 45 °C a 37 °C

Dispersión superficial y ensayo de claridad óptica a granel

5 En preparación para el ensayo de dispersión superficial y claridad óptica a granel las lentes son colocadas en viales individuales con la parte superior recalada llenados con BSS en condiciones asépticas. Son envejecidas a 90 °C durante 0, 40 y 81 días, que es equivalente a 0, 5 y 10 años a 35 °C. La evaluación es hecha mediante Nydek EAS 1000 Scheimpflug.

10 Un sistema de captura de imágenes Scheimpflug está configurado para un análisis consistente de las IOL de dispersión de luz superficial (SLS). Se ha ensamblado un modelo de ojo oscuro diseñado para ese propósito que mantendría la IOL que es examinada y que podría ser llenado con aire o con solución salina equilibrada (BSS, Alcon Laboratories, Inc.) a temperatura ambiente. Imágenes del ojo modelo y de la IOL son capturadas con un EAS-1000 Anterior Segment Analysis System (Sistema de Análisis del Segmento Anterior) (Nidek Co. Ltd.) utilizando los siguientes ajustes: flash 200 W, longitud de hendidura 10,00 mm, ancho de hendidura 0,08 mm, y una posición angular de 45 grados de la cámara fija desde el trayecto del haz de luz. La densitometría de dispersión de luz superficial es medida en unidades de cinta compatible con ordenador (CCT) que oscilan desde 0 (menos intenso) a 255 (más intenso). Los valores de densitometría de SLS son medidos para superficies anteriores y superficies posteriores de la IOL a lo largo del eje de una línea que cruza perpendicular al centro de la óptica IOL. Se miden intensidades de dispersión de pico para superficies anteriores y superficies posteriores a lo largo del eje de 3 líneas dentro de la zona óptica central de 3,0 mm, produciendo 6 mediciones por IOL, que a continuación son promediadas. La dispersión de luz superficial es medida con las IOL secas, húmedas (después de aproximadamente 2 minutos en una solución salina equilibrada), e hidratadas (después de 24 horas en una solución salina equilibrada).

Ensayo de tracción

25 Para la determinación de las propiedades de tracción de materiales resultantes, se cortaron 8-12 mini huesos de perro a partir de muestras de porciones de cada material ensayado, hidratados en BSS en viales micro-centrifugados, y equilibrados a 18 °C en un baño de agua. El ensayo de tracción a temperatura controlada fue llevado a cabo utilizando la cámara medioambiental Biopuls, que fue montada sobre el Instron 5943 Material Tester. La cámara Biopuls fue regulada a 18 °C mediante un baño de agua circulante a temperatura controlada. Justo antes del ensayo los mini huesos de perro fueron retirados del baño de agua 18 °C y colocados en las cabezas transversales cruzadas del medidor de tracción. La cámara Biopuls fue elevada sobre las cabezas transversales y las muestras equilibradas adicionalmente durante 2 minutos en la cámara Biopuls. Los mini huesos de perro fueron estirados a una tasa de 50 mm/minuto hasta el punto de rotura para medir las propiedades de tracción. La resistencia a tracción (esfuerzo de tracción último), alargamiento a la rotura (máxima deformación), y los valores de los módulos de Young y secante fueron determinados a partir del promedio de 8-12 recorridos por formulación de material.

Contenido de agua en equilibrio

35 Después de la determinación del tanto por ciento de extraíbles, las mismas muestras fueron colocadas en viales de vidrio, sumergidas en una solución salina equilibrada (BSS Alcon) y colocadas en un baño de agua a 35 °C durante al menos 24 horas, luego retiradas y vueltas a pesar para determinar el contenido en % de agua en equilibrio (EWC). En unos pocos casos el contenido en agua fue determinado pesando muestras antes y después del ensayo de MV.

Temperatura de transición vítrea

40 La temperatura de transición vítrea (T_g) de materiales en estados seco o completamente hidratado fue medida mediante calorimetría de exploración diferencial a 5 °C/minuto, y se determinó en el punto medio de la transición de la curva de flujo de calor.

Índice refractivo (RI)

45 El índice refractivo de los materiales fue medido utilizando un refractómetro de Bausch & Lomb (Cat. # 33.46.10) a 589 nm y 35 °C. Las muestras de porciones de ensayo fueron hidratadas en agua desionizada o BSS durante un mínimo de 24 horas, secadas en papel secante, y luego colocadas sobre la etapa de muestras. Se tomaron mediciones después de 5 minutos de colocarlas en la etapa.

Ejemplo 2

Síntesis de 3-(4-fenoxifenoxi) fenol

50 Se cargaron en un frasco con el fondo redondo de 1 l, 4-fenoxifenol (186 g, 1,0 moles), THF (150 ml), hidróxido de sodio (48 g, 1,2 moles), y agua DI (100 ml). La mezcla fue agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante una hora, seguido por retirada del disolvente bajo presión reducida. El sólido blanco fue a continuación secado bajo vacío (70 mTorr) a 150 °C durante la noche y enfriado a temperatura ambiente. Al frasco se le añadieron entonces 3-(benciloxi)-1-

5 bromobenceno (263 g, 1,0 moles) y piridina anhidra (150 ml). La mezcla fue purgada con nitrógeno durante 15 minutos, seguido por adición de cloruro cuproso (10 g, 0,1 moles). La mezcla fue a continuación purgada con nitrógeno durante 15 minutos adicionales y a continuación sellada bajo nitrógeno y agitada magnéticamente en un baño de aceite a 130 °C durante una semana. Después de la retirada de piridina bajo vacío, el producto crudo fue disuelto en cloruro de metileno (600 ml) y lavado con 2N HCl (200 ml x 3), 2N NaOH (200 ml x 3). Después de la retirada del disolvente bajo presión reducida, el producto crudo fue recristalizado a partir de metanol/etil acetato (9/1, v/v). El producto fue a continuación hidrogenado a 100 PSI (0,689 MPa) en THF utilizando 10% de paladio en carbono como catalizador para dar un crudo de 3-(4-fenoxifenoxi)fenol. Este producto crudo fue a continuación destilado bajo vacío para dar el producto como cristales blancos (200 g, 72% sobre dos etapas).

10 Síntesis de 2-{4-[3-(4-fenoxifenoxi)fenoxi]fenil}etanol

Se cargaron en un frasco con el fondo redondo de 1 l, 3-(4-fenoxifenoxi)fenol (167 g, 0,72 moles), THF (150 ml), hidróxido de sodio (28,8 g, 0,72 moles), y agua DI (100 ml). La mezcla fue agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante una hora, seguido por retirada del disolvente bajo presión reducida. El sólido blanco fue a continuación secado bajo vacío (70 mTorr) a 150 °C durante la noche y enfriado a temperatura ambiente. Al frasco se le añadieron entonces 1-bromo-4[2-(fenilmetoxi)-etil]-benceno (197 g, 0,68 moles) y piridina anhidra (120 ml). La mezcla fue purgada con nitrógeno durante 15 minutos, seguido por adición de cloruro cuproso (15 g, 0,15 moles). La mezcla fue a continuación purgada con nitrógeno durante 15 minutos adicionales y a continuación sellada bajo nitrógeno y agitada magnéticamente en un baño de aceite a 130 °C durante una semana. Después de retirada de piridina bajo vacío, el producto crudo fue disuelto en cloruro de metileno (600 ml) y lavado con 2N HCl (200 ml x 3), 2N NaOH (200 ml x 3). Después de la retirada del disolvente bajo presión reducida, el producto crudo fue recristalizado a partir de metanol. El producto fue a continuación hidrogenado a 100 PSI (0,689 MPa) en THF utilizando 10% de paladio en carbono como catalizador para dar 2-(4-(4-fenoxifenoxi)fenil)etanol crudo. Este producto crudo fue a continuación destilado bajo vacío seguido por recristalización a partir de hexanos/etil acetato (9/1, v/v) para dar el producto como cristales blancos (158 g, 66% sobre dos etapas).

25 Síntesis de acrilato de 2-{4-[3-(4-fenoxifenoxi)fenoxi]fenil}etilo (P4E3EA)

Se cargaron en un frasco con el fondo redondo de tres cuellos de 1 l, 2-{4-[3-(4-fenoxifenoxi)fenoxi]fenil}etanol (158 g, 0,41 moles), trietilamina anhidra (100 ml, 0,70 moles) y cloruro de metileno anhidro (500 ml). La solución fue enfriada en un baño de hielo/sal bajo una manta de aire durante 15 minutos. Se añadió cloruro de acrililo (44 ml, 0,54 moles) y la solución fría agitada vigorosamente a través de un embudo de adición a lo largo de 90 minutos y la tasa de adición fue ajustada para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción fue agitada en el baño de hielo/sal durante dos horas adicionales seguido por un enfriamiento rápido con adición de 2M HCl (300 ml). La mezcla fue extraída con acetato de etilo (300 ml x 3) y la capa orgánica combinada fue lavada con agua DI (200 ml x 3), bicarbonato sódico acuoso (200 ml x 2), y a continuación secada sobre MgSO₄. La filtración y retirada de disolventes bajo presión reducida dio el producto crudo como aceite marrón claro que fue purificado sobre gel de sílice utilizando cloruro de hexanos/metileno (3/2, v/v) como eluyente para dar P4E3EA como un sólido blanco (144 g, 81%).

Ejemplo 3

Síntesis de acrilato de 2-[2-(Benciloxi)etoxi]etilo (DEGMBA): Se cargaron en un frasco con el fondo redondo de tres cuellos de 1 l equipado con agitador mecánico dietilenglicol monobencil éter (98,0 g, 0,5 moles), trietilamina anhidra (120 ml, 0,85 moles) y THF anhidro (300 ml). La solución fue enfriada en un baño de hielo/sal bajo una manta de aire durante 15 minutos. Se añadió cloruro de acrililo (55 ml, 0,68 moles) a la solución fría agitada vigorosamente a través de un embudo de adición a lo largo de 90 minutos y la tasa de adición fue ajustada para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción fue agitada en el baño de hielo/sal durante dos horas adicionales seguido por un enfriamiento rápido con adición de 2M HCl (400 ml). La mezcla fue extraída con acetato de etilo (300 ml x 3) y la capa orgánica combinada fue lavada con agua DI (200 ml x 3), bicarbonato sódico acuoso (200 ml x 2), y secada sobre MgSO₄. La filtración y retirada de disolventes bajo presión reducida dio el producto crudo como aceite marrón claro que fue purificado sobre gel de sílice utilizando acetato de hexanos/etilo (4/1, v/v) como eluyente para dar el producto final como un aceite incoloro (105,0 g, 0,42 moles, rendimiento: 84%).

Ejemplo 4

50 Polímeros reticulados

Los monómeros procedentes de los Ejemplos 2 y 3 fueron formulados como se ha mostrado en la Tabla 1. Muestras de ensayo que miden 0,9 mm de grosor fueron curadas con luz azul a 55 °C durante una hora. Las muestras fueron extraídas en acetona durante 20 horas a temperatura ambiente y a continuación secadas lentamente a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido por vacío (0,1 mm de Hg) durante un mínimo de 20 horas a 70 °C.

55

Tabla 1

Componente	MUESTRA (% en peso)				
	54B	54D	54E	54F	54G
P4E3EA	56,13	51,22	50,60	41,55	41,97
DEGMBA	--	24,85	--	34,93	34,99
HEMA	30,01	19,90	20,06	19,97	20,00
PEA	9,98		25,02	--	--
BDDA	0,99	2,20	2,49	1,69	1,20
TEGDMA	1,03	--	--	--	--
oMTP	1,81	1,79	1,79	1,81	1,80
Bloqueador Azul	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Irgacure 819	0,31	0,30	0,30	0,30	0,30

Las muestras preparadas anteriormente fueron hidratadas en un baño de agua a 23 °C y el % EWC (contenido de agua en equilibrio) y el índice refractivo fueron determinados a 23 °C.

- 5 Las propiedades de tracción de las muestras preparadas anteriormente fueron también evaluadas a 19 °C utilizando muestras de ensayo hidratadas como sigue. Las muestras de barra de tracción a la manera de "huesos de perro" fueron cortadas de cada grupo de muestras utilizando una matriz y una prensa. Típicamente se prepararon 3 muestras por porción y 9 muestras totales por formulación. Las propiedades de tracción fueron medidas utilizando un extensómetro Instron 5543 a una velocidad de cabeza transversal de 500 mm/min. Se obtuvieron tensión a la rotura, el % de deformación a la rotura, módulo de Young, y módulo secante al 100%.
- 10 Se determinó la resistencia al brillo colocando tres lentes de cada formulación en viales de 20 ml que contenían aproximadamente 20 ml de agua de sí ionizada e incubándolos en un baño de agua a 45 °C durante 24 horas. Los viales de muestra fueron retirados del baño de agua y colocado sobre la mesa del laboratorio para dejarlos enfriar a temperatura ambiente (típicamente 23 -24 °C). Después de enfriar a temperatura ambiente cada lente fue formada en imagen utilizando un microscopio Olympus BX 60 bajo campo de brillo (BF) y campo oscuro (DFA) a 10 veces con 2 aumentos.
- 15

- El porcentaje en peso de sustancias extraíbles fue determinado como sigue. Tres-cinco placas de polímero de cada formulación curada fueron pesadas para determinar el % de extraíbles. Las placas de polímero fueron extraídas en acetona durante al menos 16 horas a temperatura ambiente con un cambio de disolvente después de la primera hora, y luego se dejaron secar mientras se cubrieron con láminas de aluminio a temperatura ambiente durante ocho horas. Las placas fueron secadas bajo atmósfera reducida a 60 °C durante al menos 16 horas. Las placas fueron retiradas y enfriadas a temperatura ambiente (23 °C). Las placas pesadas previamente fueron pesadas de nuevo para determinar el % de extraíbles.
- 20

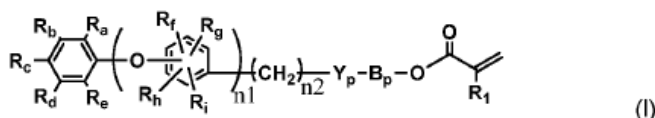
Tabla 2

	Muestra ID			
	54D	54E	54F	54G
% Extraíbles (N = 12)	1,2	1,3	2,1	2,8
EWC (%)	2,4	--	3,1	3,2
R.I. a 589 nm (hidratado)	1,566	--	1,556	1,556
Módulo de Young (MPa)	76,3±7,4	--	16,3±3,5	--
Deformación a Rotura (%)	147±10,3	--	135,9±11,1	--
100% Módulo Secante (MPa)	3,05±0,09	--	1,26±0,02	--
Tg (°C, seco)	17,1	30,5	8,5	--
Tg (°C, hidratado)	8,0	21,3	-1,8	--

REIVINDICACIONES

1. Un material polímero de lente intraocular, que es el producto de polimerización de una composición polimerizable que comprende:

- 5 (a) desde 10% a 30% en peso de un monómero hidrófilo con relación a la cantidad total de componentes polimerizables, en donde el monómero hidrófilo es metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietilmetacrilamida, N-hidroxietilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, o una combinación de los mismos.
- (b) desde 20% a 85% en peso de uno o más monómeros que contienen poli(fenil éter) de fórmula (I) con relación a la cantidad total de todos los componentes polimerizables



en donde:

R₁ es H o CH₃,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, y R_i independientes entre sí son H, C₁-C₁₂ alquil, o C₁-C₁₂ alcoxi;

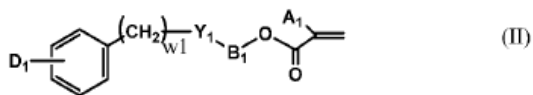
B_p es un enlace directo (CH₂)_{m1}, o (OCH₂CH₂)_{m2}, en el que m₁ es 2-6 y m₂ es 1-10:

15 n₁ es un número entero desde 1 a 9;

n₂ es un número entero desde 0 a 6;

Y_p es un enlace directo, O, S, OC(=O)NH, NHC(=O)NH, o NR' en el que R' es H, C₁-C₁₀ alquilo, C₆H₅, o CH₂C₆H₅.

- (c) desde 0 a 50% en peso de uno o más monómeros acrílicos de fórmula (II) con relación a la cantidad total de todos los componentes polimerizables



en donde A₁ es H o CH₃ (preferiblemente H), B₁ es (CH₂)_{m1} o, [O(CH₂)₂]_{z1} en el que m₁ es 2-6 y z₁ es 1-10; Y₁ es un enlace directo, O, S, o NR' en el que R' es H, CH₃, C_nH_{2n+1} en el que n'=1-10, iso-OC₃H₇, C₆H₅ o CH₂C₆H₅; W₁ es 0-6 siempre que m₁+w₁≤8; y D₁ es H, Cl, Br, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₆H₅ o CH₂C₆H₅, y

- (d) uno o más agentes de reticulación polimerizables.

25 en donde los componentes enunciados y cualesquiera componentes polimerizables adicionales totalizan un 100% en peso,

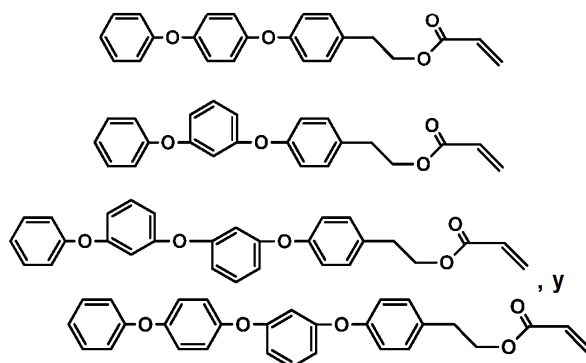
30 teniendo el material de lente intraocular en un estado completamente hidratado: una temperatura de transición vítrea menor de 22 °C, un índice refractivo de 1,55 o mayor medido a 589 nm y a temperatura ambiente (23±2 °C), un contenido de agua en equilibrio menor del 5,0% en peso a una temperatura de desde 16 °C a 45 °C, un módulo de Young menor de 80 MPA, un alargamiento de al menos un 100%, un módulo secante al 100% menor de 6,0 MPA, y una resistencia al brillo parcial caracterizada por no tener microvacuolas de campo brillante y 10 o menos microvacuolas por pantalla de visualización.

35 2. El material de lente intraocular de la reivindicación 1, en el que el material de lente intraocular en el estado completamente hidratado está sustancialmente libre, preferiblemente libre, de degradación relacionada con el envejecimiento tal como medida por dispersión de luz superficial baja de menos de 30 unidades de CCT (unidades de cinta compatibles con ordenador) después de un envejecimiento acelerado de 10 años (90 °C, 81 días en una solución salina equilibrada, BBS).

3. El material de lente intraocular según la reivindicación 1 o 2, en el que la composición polimerizable comprende desde 15% a 25%, preferiblemente desde 18% a 22%, en peso del monómero hidrófilo.

40 4. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición polimerizable comprende desde 25% a 75%, preferiblemente desde 30% a 65%, en peso de dichos uno o más monómeros de poli(fenil éter) de fórmula (I).

5. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la composición polimerizable comprende desde 10% a 45%, preferiblemente desde 20% a 40%, en peso de dichos uno o más monómeros de aril acrílico de fórmula (II).
6. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la composición polimerizable comprende desde 1,0% a 4,0%, preferiblemente desde 1,2% a 3,0%, más preferiblemente desde 1,5% a 2,5%, en peso del agente de reticulación polimerizable.
7. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en la fórmula (I), R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , y R_i independientes entre sí son H, n_1 es un número entero desde 2 a 6, n_2 es un número entero desde 0 a 4.
8. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dichos uno o más monómeros que contienen poli(fenil éter) de fórmula (I) son seleccionados del grupo que consiste de



9. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dichos uno o más monómeros de aril acrílico son: 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; acrilato 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.
10. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dichos uno o más monómeros de aril acrílico son: 2-feniletil acrilato; acrilato de 3-fenilpropilo; 4-fenilbutil acrilato; 5-fenilpentil acrilato; 2-benciloxietil acrilato; 3-benciloxipropil acrilato; 2-[2-(benciloxi)etoxi]etil acrilato; y sus correspondientes metacrilatos, o combinaciones de los mismos.
11. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que los agentes de reticulación polimerizables son seleccionados del grupo que consiste de 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 de 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' -hexametileno bisacrilamida; N,N' -hexametileno bismetacrilamida; N,N' -dihidroxi-etileno bisacrilamida; N,N' -dihidroxi-etileno bismetacrilamida; N,N' -metileno bisacrilamida; N,N' -metileno bismetacrilamida; $CH_2=C(CH_3)C(=O)O-(CH_2CH_2O)_p-C(=O)C(CH_3)=CH_2$ donde $p=1-50$; $CH_2=CHC(=O)O-(CH_2CH_2O)_p-C(=O)CH=CH_2$ donde $p=1-50$; $CH_2=C(CH_3)C(=O)O(CH_2)_tO-C(=O)C(CH_3)=CH_2$, donde $t=3-20$; and $CH_2=CHC(=O)O(CH_2)_tO-C(=O)CH=CH_2$ donde $t=3-20$, y combinaciones de los mismos.
12. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde los agentes de reticulación polimerizables son seleccionados del grupo que consiste de diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de 1,4-butanodiol, N,N' -hexametileno bisacrilamida, y combinaciones de los mismos.

13. El material de lente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la composición polimerizable comprende un agente absorbente de UV polimerizable.

14. Una lente intraocular de paquete puro que comprende o que consiste esencialmente de un material del ente intraocular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.