(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 758 379**

(51) Int. Cl.:

C08F 293/00 (2006.01)
B29D 11/00 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2016** **PCT/EP2016/073407**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017** **WO17055536**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016** **E 16778281 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3356433**

(54) Título: **Nuevos materiales de polímero para aplicaciones de lentes de contacto**

(30) Prioridad:

02.10.2015 US 201562284527 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2020

(73) Titular/es:

CIS PHARMA AG (100.0%)
Hauptstrasse 159
4416 Bubendorf, CH

(72) Inventor/es:

GERATHS, CHRISTIAN y
SCHÄFER, ROLF

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 758 379 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

Nuevos materiales de polímero para aplicaciones de lentes de contacto

Campo de la invención

La invención se refiere a lentes de contacto de hidrogel de silicona que comprenden polímeros o copolímeros lixiviables que sirven como agentes humectantes y lubricantes. Los polímeros o copolímeros comprenden monómeros con aminoácidos unidos a cadenas laterales que tienen grupos alfa-amino y alfa-carboxilo libres. Además, la invención se refiere a copolímeros, preferiblemente copolímeros de bloque, que contienen monómeros hidrófilos que son aminoácidos unidos a la cadena lateral no funcionalizados, así como monómeros hidrófobos que son aminoácidos unidos a la cadena lateral funcionalizados. En los últimos monómeros, los grupos alfa-amino y/o alfa-carboxilo de aminoácidos se funcionalizan con residuos alquilo o colesten para imitar estructuras lipídicas. Los últimos copolímeros de bloque deberían mejorar la humectabilidad y la lubricidad de las superficies de las lentes de contacto de hidrogel de silicona, así como protegerlas eficazmente contra los depósitos de lípidos nocivos del fluido lagrimal.

Antecedentes de la invención

Una película de lágrima uniforme y estable sobre la superficie de una lente de contacto es un elemento clave para una buena visión. Las lentes de contacto que no tienen buenas características de humectación causan la ruptura rápida de la película lagrimal y una consecuente reducción de la visión. Una película de lágrima estable también proporciona un efecto lubricante que resulta en un movimiento cómodo del párpado sobre la superficie de la lente. Una lente de contacto humectable también estabiliza una película lagrimal continua entre la superficie de la lente y la córnea. Las características de la superficie de la lente de contacto influyen en la biocompatibilidad. Una lente de contacto pobremente humectable o poco lubricante provoca la aceleración de los depósitos de la película lagrimal, especialmente cuando las partes de la superficie de la lente se secan [1, 2]. Estos depósitos están compuestos de proteínas y lípidos presentes en la película lagrimal que las proteínas y los lípidos tienden a unirse especialmente fuertemente a los materiales de silicona y lentes de hidrogel de silicona, lo que lleva a una reducción de la comodidad de uso y la visión [3] [y referencia allí].

La fricción es la resistencia desarrollada entre las superficies de contacto cuando uno de los cuerpos se mueve sobre el otro. El coeficiente de fricción es la relación entre la fricción entre dos superficies y la fuerza que las une. La lubricidad es el recíproco de la fricción.

Las lentes con altos coeficientes de fricción provocan reacciones autoinmunitarias, irritación mecánica de la conjuntiva tarsal y otros tejidos oculares y, en algunos casos, molestias considerables. Una consecuencia grave ha sido el desarrollo de la conjuntivitis papilar de lentes de contacto (CLPC) [4, 5]. El desarrollo de lentes desechables redujo sustancialmente estos problemas.

Se observó la aparición de CLPC con la primera generación de lentes de contacto de hidrogel de silicona. Las lentes de hidrogel de silicona dependen del silicio, en lugar del agua, para transportar oxígeno a través de la lente.

En la actualidad, hay dos clases amplias de materiales que los químicos usan para proporcionar silicio para lentes de contacto de hidrogel de silicona: TRIS [(trimetilsiloxisilil) propil vinil carbamato] y macrómeros de siloxi. Tres generaciones de lentes de hidrogel de silicio se desarrollaron en el pasado utilizando química.

Las lentes de hidrogel de silicona de primera generación usan alguna forma de la molécula TRIS y pueden incluir macrómeros siloxi. El material Balafilcon A tiene una Dk (transmisibilidad de oxígeno, una medida de la permeabilidad al oxígeno) de 99 barreras y utiliza un enfoque basado en TRIS para proporcionar la fracción de silicio. Bausch & Lomb puede haber aprovechado la molécula TRIS durante la oxidación del plasma de la superficie de la lente porque la oxidación de TRIS produce islas de silicato vítreo hidrófilas. Lotrafilcon A emplea macrómeros siloxi además de una estructura principal basada en TRIS. Tiene el Dk más alto (140 barreras) de cualquier material de hidrogel de silicona y también tiene el módulo más alto. Lotrafilcon A aprovechó TRIS y otros monómeros hidrófilos para la fase de forma independiente, produciendo un material que tiene dos fases distintas, una fase de agua y una de gel, que el fabricante llama fases co-continuas. Esto permite una alta permeabilidad al oxígeno, así como una alta permeabilidad al agua y al sodio.

Las lentes de segunda generación se basan en el monómero Tanaka que Vistakon mejoró después de que la patente original (patente de los EE. UU. No. 4.235.985) hubiera expirado. Galyfilcon A es una mezcla del monómero Tanaka, un macrómero siloxi y monómeros hidrófilos, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y N,N-dimetilacrilamida (DMA). La lente tiene un Dk de 60 barreras, la más baja de todas las lentes de hidrogel de silicona, pero tiene un contenido de agua muy alto del 47% (w). Vistakon utiliza un polímero similar, Senofilcon A, para su lente Acuvue Oasys.

El Comfilcon A (Biofinity, CooperVision) fue el primer polímero de tercera generación. Sin derivados basados en TRIS, todo el silicio agregado a la química del material se basa en macrómeros siloxi, lo que representa una forma única de combinar las propiedades de silicona y agua de la lente. El material utiliza dos macrómeros siloxi de diferentes tamaños

que, cuando se usan en combinación, producen una permeabilidad al oxígeno muy alta. La lente tiene un Dk de 128. Enfilcon A (Avaira, CooperVision) es otro material de tercera generación que es naturalmente humectable. El material Enfilcon A tiene 46% de agua. La lente tiene un módulo bajo de 0.5 MPa y un Dk de 100.

Las lentes de hidrogel de silicona más nuevas tienen una frecuencia más baja de CLPC que se atribuye a una lubricidad mejorada lograda por un mayor contenido de agua y la introducción de métodos para retener la humedad de la superficie. Las condiciones descritas después de la introducción de las lentes de hidrogel de silicona incluyen la epiteliopatía conjuntiva palpebral (LWE), que afecta a una banda de tejido de la conjuntiva marginal del párpado superior que limpia la superficie ocular [6]. Los pliegues conjuntivales paralelos al párpado (LIPCOF), que son pliegues subclínicos de la conjuntiva bulbar arriba y paralelos al margen inferior del párpado, es una afección relacionada que también parece estar correlacionada con la lubricidad subóptima de la lente [7].

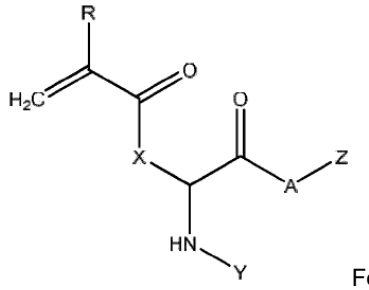
Para lograr una mayor lubricidad, se hicieron esfuerzos para mejorar la humectabilidad de las lentes y su capacidad para retener la humedad durante la aplicación. Un enfoque consistía en incluir agentes humectantes como el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona o el ácido hialurónico [8]. Otro enfoque se ejemplifica con la lente de hidrogel de silicona con gradiente de agua Delefilcon A [9, 10]. La lente tiene un contenido de agua que varía del 33% en el núcleo a aproximadamente el 80% en la superficie. Una capa delgada de gel hidrófilo delgada mínimamente reticulada se clasifica en las superficies de una lente de hidrogel de silicona. Esto da como resultado superficies con coeficientes de fricción muy bajos [10].

Entre las lentes de contacto comercializadas, se mejoró la humectabilidad de las lentes Lotrafilcon A y B mediante la formación de un recubrimiento de plasma hidrófilo continuo, ultrafino y permanente con alto índice de refracción. En Balafilcon A, el tratamiento con plasma oxidativo creó una película de silicatos hidrófilos en las superficies de las lentes. El tratamiento superficial de Asmofilcon A hizo uso de una tecnología de nanoglass. Las lentes Delefilcon A (p. Ej., Dailies Total 1®, DT-1®, Alcon) están hechas de dos materiales de hidrogel, uno de los cuales es un hidrogel de silicona con un contenido de agua relativamente bajo, pero alta transmisibilidad de oxígeno presente en el núcleo y el otro es un hidrogel sin silicona de muy alto contenido de agua que cubre las superficies del material del núcleo. La última capa de hidrogel hidrófilo mejora drásticamente la comodidad de uso de estas lentes. Las lentes Comfilcon A y Enfilcon A están hechas de hidrogeles de silicona que incluyen monómeros hidrófilos que se difunden a las superficies de las lentes, lo que tiene un efecto lubricante. Los agentes de cadena larga y de alto peso molecular basados en polivinilpirrolidona sirven como agentes humectantes internos en lentes Galyfilcon A, Senofilcon A y Narafilcon A y B. Los agentes humectantes externos se introducen mediante soluciones para el cuidado de lentes que contienen tensioactivos, por ejemplo, OptiFree RepleniSH, BioTrue, RevitaLens o ClearCare. La humectabilidad también podría mejorarse mediante la adición de polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona en la solución de envasado [8, 11, 12]. Los agentes humectantes externos mencionados anteriormente se pierden de la superficie de la lente en una fracción de una hora tras la aplicación ocular de la lente.

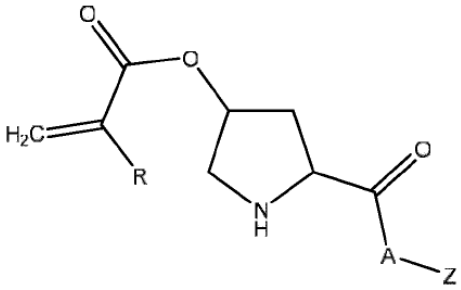
Aunque, como se describió anteriormente, se han descrito múltiples enfoques que pueden aumentar la lubricidad de una lente de hidrogel de silicona, la mayoría de estos enfoques también incluyen características no deseables, como, por ejemplo, un requisito para la producción de lentes no estándar en múltiples pasos, incapacidad para esterilizar térmicamente las lentes, o la introducción de monómeros o polímeros que causan baja biocompatibilidad. Esta invención describe una clase de nuevos polímeros y copolímeros lixiviables que mejoran la lubricidad de la lente, la biocompatibilidad, la comodidad y la fabricación de lentes de hidrogel de silicio, así como se considera que previenen eficazmente la deposición de lípidos.

Resumen de la invención

Los monómeros co-principales funcionalizados y no funcionalizados de la presente divulgación se definen por la fórmula I y la fórmula II,



Fórmula I



Fórmula II

en el que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, - $(CH_2)_2-CH_3$; X es $-NH(CH_2)_4$ -, $-NH(CH_2)_3-$, $-O-C_6H_4-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, $-S-CH_2-$, -NH- $C_6H_4-CH_2-$; Y es H, $-CO-C_nH_{2n+1}$, $-CO-C_mH_{2m-1}$, $-CO-C_pH_{2p-3}$, $-CO-C_qH_{2q-5}$ (con n = 1-22, m = 3-22, p = 9-22 , q = 15-22) o -CO-colesten; Z es H, $-C_nH_{2n+1}$, $-C_mH_{2m-1}$, $-C_pH_{2p-3}$, $-C_qH_{2q-5}$ (con n = 1-22, m = 3-22, p = 9-22, q = 15-22); y A es -O- o -NH-.

La presente divulgación se refiere a un copolímero hecho a partir de una mezcla de polimerización que comprende (a) uno o más monómeros principales polimerizables, cuyos monómeros se caracterizan por tener al menos un grupo vinílico y no contener un residuo de aminoácido, (b) uno o más monómeros co-principales no funcionalizados de fórmula I y/o fórmula II en el que Y y Z (fórmula I) o Z (fórmula II) son H y A es -O-, (c) uno o más monómeros co-principales funcionalizados de fórmula I y/o fórmula II en donde Y y Z no son ambos H (fórmula I) o Z no es H (fórmula II), (d) un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, (e) un agente de transferencia de cadena.

Una realización particular de la presente divulgación se refiere a un copolímero de bloques que comprende bloques hidrófobos e hidrófilos que contienen grupos de aminoácidos, el copolímero de bloques hecho por

(a) polimerización de una mezcla de reacción que comprende uno o más monómeros principales polimerizables que no contienen un aminoácido grupo, uno o más monómeros co-principales de fórmula I y/o fórmula II con la condición de que al menos uno de Y y Z no sea H, un iniciador de radicales libres y opcionalmente un agente de transferencia de cadena (CTA), la polimerización produciendo copolímeros hidrófobos y

(b) polimerización de una mezcla de reacción que comprende uno o más monómeros co-principales de fórmula I y/o fórmula II con la condición de que Y y Z sean H y A sea -O-. un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, uno o más monómeros principales polimerizables que no contienen un grupo de aminoácidos y un agente de transferencia de cadena (CTA), la polimerización produce polímeros o copolímeros hidrófilos;

por lo que las dos polimerizaciones se llevan a cabo secuencialmente, la mezcla de reacción de la última de las polimerizaciones comprende además el polímero o copolímero resultante de la polimerización anterior.

La cantidad total de monómeros de fórmula I y/o fórmula II en los copolímeros y polímeros de bloque de esta divulgación varía de 1% a 49.9% (mol) de todos los monómeros contenidos en los copolímeros o polímeros de bloque. Preferiblemente, la cantidad total de monómeros de fórmula I y/o fórmula II en los últimos copolímeros y polímeros de bloque varía de 5% a 35% (mol) de todos los monómeros contenidos en los copolímeros o polímeros de bloque. Más preferiblemente, la cantidad total de monómeros de fórmula I y/o fórmula II en los últimos copolímeros y polímeros de bloque varía de 5% a 20% (mol) de todos los monómeros. Típicamente, los copolímeros de esta divulgación comprenden 0.75-44.9% (mol) de monómeros co-principales no funcionalizados y 0.25-5% (mol) de monómeros co-principales funcionalizados. Preferiblemente, comprenden 4.5-32% (mol) de monómeros co-principales no funcionalizados y 0.5-3% (mol) de monómeros co-principales funcionalizados. Más preferiblemente, comprenden 4.75-17.75% (mol) de monómeros co-principales no funcionalizados y 1.25-2.25% (mol) de monómeros co-principales funcionalizados. La relación molar de monómero(s) co-principal funcionalizado a no funcionalizado de esta divulgación varía usualmente de 1:2 a 1:180. Preferiblemente, la relación molar de monómero(s) co-principal funcionalizado a no funcionalizado de esta divulgación varía de 1:4 a 1:50. Lo más preferiblemente, la relación molar de monómeros co-principales funcionalizados a no funcionalizados de esta descripción está en el intervalo de 1:5 a 1:10.

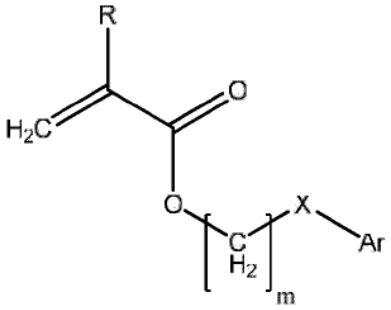
Un copolímero o un copolímero de bloque de la presente divulgación puede ser un copolímero de múltiples brazos o un copolímero de bloque con 3 a 8 cadenas lineales de polímero, copolímero o copolímero de bloque. Un copolímero o un copolímero de bloque también puede tener una estructura dendronizada con 8 a 32 cadenas lineales de polímero, copolímero o copolímero de bloque unidas.

En realizaciones particulares de los copolímeros y copolímeros de bloque de la presente descripción, el monómero principal puede ser un hidroxialquil éster o amida, ya sea N-sustituido o no sustituido, de un ácido carboxílico alfa-beta-insaturado, un N-vinilo lactama o un ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.

En otras realizaciones, el monómero principal puede ser un monómero hidrófobo que es un acrilato o metacrilato de alquilo, cicloalquilo o arilo, un itaconato mono o disustituido, un derivado de estireno o estireno, un acrilonitrilo, un éster de vinilo, un éter de vinilo, un éster alílico, o un acrilato o metacrilato que contiene flúor o silicio.

En otras realizaciones de los copolímeros y copolímeros de bloque de la presente divulgación, el monómero principal es una combinación de dos monómeros capaces de formar un hidrogel, las combinaciones de monómeros seleccionados del grupo que consiste de hidroxietilmetacrilato y metil metacrilato, vinil pirrolidona y hidroxietilmetacrilato, vinil pirrolidona y metil metacrilato, gliceral metacrilato y metil metacrilato, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida e hidroxialquil metacrilatos, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y acrilatos con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y vinil hidroxi acetato, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y vinil hidroxi propionato, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y vinil hidroxi butirato, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y N-vinil lactamas, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y amino etilo, N-alquil amino etilo o N,N dialquil amino etil metacrilatos y acrilatos con los grupos alquilo que tienen 1 a 2 átomos de carbono, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida e hidroxialquil vinil éteres con los grupos alquilo que tienen 2 a 4 átomos de carbono, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y 1-viniloxi 2-hidroxietileno, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y 1-viniloxi 5-hidroxi 3-oxapentano, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y 1-viniloxi 8-hidroxi 3,6-dioxaoctano, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y 1-viniloxi 14-hidroxi 3,6,9,12 tetraoxatetradectano, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y N-vinil morfolino; hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y acrilamida, N-alquil acrilamida o N,N dialquil acrilamida con los grupos alquilo que tienen 1 a 2 átomos de carbono; hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y alquil vinil cetona con los grupos alquilo que tienen 1 a 2 átomos de carbono, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y N-vinil succinimida o N-vinil glutarimida, hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y N-vinil imidazol, y hidroxietilmetacrilato o diacetona acil amida y N-vinil 3-morfolinona.

En otras realizaciones particulares, el monómero principal puede ser un compuesto de fórmula IV



Fórmula IV

en la que:

R es H, CH_3, CH_3-CH_2, CH_3-$(CH_2)_2$; m es 0-10; X no es nada, O, S o NY en el que Y es H, CH_3, C_nH_{2n+1} (n=1-10) iso-C_3H_7, C_6H_5 o $CH_2C_6H_5$; Ar es cualquier anillo aromático, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, iso-C_3H_7, OCH_3, C_2H_{11}, Cl, Br, C_6H_5 o $CH_2C_6H_5$.

En particular, el monómero principal puede ser acrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, acrilato de fenilo, acrilato de fenilo, metacrilato de fenilo, bencil metacrilato de fenilo metacrilato de bencilo, acrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 2-feniletilo, acrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, acrilato de 3-propilofenoxi, metacrilato de 3-propilfenoxi, acrilato de 4-butilofenoxi, 4-butilfenoxilo de 4-butilo, 4-fenilo, 4-butilfenoxilo y 4-butilfenoxi metacrilato de fenilbutilo, 4-metilfenil acrilato, 4-metilfenil metacrilato, 4-metilbencil acrilato, 4-metilbencil metacrilato, 2-2-metilfeniletil acrilato, 2-2-metilfeniletil metacrilato, 2-3-metilfeniletil acrilato, 2-3-metilfenilato de metilo, 2-4-acrilato de metilfeniletilo, 2-4-metilfeniletil metacrilato, 2-(4-propilfenil)etil acrilato, 2-(4-propilfenil)etil metacrilato, 2-(4-(1-metiletil) fenil)etil acrilato,2-(4-(1-metiletil)fenil)etil metacrilato, 2-(4-metoxifenil)etil acrilato, 2-(4-metoxifenil)etil metacrilato, 2-(4-ciclohexilfenil)etil acrilato, 2-(4-ciclohexilfenil)etil metacrilato, 2-(2-clorofenil)etil acrilato, 2-(2-clorofenil)etil metacrilato, 2-(3-clorofenil)etil acrilato, 2-(3-clorofenil)etil metacrilato, 2-(4-clorofenil)etil acrilato, 2-(4-clorofenil)etil metacrilato, 2-(4-bromofenil)etil acrilato, 2-(4-bromofenil)etil metacrilato, 2-(3-fenilfenil)etil acrilato, 2-(3-fenilfenil) etil metacrilato, 2-(4-fenilfenil)etil metacrilato, 2-(4-fenilfenil)etil metacrilato, 2-(4-bencilfenil)etil acrilato, o 2-(4-bencilfenil) etil metacrilato. Además, un primer monómero principal puede ser un compuesto de fórmula IV y un segundo monómero principal puede ser un monómero hidrófilo. En la última realización, el segundo monómero principal puede ser 2-hidroxietil acrilato, 2-hidroxietil metacrilato, 2-N-etilacrilato de pirrolidona, 2-hidroxi-3-fenoxipropil acrilato, 2,3-dihidroxipropil acrilato, 2,3-dihidroxipropil metacrilato, 2-N-vinilpirrolidona, óxido de polietileno: monometacrilato de 200 monometiléter, óxido de polietileno: 200 monometacrilato u óxido de polietileno: 1000 dimetacrilato.

La presente divulgación se refiere además a una lente de contacto de hidrogel de silicona recubierta con o que comprende un copolímero o un copolímero de bloque descrito aquí. El copolímero o copolímero de bloque no está

unido covalentemente al material de lente de hidrogel de silicio y es capaz de filtrarse de la lente durante el uso de la lente y lubricar las superficies de la lente. En realizaciones específicas, las superficies de las lentes se lubrican durante un período de hasta 60 días. En otras realizaciones específicas, las superficies de las lentes se lubrican durante un período de al menos siete días. En otras realizaciones específicas más, la lente es una lente de un día, y el copolímero o copolímero de bloque se eluye de las superficies de la lente durante un período de 12-24 horas. En realizaciones particulares, una lente de hidrogel de silicio está recubierta con o comprende un copolímero o un copolímero de bloque de la presente descripción que tiene un peso molecular promedio de 5,000 Daltons a 120,000 Daltons. En otras realizaciones particulares, al menos el 80% (p) de las moléculas de copolímero o copolímero de bloque presentes en o sobre una lente de contacto de hidrogel de silicona tienen un peso molecular promedio de 5,000 Daltons a 120,000 Daltons. En otras realizaciones particulares de lentes de contacto de hidrogel de silicona que se han recubierto con o comprenden copolímeros o copolímeros de bloque de esta divulgación, los copolímeros o copolímeros de bloque están presentes en una cantidad que varía de 0.1% a 20% (w) de todo el material polimérico contenido en la lente hidratada.

La presente divulgación también abarca un método para preparar una lente de contacto de hidrogel de silicona recubierta con un copolímero lixiviable o un copolímero de bloque descrito aquí. Este método comprende los pasos de (a) preparar el copolímero o copolímero de bloque y (b) exponer una lente de contacto de hidrogel de silicona a una composición acuosa que comprende el copolímero o copolímero de bloque del paso (a) en condiciones en las que penetra el copolímero o copolímero de bloque en la lente. En realizaciones específicas de este método, la lente de contacto de hidrogel de silicona se expone a una solución acuosa que comprende el copolímero o el copolímero de bloque durante 10-30 minutos a una temperatura de 110-134°C. Típicamente, la última solución acuosa comprende el copolímero o el copolímero de bloque a una concentración de 0.25-10% (p/v). Un método para preparar una lente de contacto de hidrogel de silicona en el que un copolímero o copolímero de bloque de esta divulgación se distribuye a través de la lente comprende los pasos de (a) preparar el copolímero o copolímero de bloque y (b) polimerizar material de formación de lentes de hidrogel de silicona en la presencia del copolímero o copolímero de bloque de la etapa (a). Típicamente, el copolímero o el copolímero de bloque está presente en la reacción de polimerización de la etapa (b) en una cantidad que no excede el 20% (p) de todos los monómeros, macrómeros y polímeros.

También se incluye un método para regenerar una lente de contacto de hidrogel de silicio recubierta con copolímero de bloque o copolímero después de un uso prolongado, que comprende incubar la lente de contacto en una solución para el cuidado de lentes que comprende el copolímero o copolímero de bloque con el que la lente se había recubierto originalmente. Típicamente, la solución para el cuidado de lentes contiene entre 0.15% (p/v) y 1.5% (p/v) de copolímero o copolímero de bloque.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Copolímeros de bloques de Cellophil que contienen estructuras similares a lípidos. Las estructuras de ejemplo se representan en los paneles A y B. El panel C describe las interacciones propuestas de los copolímeros de bloque Cellophil y una lente de contacto de hidrogel de silicona.

Figura 2. A: Fórmulas generales de reactivos RAFT. Las cuatro clases principales de agentes de transferencia de cadena basados en tiocarboniltio se muestran en 1-4. B: mediciones de cromatografía de permeación en gel (GPC) de copolímeros de dimetilacrilato/acriloil-lisina (DMA/AK) con diferentes pesos moleculares medios (Mw) sintetizados por polimerización RAFT.

Figura 3. Pruebas de interacciones de copolímeros Cellophil con lentes de contacto de hidrogel de silicona A: Elución de diferentes Cellophil de una lente. Representación visual del curso temporal de la liberación de copolímeros de lentes de contacto de hidrogel de silicona basadas en HEMA que habían sido recubiertas con diferentes copolímeros Cellophil.

Los copolímeros se tiñen con ninhidrina. B-D: tinción con Ninhidrina de secciones transversales de lentes de contacto de hidrogel de silicona a base de HEMA. La lente en B no había sido revestida, y las lentes en C y D habían sido revestidas con un copolímero Cellophil (HEMA) y un copolímero Cellophil (NIPAAm), respectivamente.

Figura 4. Mediciones del ángulo de contacto de lentes de contacto de hidrogel de silicona (Narafilcon A) recubiertas con copolímeros de bloque Cellophil. A: Los ángulos de contacto de las lentes de contacto sin recubrimiento o recubiertos con copolímeros de bloque Cellophil de diferentes tamaños moleculares. Los datos representan la media y la desviación estándar de 4 lentes de contacto. B: Representación visual de resultados.

Figura 5. Mediciones del ángulo de contacto en lentes de hidrogel de silicona Lotrafilcon B (Air Optix Aqua®, Alcon) sin recubrimiento o recubiertas con copolímeros de bloque Cellophil MH03, MH04 o MH06. Lentes diarias totales 1® (DT-1, Alcon) directamente de su solución de paquete sirvieron como referencias. Los datos representan la media y la desviación estándar de 5 lentes de contacto.

Figura 6 Medición microtribológica de los coeficientes de fricción de las lentes de hidrogel de silicona Lotrafilcon B (Air Optix Aqua®, Alcon) con recubrimiento simulado o recubierto con copolímeros de bloques Cellophil MH04. Se incluyeron como referencia las lentes Daily Total 1® (DT-1, Alcon) y Air Optix Aqua directamente de su solución de

paquete. Los datos representan la media y la desviación estándar de 10 lentes de contacto. *Significativo según la prueba t de doble cara ($p = 2.97x\ 10^{-5}$); ** no significativo según la prueba t de doble cara ($p = 0.06$).

Descripción detallada de la invención

Los términos “hidrogel de silicona” o “material de hidrogel de silicona” como se usa en este documento se refieren a un hidrogel que contiene silicona obtenido por copolimerización de una composición polimerizable que comprende al menos un monómero vinílico que contiene silicona, un macrómero que contiene silicona o prepolímero que contiene silicona que se puede entrecruzar.

Un “macrómero” se refiere a un compuesto o polímero de peso molecular medio y alto que contiene grupos funcionales capaces de experimentar más reacciones de polimerización y/o entrecruzamiento. El peso molecular medio y alto generalmente significa pesos moleculares promedio mayores de 700 Daltons. Preferiblemente, un macrómero contiene grupos etilénicamente insaturados y puede polimerizarse térmicamente o fotopolimerizarse.

Un “prepolímero” se refiere a un polímero de partida que puede curarse (por ejemplo, entreecruzado y/o polimerizado) por radiación, térmica o químicamente para obtener un polímero reticulado y/o polimerizado que tiene un peso molecular mayor que aquel del polímero de partida.

Un “monómero” significa un compuesto de bajo peso molecular que puede polimerizarse. Un “monómero vinílico”, como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de bajo peso molecular que tiene un grupo etilénicamente insaturado y puede polimerizarse por radiación o térmicamente. Bajo peso molecular típicamente significa un peso molecular de menos de 800 Daltons. Cuando se hace referencia en el contexto de un polímero, el término “monómero” se refiere a los elementos fundamentales más pequeños del polímero.

Un “hidrogel” se refiere a un material polimérico que puede absorber al menos 10 por ciento en peso de agua tras la hidratación.

En el contexto de la presente divulgación, el término “lixiviable” se usa para caracterizar la capacidad de un polímero o copolímero presente de forma no covalente en una lente para difundir fuera del material de la lente a la interfaz entre la lente y el fluido lagrimal.

El término “recubrimiento” se refiere al proceso de adsorción de polímeros o copolímeros en una superficie de lente sin interacción covalente con el material de lente. Dependiendo del tamaño del polímero, la composición y las condiciones del proceso de recubrimiento, por ejemplo, tiempo de exposición, temperatura, presión, etc., se puede lograr una penetración más o menos profunda en la lente de contacto. Por lo tanto, el término “recubrimiento” como se usa en el contexto de la presente divulgación comprende procesos de impregnación así como de adsorción.

El término “aminoácido unido a la cadena lateral” significa una molécula en la que un aminoácido está unido covalentemente a través de su cadena lateral (por ejemplo, a través de un enlace éster o amida) a una fracción que contiene un grupo acriloilo.

Los términos “monómero principal” y “monómero co-principal” se usan principalmente para facilitar la descripción de la invención. Los monómeros principales se refieren a monómeros que no incluyen un grupo de aminoácidos, y los monómeros co-principales se refieren a monómeros que contienen un grupo de aminoácidos (funcionalizados o no funcionalizados como se explica a continuación). Además, los monómeros principales (o el monómero principal único) son típicamente los monómeros predominantes presentes en un copolímero de la invención (que representa el 50% (mol) o más de todos los monómeros presentes). Los monómeros co-principales (o el monómero co-principal único) son típicamente los monómeros menos prevalentes presentes en un polímero o copolímero de la invención (que representan menos del 50% (mol) de todos los monómeros presentes).

Un “material de formación de lentes de hidrogel de silicona” se refiere a una composición polimerizable que puede curarse (es decir, polimerizarse y/o entrecruzarse) térmicamente, por radiación o químicamente para obtener un polímero que contiene silicona. Los materiales formadores de lentes son bien conocidos por un experto en la materia. En la presente descripción, un material de formación de lentes de hidrogel de silicona comprende al menos un monómero o macrómero que contiene silicio. Los materiales ejemplares para la formación de lentes de hidrogel de silicio incluyen, sin limitación, las mezclas/formulaciones de reacción de lotrafilcon A, lotrafilcon B, etafilcon A, genfilcon A, lenefilcon A, polymacon, acquafilcon A, balafilcon, senofilcon A y comfilcon A. Una formación de lentes de hidrogel de silicio el material incluye en general un iniciador (por ejemplo, un fotoiniciador del tipo de acetofenona o un iniciador térmico del tipo de peróxido de amonio) para comenzar la polimerización y puede incluir además otros componentes, como un agente de tinte de visibilidad, un agente bloqueador de UV o un fotosensibilizador.

Los ejemplos de monómeros que contienen silicona incluyen, sin limitación, metacriloxialquilsiloxanos, 3-metacriloxipropilpentametildisiloxano, bis(metacriloxipropil)tetrametil-disiloxano, polidimetilsiloxano monometacrilato polidimetilsiloxano terminado en mercapto, N-[tris(trimetilsiloxi)sililpropil]acrilamida, N-[tris(trimetilsiloxi)sililpropil] metacrilamida, tris(pentametildisiloxianil)-3-metacrilatopropilsilano (T2) y tristrimetilsililoxisililpropilo metacrilato (TRIS).

Un monómero que contiene siloxano preferido es TRIS, que se refiere a 3-metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi) silano, y está representado por el número CAS 17096-07-0. El término “TRIS” también incluye dímeros de 3-metacriloxipropiltris (trimetilsiloxi) silano.

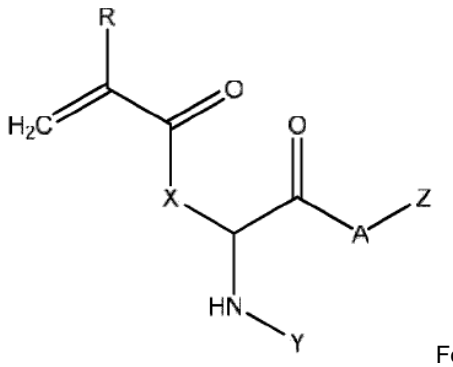
Además de un monómero que contiene silicio, un iniciador y otros componentes opcionales que incluyen un agente de tinte de visibilidad, un agente de bloqueo de UV y un fotosensibilizador, un material de formación de lentes de hidrogel de silicona típicamente también comprende un monómero vinílico hidrófilo. Entre los monómeros hidrófilos preferidos se encuentran N,N-dimetilacrilamida (DMA), 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA), hidroxietil acrilato, hidroxipropil acrilato, hidroxipropil metacrilato (HPMA), clorhidrato de trimetilamonio 2-hidroxi propilmetacrilato, dimetilaminoetilo metacrilato (DMAEMA), dimetilaminoetilmetacrilamida, acrilamida, metacrilamida, allil alcohol, vinilpiridina, glicerol metacrilato, N-(1,1-dimetil-3-oxobutil)acrilamida, N-vinil-2-pirrolidona (NVP), ácido acrílico y ácido metacrílico.

Un material formador de lentes de hidrogel de silicona también puede comprender un monómero hidrófobo adicional (además del monómero que contiene silicio). Al incorporar otro monómero vinílico hidrófobo en una composición fluida polimerizable, se pueden mejorar las propiedades mecánicas (por ejemplo, módulo de elasticidad) del polímero resultante. Un material formador de lentes de hidrogel de silicona puede comprender adicionalmente un agente humectante lixiviable. Un “agente humectante lixiviable” describe un material humectante que no está unido covalentemente a la matriz polimérica de una lente de contacto de hidrogel de silicona y es capaz de difundirse a la interfaz entre la lente y el fluido lagrimal.

La presente divulgación se refiere a una lente de contacto de hidrogel de silicona que comprende un copolímero lixiviable que comprende monómero(s) que contiene aminoácidos unidos a la cadena lateral no funcionalizados (los aminoácidos que tienen grupos alfa-amino y alfa-carboxilo libres) como monómero(s) que contienen aminoácidos unidos a la cadena lateral que tienen sus grupos alfa-amino funcionalizados con un residuo alquilo o colesterilo (o residuo aminoalquilo o aminocolesterilo) y/o sus grupos alfacarboxilo funcionalizados con un residuo alquilo (o residuo aminoalquilo) para imitar las estructuras lipídicas (aminoácidos de cadena lateral funcionalizados). En una realización más específica, la invención se refiere a una lente de contacto de hidrogel de silicona que comprende copolímeros de bloques lixiviables que contienen bloques hidrófilos que comprenden aminoácidos unidos a la cadena lateral no funcionalizados, así como bloque(s) hidrófobos que comprenden aminoácidos unidos a la cadena lateral funcionalizados. Las lentes de contacto de hidrogel de silicona tienden a unir proteínas y lípidos de la película lagrimal durante el uso [3]. Se espera que los últimos aminoácidos enlazados en cadena laterales funcionalizados interactúen con el material de la lente de silicona, dando como resultado una saturación de la superficie de la lente, lo que a su vez evita la deposición de lípidos. Se espera que los aminoácidos unidos a la cadena lateral no funcionalizados presentes en los bloques hidrófilos del copolímero en bloque se alejen de la superficie de la lente, mejorando la humectabilidad y la lubricidad de la lente debido a su alta capacidad para unir moléculas de agua. La capa acuosa así formada mejora la lubricidad de la lente y funciona como una barrera adicional contra la deposición de lípidos. Una ilustración de este principio se puede encontrar en la Figura 1.

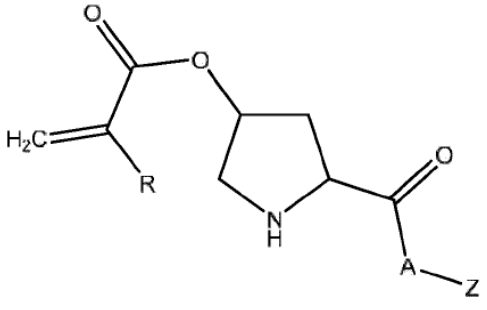
Los últimos copolímeros o copolímeros de bloque también se denominan genéricamente en el presente documento como copolímeros o copolímeros de bloque Cellophil, el calificador “Cellophil” sirve para indicar la presencia en los materiales de aminoácidos unidos a la cadena lateral. Los aminoácidos en los aminoácidos de cadena lateral incluyen lisina (K), tirosina (Y), serina (S), treonina (T), cisteína (C), 4-hidroxiprolina (HO-P), ornitina (ORN) y 4-amino-fenilalanina (HOX). Los aminoácidos pueden ser las formas L o D, o mezclas racémicas. En los copolímeros o copolímeros de bloque, puede estar presente un único tipo de aminoácido unido a la cadena lateral o múltiples tipos de aminoácidos unidos a la cadena lateral. Por ejemplo, un copolímero puede comprender tanto acriloil-L-lisina (AK) como acriloil-L-treonina (AT). Los copolímeros que contienen aminoácidos o los copolímeros de bloque no están unidos covalentemente al material de hidrogel de silicona de una lente, sino que se dispersan a través de la lente o dentro de las regiones proximales superficiales de la lente y son capaces de filtrarse de la lente.

Normalmente, los copolímeros que contienen aminoácidos o los copolímeros de bloque de esta divulgación comprenden uno o más monómeros principales polimerizables, cuyos monómeros se caracterizan por tener al menos un grupo vinílico (y no contener un residuo de aminoácido), uno o más no monómeros co-principales funcionalizados de fórmula I o fórmula II (Y y Z son H, y A es -O-.) y uno o más monómeros co-principales funcionalizados de fórmula I o fórmula II (Y y Z no son ambos H (fórmula I) o Z no es H (fórmula II)).



Fórmula I

En el que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-CH_3$; X es $-NH(CH_2)_4$ -, - $NH(CH_2)_3$-, $-O-C_6H_4-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-O-CH(CH_3)$-, - SCH_2-, $-NH-C_6H_4-CH_2$-; Y es H, $-CO-C_nH_{2n+1}$, $-CO-C_mH_{2m-1}$, $-CO-C_pH_{2p-3}$, $-CO-C_qH_{2q-5}$ (con n = 1-22, m = 3-22, p = 9-22 , q = 15-22) o -CO-colesten y Z es H, $-C_nH_{2n+1}$, $-C_mH_{2m-1}$, $-C_pH_{2p-3}$, $-C_qH_{2q-5}$ (con n = 1-22, m = 3-22, p = 9-22, q = 15-22); y A es -O- o -NH



Fórmula II

En el que: R es -H, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, - $(CH_2)_2-CH_3$; Z es H (si A es O), $-C_nH_{2n+1}$, $-C_mH_{2m-1}$, $-C_pH_{2p-3}$, $-C_qH_{2q-5}$ (con n = 1-22, m = 3-22, p = 9-22, q = 15-22); y A es -O- o -NH-.

Normalmente, los monómeros co-principales están presentes en una mezcla de polimerización en una cantidad entre 1% (mol) y 49.9% (mol), más preferiblemente entre 5% (mol) y 35% (mol), y lo más preferiblemente entre 5% (mol) y 20% (mol) de monómeros totales.

La síntesis de aminoácidos unidos a la cadena lateral no funcionalizados se describió previamente [13]. Tales monómeros pueden prepararse haciendo reaccionar el complejo de aminoácidos de cobre de lisina, tirosina, serina, treonina, cisteína o 4-hidroxiprolina con cloruro de acriloilo, cloruro de metacriloilo, cloruro de etil-acriloilo o cloruro de propilo-acriloilo, seguido de tratamiento con una corriente de sulfuro de hidrógeno gaseoso o una solución ácida de sulfuro de sodio para producir el monómero sin protección. En el caso de treonina, serina, ornitina y tirosina, se generaron protocolos de síntesis optimizados durante el desarrollo de la presente invención. Además, se estableció una nueva ruta para la síntesis de un aminoácido activado por cadena lateral no canónico (que contiene 4-amino-fenilalanina). Todos los protocolos se divulgan en los ejemplos. La síntesis de aminoácidos funcionalizados unidos a la cadena lateral también se describe en los Ejemplos.

Los copolímeros que comprenden dos o más tipos de monómeros co-principales de fórmula I y/o fórmula II y uno o más tipos de monómeros principales se preparan típicamente en disolventes adecuados, la elección del disolvente depende de la solubilidad de los respectivos monómeros. Una mezcla de polimerización que comprende monómeros principales y co-principales, y un iniciador de radicales libres también incluirá un agente de transferencia de cadena (CTA) si se usa una técnica controlada de polimerización por radicales. La mezcla se vierte luego en un recipiente o molde adecuado, en el que se induce la polimerización. Los iniciadores pueden ser iniciadores térmicos, iniciadores redox o fotoiniciadores. Los iniciadores térmicos de radicales libres típicos incluyen peróxidos, como el peróxido de benzofenona, peroxicarbonatos como el bis-(4-t-butilciclohexil) peroxidicarbonato, o azonitrilos como el azobisisobutironitrilo. Un iniciador térmico preferido es el bis-(4-t-butilciclohexil) peroxidicarbonato. Los iniciadores redox adecuados para la polimerización en solución acuosa son peróxidos, por ejemplo, persulfato de amonio, que se desestabilizan por reacción con un catalizador, por ejemplo, tetrametiletilendiamina (TMDEA o TEMED). Alternativamente, los monómeros se pueden fotopolimerizar en un recipiente o molde que sea transparente a la radiación de una longitud de onda capaz de iniciar la polimerización de los monómeros acrílicos. También se puede introducir un compuesto fotoiniciador, por ejemplo, un fotoiniciador de tipo benzofenona, para facilitar la polimerización. También se pueden introducir fotosensibilizadores para permitir el uso de longitudes de onda más largas. Dependiendo del compuesto iniciador utilizado, la polimerización se inicia por calentamiento, radiación o adición de un catalizador.

En algunas realizaciones, puede ser necesario proteger el grupo alfa-amino de un aminoácido durante la síntesis del correspondiente aminoácido unido a la cadena lateral, por ejemplo, si los nucleófilos fuertes interfieren con un método de polimerización o posteriores modificaciones análogas del polímero. El término “modificación análoga del polímero” en el contexto de estas realizaciones significa una reacción que tiene lugar a lo largo de la cadena del polímero para convertir una cierta funcionalidad química sin alterar el grado de polimerización del polímero original. La eliminación de un grupo protector también se entiende como una modificación análoga al polímero.

Los grupos protectores preferidos son fluorenilmetoxicarbonilo (FMOC) y tert-butiloxicarbonilo (BOC), cuyos grupos pueden eliminarse después de la polimerización por desprotección en dimetilformamida y piperidina (8:1) [FMOC] o ácido trifluoroacético (TFA) [BOC], respectivamente. Otros grupos protectores adecuados para el grupo α-amino en monómeros co-principales en estas realizaciones incluyen, pero no se limitan a (Cbz) [carboxibencilo], Moz [p-metoxibencilcarbonilo], Bsmoc [1,1-dioxobenzo[b]tiofeno-2-metoxicarbonilo].

Como los copolímeros de esta divulgación están destinados a ser introducidos en lentes de contacto, generalmente es preferible purificar los copolímeros después de la polimerización. Este paso elimina los ingredientes potencialmente dañinos, incluidos los iniciadores residuales, los monómeros o los catalizadores, que de otro modo podrían filtrarse de una lente que contiene copolímero en el ojo y los tejidos circundantes del usuario de la lente. Los métodos de purificación preferidos para los copolímeros de esta invención son diálisis, ultrafiltración capilar o precipitación repetida con disolución posterior en un disolvente puro.

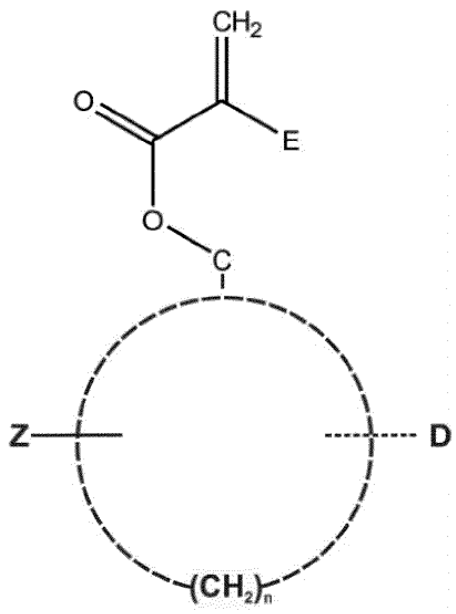
Es importante que un copolímero o un copolímero de bloque de esta divulgación tenga una distribución de tamaño estrecha porque la velocidad de liberación de una lente de contacto depende del tamaño del copolímero o copolímero de bloque. Para obtener una distribución de tamaño estrecha, se debe controlar el número de radicales libres en el proceso de polimerización. Esto se puede lograr mediante el uso de técnicas de polimerización que incluyen la polimerización radial por transferencia de átomos (ATRP), la polimerización mediada por nitróxido (NMP) o la polimerización reversible por transferencia de cadena de fragmentación por adición (polimerización RAFT). RAFT es la técnica más preferida para los copolímeros descritos en el presente documento, ya que es compatible con un amplio espectro de monómeros, especialmente acrílicos, y puede realizarse en sistemas acuosos. Además, la polimerización RAFT puede usarse para la generación de copolímeros de bloque. La tecnología RAFT fue inventada por un grupo de investigación de la Organización de Investigación Científica e Industrial de la Commonwealth (CSIRO) en 1998 [14]. El control de la polimerización se logra mediante reacciones de transferencia de cadena desde la cadena de polímero en crecimiento a un agente de transferencia de cadena. Este llamado agente RAFT forma un intermediario y puede fragmentarse en un radical en la cadena de propagación y otro agente RAFT. Como consecuencia, el número de radicales es limitado y todas las cadenas de polímeros en crecimiento tienen una probabilidad similar de propagación, lo que da como resultado copolímeros con una distribución de tamaños estrecha. Los índices de polidispersión típicos (PDI) [$Đ_M = M_w/M_n$, donde M_w es la masa molar promedio en peso y M_n es la masa molar promedio en número del polímero] obtenido en las polimerizaciones RAFT están en el rango de 1.05 a 1.4.

Los agentes de transferencia de cadena adecuados para la polimerización RAFT de copolímeros como se divulga en el presente documento son compuestos de tiocarboniltio. Los compuestos de tiocarboniltio se pueden dividir en cuatro clases principales, es decir, ditiobenzoatos, tritiocarbonatos, ditiocarbamatos y xantatos (Figura 2). La polimerización RAFT es especialmente útil para la síntesis de copolímeros de bloques bien definidos de esta invención. Después del consumo de todos los monómeros en una mezcla de reacción, cada cadena de polímero todavía contiene un grupo de agente de transferencia de cadena (CTA) activo. Por lo tanto, estas cadenas poliméricas activas pueden definirse como macro-CTA. Si se agregan nuevos monómeros e iniciadores a la mezcla de reacción, se reinicia la polimerización, lo que resulta en la adición de un segundo bloque polimérico. Este proceso paso a paso puede repetirse hasta alcanzar la arquitectura de polímero deseada. Típicamente, una mezcla de reacción se purifica antes de la adición de una segunda especie de monómero (o un segundo conjunto de especies de monómero) porque los subproductos de la reacción de polimerización anterior podrían interferir con el proceso de polimerización posterior. Los métodos comunes de purificación para copolímeros/macro-CTA incluyen, entre otros, diálisis, ultrafiltración capilar, precipitación y cromatografía preparativa de permeación en gel.

Dependiendo de su uso previsto, los copolímeros de esta divulgación pueden tener diferentes arquitecturas, por ejemplo, pueden ser copolímeros lineales (estadísticamente copolimerizados o copolimerizados en bloque) o copolímeros de múltiples brazos. Estos copolímeros Cellophil en forma de estrella o de múltiples brazos en los que un único punto de ramificación da lugar a múltiples cadenas o brazos lineales de polímero/copolímero, respectivamente, tienen diferentes propiedades viscoelásticas (por ejemplo, a menudo tienen viscosidades más bajas) que los copolímeros lineales del mismo tamaño. Dependiendo de la estructura del núcleo, el número de brazos lineales de polímero/copolímero generalmente está en el rango de 3 a 8. Los copolímeros o dentrímeros dentronizados pueden contener un número mucho mayor de brazos. Estas arquitecturas de copolímeros se pueden obtener mediante dos rutas de síntesis diferentes, un enfoque de primer brazo donde los copolímeros lineales de Cellophil se sintetizan primero y luego se acoplan a una estructura central o un primer enfoque de núcleo donde se cultivan cadenas lineales de polímero/copolímero directamente sobre una estructura precursora, por ejemplo, un núcleo con agentes RAFT adjuntos.

Los monómeros co-principales de fórmula I o II se copolimerizan con uno o más monómeros principales. Los monómeros hidrófilos principales incluyen, por ejemplo, los hidroxialquil ésteres y amidas, tanto N-sustituidos como no sustituidos, de ácidos carboxílicos alfa, beta-insaturados (por ejemplo, N-isopropilacrilamida), N-vinil lactamas y ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico. Los ácidos alfa, beta-insaturados útiles en esta invención son ácido acrílico, ácido crotónico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico o ácido fumárico. Los alcoholes polifuncionales que forman los hidroxialquil ésteres incluyen glicol, glicerol, propilenglicol, trimetilenglicol y otros alcanoles polihídricos, dialquilenglicoles de 2 a 12 átomos de carbono y polialquilenglicoles. Los polialquilenglicoles se ejemplifican por trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol y hexaetilenglicol. Los monómeros hidrófilos preferidos incluyen los ésteres de hidroxialquilo, específicamente el metacrilato de hidroxietilo (HEMA). Monómeros principales hidrófobos adecuados incluyen cicloalquil éster, tert-butil estireno, acrilato o metacrilato policíclico, así como mezclas de los mismos. Más particularmente, los acrílicos policíclicos pueden ser acrilato de isobornilo, metacrilato de isobornilo, acrilato de diciclopentanodienilo, metacrilato de diciclopentanodienilo, acrilato de adamantilo, metacrilato de adamantilo, acrilato de isopinocamphilo, metacrilato de isopinocafilo, etc., y mezclas de los mismos. El monómero de cicloalquil éster es de fórmula III a continuación (Fórmula I de la patente 4.668.506). Ilustrativos de estos ésteres de cicloalquilo son el metacrilato de mentilo, el acrilato de mentilo, el metacrilato de ciclohexilo de butilo terciario, el acrilato de ciclopentilo de isohexilo y el acrilato de ciclooctilo de metilo.

Fórmula III



en el que: D es alquilo ramificado o normal de 3 a 6 átomos de carbono, E es H o CH_3, Z es H o CH_3, y n es un número entero de 3 a 8.

Se pueden usar otros monómeros hidrófobos bien conocidos como monómeros principales en la formulación de copolímeros de esta descripción, que incluyen monómeros que contienen al menos un átomo de flúor o silicona como parte de su composición. Los monómeros hidrófobos incluyen alquilo (de cadena de 2 a 22 átomos de longitud carbono), acrilatos y metacrilatos de cicloalquilo y arilo, así como itaconatos mono o disustituidos, estireno y sus derivados, acrilonitrilo, ésteres de vinilo como el acetato de vinilo o el gluconato de pentacetilo de vinilo, éteres de vinilo, como vinil butil éter, alil ésteres como alil acetato, propionato o butirato, monómeros que contienen flúor como octafluoropentil metacrilato y monómero que contiene silicona, por ejemplo, 1,1,1-tris(trimetoxisiloxi)-3-metacriloxi propilsilano o heptametiltrisiloxanil acrilato de etilo

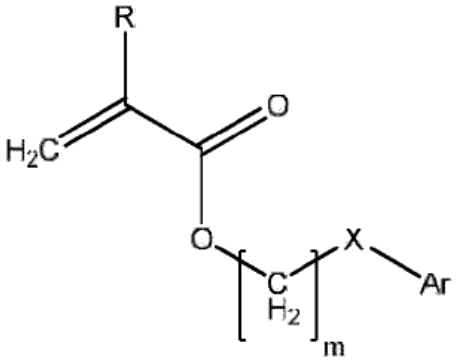
Preferentemente, los copolímeros que contienen aminoácidos de esta divulgación tendrán un contenido de agua que es mayor que el del material de lente de hidrogel de silicona en el que se introducen o que recubren. Más preferiblemente, su contenido de agua está entre 30% y 90%, y lo más preferiblemente entre 50% y 80%.

Las combinaciones adecuadas de monómeros principales que pueden copolimerizarse en presencia de monómeros coprincipales de fórmula I y/o fórmula II para producir copolímeros de hidrogel comprenden hidroxietilmetacrilato y metacrilato de metilo, vinilpirrolidona e hidroxietilmetacrilato o metacrilato de metilo; metacrilato glicéral y metacrilato de metilo; hidroxietilmetacrilato/diacetona acilamida e hidroxialquil metacrilatos, acrilatos con los grupos alquilo compuestos de 2 a 22 átomos de carbono; vinil hidroxi acetato, vinil hidroxi propionato, vinil hidroxi butirato; N-vinil lactamas, a saber, N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona; amino etil, N-alquil amino etil o N,N dialquil amino etil metacrilatos y acrilatos con los grupos alquilo que tienen 1 a 2 átomos de carbono; hidroxialquil vinil éteres con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono; 1-viniloxi 2-hidroxietileno, 1-viniloxi 5-hidroxi-3-

oxapentano, 1-viniloxi 8-hidroxi 3,6-dioxaoctano, 1-viniloxi 14-hidroxi 3,6,9,12 tetraoxatetradecano; N-vinil morfolina; acrilamida, N-alquil acrilamida o N,N dialquil acrilamida con los grupos alquilo que tienen 1 a 2 átomos de carbono; alquilvinil cetona con el grupo alquilo que tiene 1 a 2 átomos de carbono; N-vinil succinimida y N-vinil glutarimida; N-vinil imidazol; y N-vinil 3-morfolinona.

También son adecuados para la introducción en material de formación de lentes de hidrogel de silicona o para el recubrimiento de una lente formada a partir de dicho material los copolímeros de monómeros de fórmula I y/o fórmula II (de los cuales al menos uno es un co-principal no funcionalizado), monómero y otro es un monómero co-principal funcionalizado), y metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo. En otros copolímeros, la combinación de metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo puede sustituirse por pirrolidona de vinilo y metacrilato de hidroxietilo o metacrilato de metilo; metacrilato glicéral y metacrilato de metilo; hidroxietilmetacrilato/diacetona acilamida y varios otros monómeros tales como hidroxialquil metacrilatos y acrilatos con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono; vinil hidroxi acetato, vinil hidroxi propionato, vinil hidroxi butirato; N-vinil lactamas, a saber, N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona; amino etil, N-alquil amino etil o N,N-dialquil amino etil metacrilatos y acrilatos con los grupos alquilo que tienen 1 a 2 átomos de carbono; hidroxialquil vinil éteres con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono; 1-viniloxi 2- hidroxietileno, 1-viniloxi 5-hidroxi 3-oxapentano, 1-viniloxi 8-hidroxi 3,6-dioxaoctano, 1-viniloxi 14-hidroxi 3,6,9,12 tetraoxatetradectano; N-vinil morfolina; acrilamida, N-alquil acrilamida o N,N dialquil acrilamida con los grupos alquilo que tienen 1 a 2 átomos de carbono; alquilvinil cetona con el grupo alquilo que tiene 1 a 2 átomos de carbono; N-vinil succinimida y N-vinil glutarimida; N-vinil imidazol; y N-vinil 3-morfolinona.

Se pueden preparar otros copolímeros (hidrogel) de la invención por copolimerización de monómeros co-principales de fórmula I y/o fórmula II (de los cuales al menos uno es un monómero co-principal no funcionalizado y otro es un monómero co-principal funcionalizado) y uno o más monómeros principales de fórmula IV:



Fórmula IV

en el que:

R es H, CH_3, CH_3-CH_2, CH_3-$(CH_2)_2$; m es 0-10; X no es nada, O, S o NY en donde Y es H, CH_3, C_nH_{2n+1} (n=1-10) iso-C_3H_7, C_6H_5 o $CH_2C_6H_5$; Ar es cualquier anillo aromático, como el benceno, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, iso-C_3H_7, OCH_3, C_2H_{11}, Cl, Br, C_6H_5 o $CH_2C_6H_5$.

Los monómeros adecuados de fórmula IV incluyen, pero sin limitación, metacrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de fenilo, metacrilato de bencilo, 2-feniletil metacrilato, 3-fenilpropil metacrilato, 3-propilfenoxi metacrilato, 4-butilfenoxi metacrilato, 4-fenilbutil metacrilato, 4-metilfenil metacrilato, 4-metilbenzil metacrilato, 2-2-metilfeniletil metacrilato, 2-3-metilfeniletil metacrilato, 2-4-metilfeniletil metacrilato, 2-(4-propilfenil)etil metacrilato, 2-(4-(1-metiletil)fenil)etil metacrilato, 2-(4-metoxifenil)etilmetacrilato, 2-(4-ciclohexilfenil)etil metacrilato, 2-(2-clorofenil)etil metacrilato, 2-(3-clorofenil)etil metacrilato, 2-(4-clorofenil)etil metacrilato, 2-(4-bromofenil)etil metacrilato, 2-(3-fenilfenil)etil metacrilato, 2-(4-fenilfenil)etil metacrilato), 2-(4-benzilfenil)etil metacrilato, y los acrilatos correspondientes. Más adecuados pueden ser copolímeros que comprenden al menos dos monómeros de fórmula I y/o fórmula II (de los cuales al menos uno es un monómero co-principal no funcionalizado y otro es un monómero co-principal funcionalizado), al menos un monómero de fórmula IV, y un monómero hidrófilo. Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen acrilato de 2-hidroxietilo; metacrilato de 2-hidroxietilo; pirrolidona de 2-N-etilacrilato; acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo; 2,3-dihidroxipropil acrilato; 2,3-dihidroxipropil metacrilato; 2-N-vinil pirrolidona; óxido de polietileno: monometacrilato de monometil éter 200; óxido de polietileno: monometacrilato 200; óxido de polietileno: dimetacrilato 1000. Los monómeros hidrófilos preferidos para usar en la presente invención incluyen 2-hidroxietil acrilato; metacrilato de 2-hidroxietilo; y óxido de polietileno: dimetacrilato 1000.

Se puede introducir un copolímero de la invención en material de hidrogel de silicona polimerizado o una lente formada a partir de dicho material por exposición del material o lente polimerizado a una solución/suspensión que contiene un copolímero de la invención (revestimiento). Para aumentar la eficiencia, la última exposición ocurre típicamente a una temperatura elevada durante un período de tiempo adecuado. Los procedimientos típicos implican la esterilización en

autoclave a 110-134°C durante aproximadamente 10-30 minutos seguido o no de una incubación posterior a una temperatura más baja. Alternativamente, el copolímero de la invención puede introducirse en material de formación de lentes de hidrogel de silicona durante la polimerización, es decir, el copolímero de la invención (que no contiene ningún enlace o grupo reactivo) puede ser un componente de la mezcla de reacción de formación de lentes de hidrogel de silicona.

La lente de contacto de hidrogel de silicona así cargada eluirá o lixiviará el copolímero que contiene aminoácidos (o copolímero de bloque) a una velocidad que mantiene lubricadas las superficies delantera y posterior de la lente durante el período de uso previsto de la lente. Para extender el período de funcionalidad de los copolímeros o copolímeros de bloque de esta divulgación, por ejemplo, en el caso de lentes con períodos de uso de varias semanas a meses, puede ser útil volver a cubrir una lente de hidrogel de silicona con copolímero de bloque o copolímero fresco. Esto se puede lograr mediante la incubación, generalmente durante la noche, de la lente en una solución para el cuidado de la lente que contiene un pequeño porcentaje (por ejemplo, 0.15-1.5% (p/v)) del copolímero o copolímero de bloque de la invención.

El efecto lubricante, así como el período de tiempo durante el cual se puede mantener un efecto lubricante en el ojo del usuario depende de varios factores que incluyen el peso molecular del copolímero que contiene aminoácidos, la concentración del copolímero que contiene aminoácidos en la lente (o región de la lente), la distribución del copolímero que contiene aminoácidos en la lente y la composición de los copolímeros que contienen aminoácidos. Con respecto a la composición de un copolímero que contiene aminoácidos, las consecuencias son tanto el nivel como la naturaleza de los monómeros co-principales presentes, así como la naturaleza de los monómeros principales. Los últimos parámetros están optimizados para una lente de interés.

Para llegar al nivel deseado de lubricidad que persiste durante la duración prevista del desgaste de una lente, los parámetros mencionados se varían sistemáticamente hasta obtener el resultado deseado. Típicamente, las lentes experimentales se probarán inicialmente in vitro y posteriormente en animales y humanos. Los métodos in vitro incluyen métodos para medir la humectabilidad. Una medida de la humectabilidad es el ángulo de contacto que puede determinarse mediante varios métodos, incluida la técnica de gota sésil, la técnica de burbuja cautiva o el método de equilibrio de Wilhelmy [1, 15].

Un enfoque más directo para medir la lubricidad implica la evaluación de la fricción de las lentes de contacto de hidrogel, de la que se puede derivar la evaluación de la lubricidad [16]. Se describieron métodos para medir la fricción y la lubricidad de las lentes de contacto de hidrogel, por ejemplo, en [17].

Se observa que la definición de valores de parámetros útiles típicamente no requiere un esfuerzo indebido tanto porque el número de parámetros es limitado y se conocen los intervalos preferidos de algunos valores paramétricos. El nivel de monómeros co-principales en un copolímero que contiene aminoácidos estará preferiblemente entre 5% (mol) y 35% (mol), y lo más preferiblemente entre 5% (mol) y 20% (mol), de todos los monómeros presentes en la mezcla de polimerización. El peso molecular promedio del copolímero que contiene aminoácidos generalmente estará entre 5,000 y 120,000 Daltons, preferiblemente entre 5,000 y 30,000 Da, y lo más preferiblemente entre 5,000 y 12,000 Da.

Ejemplos

Nota: En los ejemplos relacionados con la síntesis de aminoácidos de cadena lateral, los nombres se dan primero en la nomenclatura UPAC. A partir de entonces, se usan nombres abreviados. La tabla 1 muestra la correspondencia.

Tabla 1: Abreviaturas y nombres de UPAC

UPAC	Abreviaturas
Ácido (S)-6-acrilamido-2-aminohexanoico	Acriloil-L-lisina, AK
Ácido (2S)-3-(acriloiloxi)-2-aminopropanoico	Acriloil-L-serina, AS
Ácido (2S)-3-(acriloiloxi)-2-aminobutanoico	Acriloil-L-treonina, AT
Ácido (S)-3-(4-(acriloiloxi)fenil)-2-aminopropanoico	Acriloil-L-tirosina, AI
Ácido (S)-2-(4-acrilamidofenil)-2-aminoacetico	Acriloil-L-aminofenilalanina, AHOX

(continuación)

UPAC	Abreviaturas
Ácido (2S)-4-(acriloiloxi)pirrolidino-2-carboxílico	Acriloil-L-cisteina, AC
Ácido (R)-3-(acriloiltio)-2-aminopropanoico	Acriloil-L-oxi-prolina, AHOP
Ácido (S)-6-acrilamido-2-palmitamidohexanoico	Nε -acriloil-Nα-palmitil-L-Lisina, AK-PAL
Ácido (S)-6-acrilamido-2-dodecanamidohexanoico	Nε -acriloil-Nα-lauritil-L-Lisina, AK-LAU
Ácido (S,E)-6-acrilamido-2-octadec-9-enamidohexanoico	Nε -acriloil-Nα-oelitil-L-Lisina, AK-OEL
Ácido (2R)-6-acrilamido-2-(10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantreno-3-carboxamido)hexanoico	Nε-acriloil-Nα-colesten-3βcarboxil-L-Lisina, AK-CHOL
Ácido (S)-metil -6-acrilamido-2-dodecanamidohexanoato	Nε -acriloil-Nα-lauritil-L-Lisine-metilester, MEO-AKLAU

Ejemplo 1: Síntesis de monómeros de ácido (S)-6-acrilamido-2-aminohexanoico mediante complejo de cobre

Se disolvió L-lisina (14.62 g; 100 mmol) en 150 ml de agua desionizada y se calentó a aproximadamente 80°C. Se añadió carbonato de cobre (16.6 g; 75 mmol) en porciones durante un período de 30 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La suspensión caliente de color azul profundo se filtró a través de gel de sílice. El filtro se lavó con una pequeña cantidad de agua. Al día siguiente, el complejo de lisina de cobre que contiene el filtrado combinado se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 100 ml de tetrahidrofurano (THF). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de acriloilo en metil-terc-butiléter (TBME) (8.9 ml, 110 mmol) durante un período de una hora. El pH se mantuvo inicialmente entre 8 y 10 por adición paralela, gota a gota, de solución de hidróxido de sodio al 10%. Después de haber agregado la mitad de la solución de cloruro de acriloilo, el producto comenzó a precipitar. Cuando se había agregado la mayor parte del cloruro de acriloilo, se ralentizó la adición de hidróxido de sodio para permitir que el pH cayera a aproximadamente 6 y se permitió que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La suspensión azul se agitó durante 2 horas adicionales y luego se filtró. El material sólido retenido en el filtro se lavó con agua y acetona y luego se secó. Se obtuvo un rendimiento de 6.5 g de complejo de cobre acriloil-L-lisina.

Se suspendió el complejo de cobre acriloil-L-lisina (29.5 g) en 300 ml de agua desionizada y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó gas H_2S en la suspensión hasta que se completó la precipitación con sulfuro de cobre. Se añadieron tres gramos de carbón activo a la suspensión. La suspensión se calentó brevemente a 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 500 ml de acetona a la suspensión que luego se filtró sobre gel de sílice. El filtrado transparente se puso en un evaporador rotativo. Después de la evaporación del disolvente, el producto sólido se recristalizó en 200 ml de acetona acuosa al 50%. Se obtuvo un rendimiento de 17.76 g (69.76%) de polvo blanco. La estructura del compuesto se verificó mediante espectroscopía de RMN y LC-MS.

Ejemplo 2: Síntesis de ácido (2S)-3-acriloiloxi)-2-aminopropanoico

Una solución de L-serina (5 g, 47.6 mmol) en agua (50 ml) se calentó a 80°C y se añadió carbonato de cobre sólido (5.79 g, 26.2 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos. El residuo no disuelto se recogió posteriormente por filtración y se lavó con agua (30 ml). El filtrado combinado se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente KOH (27.1 ml, 47.6 mmol). A esta solución se añadió gota a gota una mezcla de cloruro de acriloilo (4.52 ml, 59.5 mmol) en acetona (30 ml). La mezcla de reacción se incubó luego a 4°C durante la noche bajo agitación. El sólido formado se aisló y se lavó con agua (50 ml)/metanol (50 ml)/etil-tert-butiléter (50 ml) (MTBE) y finalmente se secó a presión reducida para dar el complejo O-acriloil-l-serina-Cu^{2+} (3.8 g, 10.01 mmol; 42.1% de rendimiento). El cobre en el complejo se eliminó posteriormente mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1. Se obtuvo un rendimiento de 1.43 g (45%) de acriloil-L-serina como polvo blanco. La identidad del compuesto se verificó por espectroscopía de RMN y LC-MS.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido (2S)-3-(acriloiloxi)-2-aminobutanoico

Se enfrió un recipiente de reacción con 6 ml de ácido trifluoroacético (TFA) en un baño de hielo. Posteriormente, se añadió L-treonina sólida (2.00 g, 16.79 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadieron ácido trifluorometanosulfónico (0.18 ml, 2.0 mmol) y, posteriormente, cloruro de acriloilo (2.5 ml, 32.9 mmol), y la mezcla de reacción se incubó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el producto se precipitó con metil-tert-butiléter (MTBE). Después del aislamiento del sólido, el producto se lavó con MTBE y acetona. El hidrocloruro de O-acriloil-L-treonina se secó finalmente a presión reducida para dar un polvo blanco (rendimiento 32.4%). La estructura del compuesto se verificó mediante espectroscopía de RMN y LC-MS.

Ejemplo 4: Síntesis de ácido (S)-3-(4-(acriloiloxi) fenil)-2-aminopropanoico

La síntesis del complejo O-acriloil-L-tirosina-Cu^{2+} se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El cobre se eliminó del complejo mediante el siguiente procedimiento: 73.15 g (140 mmol) de O-acriloil- L-tirosina-Cu^{2+} -complex se disolvió en 220 ml de HCl 2 N en una placa de molienda. La mezcla se homogeneizó usando un equipo Polytron® PT 3000. Posteriormente, la mezcla se filtró y el residuo se lavó dos veces con 50 ml de HCl 2 N. El compuesto sólido se secó luego sobre NaOH a 40°C a presión reducida para dar hidrocloruro de O-acriloil-L-tirosina (46.96 g, rendimiento del 63%).

Ejemplo 5: Síntesis de ácido (S)-2-(4-acrilamidofenil)-2-aminoacético

Se disolvió Boc-4-amino-L-fenilalanina (2.50 g, 8.9 mmol, Anaspec, Fremont, CA) en 25 ml de cloroformo. Se administró trietilamina (2.47 ml, 17.8 mmol) a esta solución, y la mezcla se enfrió a -15°C. Posteriormente, se añadió cloruro de acriloilo (0.79 ml, 9.8 mmol) en cloroformo gota a gota a la mezcla bajo agitación. Después de completar la adición de cloruro de acriloilo, la mezcla de reacción se agitó durante tres horas adicionales. La mezcla de reacción se pasó luego a través de un filtro de vidrio, el ácido (S)-2-(4-acrilamifenil)-2-aminoacético protegido se purificó por cromatografía en columna, y los disolventes residuales se evaporaron. El ácido protegido (S)-2-(4-acrilamidofenil)-2-aminoacético (500 mg, 1.5 mmol) se disolvió en 5 ml de diclorometano (DCM). Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (800 μl, 10.38 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida, se añadieron 5 ml de DCM y el disolvente se eliminó de nuevo a presión reducida. Este procedimiento se repitió varias veces. Finalmente, el producto se disolvió en 3 ml de DCM y se precipitó con metil-tert-butiléter (MTBE). El sólido se recogió en un filtro de vidrio y se secó al vacío para obtener acriloil-4-amino-L-fenilalanina pura con un rendimiento del 15%. La estructura del compuesto se verificó por RMN.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido (2S)-4-(acriloiloxi)pirrolidina-2-carboxílico y ácido (R)-3-(acriloiltio)-2-aminopropanoico

La síntesis de estos compuestos se realizó como se describe en el Ejemplo 1. Para el ácido (2S)-4-(acriloiloxi) pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (R)-3-(acriloiltio)-2-aminopropanoico, los materiales de partida fueron, respectivamente, 4-hidroxi-L-prolina y L-cisteína.

Ejemplo 7: Síntesis de Fmoc-acriloil-lisina

Se disolvió acriloil-L-lisina (10 g) en 106 ml de una solución al 10% (p/v) de carbonato de sodio en agua, solución que se diluyó con 100 ml de dioxano. Se añadió cloruro de Fmoc (14 g) disuelto en 50 ml de dioxano a la mezcla de reacción durante un período de 30 minutos a 15-25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se ajustó a pH 2 con HCl acuoso al 10%. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se evaporó hasta secado. El aceite amarillento transparente resultante (21.4 g) se colocó sobre un cojín de gel de sílice de 200 g y se lavó con acetato de etilo. El producto se extrajo del gel de sílice con acetato de etilo/metanol 3:1 (v/v). Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo un polvo blanco (10.4 g, 50% de rendimiento). La estructura del compuesto se verificó por RMN.

Ejemplo 8: Síntesis de Fmoc-acriloil-L-serina, Fmoc-acriloil-L-treonina, Fmoc-acriloil-L-tirosina, Fmoc-acriloil-L-oxiprolina y Fmoc-acriloil-L-cisteína

Las síntesis de estos compuestos se realizaron como se describió en el Ejemplo 7.

Ejemplo 9: Síntesis de derivados de metacrilo/etilacrilo/propilacrilo de aminoácidos alfa-amino protegidos y no protegidos

Las síntesis de derivados de metacrilo/etilacrilo/propilacrilo se realizaron usando el cloruro de ácido respectivo, por ejemplo, cloruro de metacriloilo, en las condiciones descritas en los Ejemplos 1 a 8.

Ejemplo 10: Síntesis de ácido (S)-6-acrilamido-2-palmitamidohexanoico

El siguiente procedimiento representa una ruta de síntesis general para la funcionalización del grupo alfa amino libre en un aminoácido unido a la cadena lateral con un ácido graso.

Se disolvió ácido palmitoico (5 g, 19.5 mmol) en cloruro de tionilo (2.12 ml, 29.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se detuvo la formación de gas. Posteriormente, el exceso de cloruro de tionilo se eliminó al vacío para dar cloruro de palmitoilo (5.36 g, 19.50 mmol; 100% de rendimiento; aceite amarillo). Luego se añadió cloruro de palmitoilo (5.36 g, 19.5 mmol) a una solución de acriloil-L-lisina (3.90 g, 19.50 mmol) y bicarbonato de sodio (3.1 g, 29.3 mol) en una mezcla de agua/THF (5/2, 70 ml). Esta mezcla se incubó durante la noche bajo agitación. La Nε-acriloil-Nα-palmitil-L-lisina se purificó posteriormente por recristalización en etanol/TBME y la identidad del compuesto se verificó por RMN (^{1}H, ^{13}C) (rendimiento 55%).

Ejemplo 11: Síntesis de ácido (S,E)-6-acrilamido-2-octadec-9-enamidohexanoico

El mismo procedimiento que en los ejemplos 10 se usó para la funcionalización del grupo α-amino de acriloil-L-lisina con ácido oleico para producir un compuesto modelo que contiene una cadena de ácido graso insaturado.

Ejemplo 12: Síntesis de Nε-acriloil-Nα-colesten-3β-carboxil-L-Lisina

El colesterol se convirtió en ácido de colesterol mediante un procedimiento descrito en [18]. El ácido de colesterol se usó posteriormente para funcionalizar el grupo α-amino de acriloil-L-lisina usando un protocolo como se describe en el ejemplo 10.

Ejemplo 13: Síntesis de un copolímero de HEMA/acriloil-L-lisina usando polimerización por radicales libres

En un recipiente de reacción de 200 ml, se disolvieron 2-hidroxietilmetacilato (HEMA) (2.6 g, 20 mmol) y acriloil-L-lisina (4 g, 20 mmol) en 100 ml de agua desionizada. La solución se desgasificó en un baño ultrasónico. Se añadieron persulfato de amonio (APS) (300 mg, 1.43 mmol) y tetrametiletilendiamina (TMEDA) (0.1 ml, 0.66 mmol) a la solución desgasificada. La polimerización se realizó durante 4 h a temperatura ambiente y se detuvo enfriando el recipiente de reacción a 4°C. El copolímero resultante se purificó por diálisis extensa contra agua desionizada usando un tubo de diálisis con un límite de peso molecular de 3.5 kDa (MWCO). El copolímero purificado se liofilizó y su peso molecular se estimó mediante cromatografía de permeación en gel (GPC). Una descripción detallada de este método se presenta en el Ejemplo 14.

Ejemplo 14: Síntesis de copolímeros de DMA/acriloil-L-lisina de diferentes tamaños usando polimerización RAFT

Se disolvieron dimetilacrilato (DMA) (0.312 ml, 3.03 mmol) y acriloil-L-lisina (67 mg, 0.336 mmol) en 15 ml de agua desionizada que contiene agente RAFT soluble en agua (2-(etiltiocarbonotioiltio)-2-metilpropanoico ácido) (7.62 mg, 34 μmol, relación molar de agente RAFT a monómeros: 1:100). La mezcla se desgasificó usando un baño ultrasónico. La polimerización se inició mediante la adición de 2,2-azobis (2-(2-imidazolin-2-il)) diclorhidrato (cantidad molar de iniciador de 1/5 de la del agente RAFT; 2.2 mg, 6.8 μmol) y posterior calentamiento a 45°C, temperatura que se mantuvo durante 6 h. El copolímero resultante se purificó por diálisis extensa contra agua desionizada usando una membrana de diálisis con un MWCO de 3.5 kDa. El copolímero purificado finalmente se liofilizó. Se observa que el tamaño molecular del copolímero era una función de la relación de agente RAFT a monómeros. Una relación molar de 1:100 dio como resultado un copolímero de 14 kDa, una relación molar de 1:250 en un copolímero de 35 kDa y una relación molar de 1:600 en un copolímero de 80 kDa. Los pesos moleculares de los copolímeros se verificaron por cromatografía de permeación en gel (GPC). Para el análisis GPC, se preparó una solución madre de copolímero de 3.33 mg/ml en tampón de elución (agua desionizada que contenía NaN_3 al 0.05% (p/v)) y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0.45 μm. Posteriormente, se inyectaron 0.4 ml de solución madre en el puerto del dispositivo GPC (1260 Infinity LC-System, Agilent, Santa Clara, CA). La cromatografía se realizó a un caudal constante de 0.5 ml/min en tampón de elución. Las muestras de copolímero se separaron en un sistema Suprema de tres columnas (precolumna, 1000 Å, 30 Å; tamaño de partícula de 5 μm; PSS, Mainz, Alemania) que se colocó en un horno de columna externo a 55°C. Los copolímeros fueron analizados por RI (índice de refracción) y detectores UV. Se estableció una curva de calibración (10 puntos) usando un estándar pullulan. Los pesos moleculares de los copolímeros caracterizados se estimaron con referencia a este estándar. En la Figura 2B se presenta un cromatograma ejemplar de una mezcla de copolímeros de DMA/acriloil-L-lisina de diferentes pesos moleculares.

Ejemplo 15: Interacción de diferentes copolímeros de Cellophil con lentes de hidrogel de silicona a base de HEMA

Durante el recubrimiento de lentes de hidrogel de silicona a base de HEMA con diversos copolímeros Cellophil se observaron diferencias significativas en el comportamiento de unión. Sorprendentemente, se descubrió que los copolímeros Cellophil que comprenden un monómero principal que también estaba presente en la lente a tratar se unieron más fuertemente a esa lente que los copolímeros Cellophil que no contienen dicho monómero principal. En la Figura 3 se ilustra un ejemplo. En el experimento, 4 lentes de contacto que contenían HEMA se incubaron durante 20 minutos a 116°C con copolímeros Cellophil (1% (p/v) que contenían HEMA (HEMA (50% en moles)/AK (50% en moles), 72 kDa, PDI 3.1) o celofilo que contiene n-isopropilacrilamida (NIPAAm) (NIPAAm (50% en moles)/AK (50% en moles), 75 kDa, PDI 2.9). Las lentes tratadas con copolímero Cellophil fueron más se incubó en exceso de PBS (pH 7.4) durante 3 o 6 h, respectivamente, o no se incubó así. Todas las lentes se incubaron en una solución de ninhidrina que se calentó a 95°C durante 2 h. La tinción rojo-violeta es indicativa de la presencia de copolímeros de Cellophil que contienen aminoácidos. Los resultados mostraron una tinción más duradera de lentes tratadas con

copolímero de Cellophil que contiene HEMA que con copolímero de Cellophil que contiene NIPAAm (Figura 3 A). Llegamos a la conclusión de que el copolímero de Cellophil que contiene HEMA penetró más eficientemente y/o se retuvo mejor en una lente que contiene HEMA que el copolímero Cellophil que contiene NIPAAm.

Para analizar este efecto con más detalle, las lentes de hidrogel de silicio a base de HEMA recubiertas con copolímero Cellophil como se describió anteriormente se tiñeron con ninhidrina, se cortaron manualmente y se caracterizaron mediante análisis fotográfico. El copolímero de Cellophil que contiene HEMA pero no el copolímero de Cellophil más hidrófobo que contiene NIPAAm pudo penetrar en la lente de contacto durante el procedimiento de recubrimiento (Figura 3 C y D). Se sugiere que las partes de hidrogel de la lente pueden interactuar con el copolímero Cellophil más hidrófilo que contiene HEMA, pero no con el copolímero Cellophil más hidrófobo que contiene NIPAAm que puede experimentar fuerzas de repulsión y, por lo tanto, no puede penetrar profundamente en la lente. Estos sorprendentes hallazgos pueden ser útiles para la adaptación de copolímeros Cellophil a materiales de lentes específicos que conducen a un rendimiento optimizado en el proceso de recubrimiento.

Ejemplo 16: Síntesis de un tri-copolímero de ácido DMA/acriloil-L-lisina/ácido 6-acrilamido-2-palmitamidohexanoico usando polimerización por radicales libres

En un recipiente de reacción de 20 ml, dimetilacrilato (DMA) (0.26 ml, 2.52 mmol), acriloil-L-lisina (63 mg, 0.315 mmol) y Nε-acriloil-Nα-palmitil-L-lisina (27.6 mg, 0.062 mmol) se disolvieron en 15 ml de agua desionizada y se añadió TMEDA (0.07 ml, 0.464 mmol). La solución se desgasificó usando un baño ultrasónico. Se añadió persulfato de amonio (APS) (6.62 mg, 0.029 mmol) a la solución desgasificada. La reacción de polimerización se realizó durante 4 h a temperatura ambiente y se detuvo enfriando el recipiente de reacción a 4°C. Posteriormente, el copolímero se purificó por diálisis extensa contra agua desionizada usando un tubo de diálisis con un MWCO de 3.5 kDa. Los copolímeros purificados finalmente se liofilizaron y GPC) estimó su peso molecular promedio (127 kDa) y PDI (2.7). Una descripción detallada de este método se presentó en el Ejemplo 14.

Ejemplo 17: copolímero en bloque de Cellophil que contiene estructuras similares a lípidos

Los materiales de silicona y lentes de contacto de hidrogel de silicona tienden a unir proteínas y lípidos de la película lagrimal durante el uso. La acumulación de depósitos de proteínas y lípidos conduce a una reducción de la comodidad de uso y la visión [19, 20]. Para reducir estas reacciones indeseables, se sintetizaron copolímeros de bloque. La presencia de estos copolímeros de bloque en las superficies de las lentes fue hipotetizada para prevenir la deposición de lípidos y proteínas en las superficies de las lentes. Los copolímeros de bloques contienen primeros bloques que comprenden aminoácidos hidrófilos no funcionalizados unidos a la cadena lateral de fórmula I o fórmula II y segundos bloques que comprenden aminoácidos hidrófobos unidos a la cadena lateral de fórmula I o fórmula II que tienen sus grupos alfa-amino y/o carboxilo funcionalizado con residuos alquilo o colesterilo y otros monómeros hidrófobos. Los residuos de alquilo o colesterol deben imitar las estructuras de los lípidos que se encuentran típicamente en los fluidos lagrimales humanos que se sabe que son responsables de la formación de depósitos dañinos en las superficies de las lentes [21-23]. Se esperaba que los copolímeros de bloque interactuaran fuertemente con las superficies de silicona de las lentes de contacto durante el procedimiento de recubrimiento. La saturación de la superficie de la lente de silicona con copolímeros de bloque debería evitar la deposición de lípidos. Los bloques hidrófilos de los copolímeros de bloques se enfrentarán lejos de las superficies de las lentes. Debido a que tienen una alta capacidad para unir moléculas de agua, deberían mejorar la humectabilidad de la superficie y la lubricidad de las lentes. La capa acuosa formada debería funcionar como una barrera eficaz contra la interacción con los lípidos hidrófobos del fluido lagrimal.

La hipótesis descrita anteriormente se probó primero con un copolímero de bloque que contenía bloques hidrófilos que comprenden monómeros de acriloil-L-lisina y bloques hidrófobos/lipófilos que comprenden alcohol graso acrilado (iso-decilacrilato) y dimetilacrilato (DMA). Dichos copolímeros de bloques que contienen bloques hidrófilos, es decir, bloques que comprenden uno o más monómeros de aminoácidos unidos a la cadena lateral no funcionalizados de fórmula I y/o fórmula II, y los bloques hidrófobos que comprenden uno o más monómeros principales también están abarcados por la presente invención. , como es el uso de estos copolímeros en el recubrimiento de lentes de hidrogel de silicona.

Preparación de un copolímero de bloque que contiene un polímero Cellophil hidrófilo y un copolímero similar a un lípido usando la polimerización RAFT

Paso A

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una solución de ácido 2-(dodeciltiocarbonotioiltio)-2-metilpropiónico (6.13 mg, 0.017 mmol), dimetilacrilato (0.624 ml, 6.05 mmol) e iso-decilacrilato (0.163 ml, 0.673 mmol) en 10 ml de DMF se desgasificó mediante tratamiento ultrasónico. Posteriormente, se añadió 2-bencil-2-(dimetilamino)-4'-morfolinobutirofenona (6.40 mg, 0.017 mmol), y se indujo la polimerización con luz UV. Después de 4 h de polimerización bajo agitación, la mezcla de reacción se purificó mediante diálisis extensa contra agua desionizada usando una membrana con un MWCO de 3.5 kDa. La mezcla se liofilizó posteriormente. El peso molecular promedio (12 kDa) y el PDI (1.19) del copolímero de bloque se verificaron por medición de GPC.

Paso B

La macro-CTA liofilizada preparada en la etapa A (300 mg, 6.82 μmol) se mezcló con acriloil-L-lisina (100 mg, 0.499 mmol) en 10 ml de agua desionizada. La mezcla se desgasificó usando tratamiento ultrasónico. Se añadió a la mezcla dihidrocloruro de 2,2'-azobis (2-metilpropionamidina) (4.62 mg, 0.017 mmol). La polimerización se indujo calentando la mezcla en un recipiente de reacción a 50°C. Después de 4 h de polimerización a 50°C, el copolímero en bloque resultante se purificó por diálisis extensa contra agua desionizada usando una membrana con un MWCO de 3.5 kDa. El copolímero de bloque Cellophil se liofilizó posteriormente. El peso molecular promedio (18 kDa) y el PDI (1.25) del copolímero de bloque se verificaron por medición de GPC. Los copolímeros de bloque más grandes (32 kDa, PDI 1.28; 58 kDa, PDI 1.24) se obtuvieron disminuyendo la relación de CTA a monómeros en el paso A de 1/100 a 1/200 (32 kDA) y 1/400 (58 kDa) , respectivamente, mientras que las relaciones molares de iso-decilacrilato (7.5% en moles), DMA (63.9% en moles) y AK (28.6% en moles) se mantuvieron constantes.

El efecto de estos copolímeros de bloque Cellophil sobre la humectabilidad de las lentes de contacto de hidrogel de silicona se probó mediante la medición de ángulos de contacto. Un ángulo de contacto bajo indica una buena humectabilidad de la superficie. Para este experimento, las lentes basadas en Narafilcon A se recubrieron con copolímero de bloque Cellophil de 18 kDa, 32 kDa o 58 kDa. Para lograr este recubrimiento, las lentes se incubaron durante 20 minutos a 116°C en una solución al 1% (p/v) de copolímero de bloque Cellophil y luego se enfriaron lentamente a temperatura ambiente. Después de este recubrimiento, las lentes se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en 5 ml de PBS con ligera agitación para eliminar el exceso de copolímero de bloque y se secaron al aire durante 24 h. Posteriormente, se cortaron pequeñas piezas rectangulares (0.5 x 0.5 cm) de las lentes con un cuchillo afilado. Las últimas piezas de lentes se montaron en una película adhesiva que se había colocado en un portaobjetos de vidrio sin grasa, que se introdujo en un analizador de perfil de gotas (CAM-100, KSV Instruments, Helsinki, Finlandia). Para las mediciones, se colocó una pequeña gota de agua sobre los materiales utilizando una aguja de calibre estrecho. Los ángulos de contacto de las gotas se estimaron mediante análisis fotográfico utilizando el software CAM2008 (KSV Instruments). Las piezas obtenidas de manera similar a partir de lentes sin recubrimiento sirvieron como controles.

Los resultados de este experimento se presentan en la Figura 4 A. Los datos representan ángulos de contacto medios y desviaciones estándar para cuatro lentes. En la parte B de la figura, la disminución del ángulo de contacto con diferentes recubrimientos se ilustra mediante imágenes representativas. Los datos muestran que el recubrimiento con copolímeros de bloques Cellophil que contienen bloques similares a lípidos puede disminuir los ángulos de contacto, lo que indica una mayor humectabilidad de las superficies de las lentes. El efecto dependía del tamaño del copolímero de bloque. Mientras que los copolímeros de bloques pequeños de aprox. 18 kDa no mostraron un efecto significativo sobre la humectabilidad, se observaron mejoras significativas con los copolímeros de bloque de mayor peso molecular (32 kDa y 58 kDa). Entre estos, el copolímero de 32 kDa mostró la mayor reducción del ángulo de contacto. Esto sugiere que el tamaño óptimo del copolímero de bloque para obtener los mejores efectos sobre la humectabilidad es superior a 18 Kda.

Se prepararon otros copolímeros de bloques que contienen primeros bloques que comprenden bloques hidrófilos que comprenden monómeros de acriloil-L-lisina y bloques hidrófobos/lipófilos que comprenden Nε-acriloil-Nα-palmitil-L-lisina (AK-PAL) y dimetilacrilato (DMA) que contienen diferentes Se sintetizaron cantidades de monómero hidrófobo de fórmula I. Esto da como resultado los copolímeros de bloque:

MH02 [DMA (90.6% mol)/AK-PAL (0.6% mol)/AK (9.9% mol], PDI 1.26;

MH03 [DMA (90.1% mol)/AK-PAL (1.1% mol)/AK (8.8% mol], PDI 1.26;

MH04; [DMA (89.6% mol)/AK-PAL (1.6% mol)/AK (8.8% mol], PDI 1.28;

MH05; [DMA (84.0% mol), AK-PAL (0.5% mol)/AK (15.5% mol], PDI 1.29;

MH06 [DMA (83.6% mol), AK-PAL (1.1% mol)/AK (15.4% mol], PDI 1.25;

MH07 [DMA (83.2% mol), AK-PAL (1.5% mol)/AK (15.3% mol], PDI 1.25.

Los tamaños de los copolímeros de bloque anteriores se determinaron por desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI) de aproximadamente 8 kDa (8-10 kDa). Para obtener información técnica sobre MALDI, se remite al lector a Karas, M. y Kruger, R. (2003) Formación de iones en MALDI: el mecanismo de ionización en grupo. Chem. Rev.103 (2): 427-40.

El comportamiento de unión de estos copolímeros de bloque se probó recubriendo tres diferentes materiales de lentes de hidrogel de silicona disponibles comercialmente (Air optics aqua®/Lotrafilcon B; Pure Vision®/Balafilcon A y Biofinity®/Comfilcon A). Para este ensayo, las lentes se incubaron durante 20 minutos a 116°C en una solución al 1% (p/v) de copolímeros de bloque Cellophil y luego se enfriaron lentamente a temperatura ambiente. Después de este recubrimiento, las lentes se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en 5 ml de PBS con ligera agitación

para eliminar el exceso de copolímeros de bloque. Lentes no recubiertos se utilizaron como controles. Las lentes recubiertas y de control se incubaron posteriormente durante 2 horas a 37°C en una solución de ácido picrilsulfónico al 0.01% (p/v) en agua que reacciona con grupos amino primarios en copolímeros Cellophil para formar conjugados amarillos. Las cantidades de copolímeros Cellophil unidos a la superficie de la lente se estimaron posteriormente mediante inspección visual. El experimento confirmó que el copolímero Cellophil debe adaptarse/optimizarse con respecto al material de la lente que se va a recubrir: los copolímeros Cellophil se unen de manera diferente a los tres materiales de la lente. Como ejemplo, el copolímero de Cellophil MH05 mostró una fuerte unión a los materiales de lente Comfilcon A y Balafilcon A pero poca unión al material de lente Lotrafilcon B. A pesar de estas diferencias, las relaciones más bajas de monómero hidrófilo de fórmula I a monómero hidrófobo de fórmula I en los copolímeros de bloque generalmente se correlacionaron con una mejor unión a la superficie de la lente.

Se sintetizaron dos versiones más largas del copolímero de bloque MH04 disminuyendo la relación de CTA a monómeros en la primera reacción de polimerización como se describió anteriormente. Los tamaños de estos copolímeros de bloque se estimaron en aproximadamente 16 kDa y 24 kDa, respectivamente. Las lentes de hidrogel de silicio se recubrieron con cada uno de los tres copolímeros de bloque MH04 de diferentes tamaños, se tiñeron con ácido picrilsulfónico y se analizaron como se discutió en la sección anterior. Mientras que el copolímero en bloque MH04 de 8 kDa penetró bien en la lente, se observó mucho menos tinción/penetración con los copolímeros en bloque de 16 kDa y 24 kDa. Los experimentos detallados a continuación utilizaron exclusivamente copolímeros de bloque de 8 kDa.

Los efectos de humectabilidad de los copolímeros de bloque Cellophil MH03, MH04 y MH06 (cuyos copolímeros habían demostrado una buena unión a las lentes de hidrogel de silicona Lotrafilcon A (Air optics aqua®, Alcon)) se determinaron mediante mediciones de ángulo de contacto usando un protocolo similar al que descrito anteriormente. La humectabilidad de las lentes Lotrafilcon A que habían sido recubiertas con un copolímero de bloques Cellophil o que habían quedado sin recubrimiento se comparó con las lentes diarias total one® (DT-1) de la solución del paquete y se secaron al aire durante 24 h antes de la medición. Se sabe que DT-1 tiene la mejor humectabilidad de la superficie de todas las lentes de contacto de hidrogel de silicona disponibles comercialmente. Para simular el entorno en el ojo, estas mediciones se realizaron en líquido lagrimal sintético (de acuerdo con [24] pero sin mezcla de lípidos). Los resultados se presentan en la Figura 5. Todos los copolímeros Cellophil probados mejoraron significativamente la humectabilidad de la superficie en comparación con el control no recubierto. El recubrimiento de lentes Lotrafilcon A con copolímeros de bloque Cellophil MH04 y MH 06 dio como resultado ángulos de contacto comparables a los observados con DT-1. Se eligió el copolímero celofílico MH04 para otras pruebas.

Para dilucidar aún más el rendimiento del proceso de recubrimiento, se realizaron mediciones microtribológicas que analizaron los coeficientes de fricción de las lentes de contacto recubiertas. Las lentes de hidrogel de silicona Lotrafilcon A (Air optix aqua®, Alcon) se incubaron en PBS (pH 7.4, 10 ml por lente) durante 6 h a temperatura ambiente para eliminar los posibles tensioactivos de la solución de embalaje original. Las lentes se colocaron posteriormente en una solución del copolímero en bloque de lípidos Cellophil MH 04 (1% p/v de PBS) o en PBS (pH 7.4, = blanco) en un tubo de reacción de 1.5 ml (una lente por tubo) y se incubaron a 116°C durante 20 min. Posteriormente, la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Las lentes recubiertas y no recubiertas se analizaron en un microtribómetro (BASALT®-MUST Precision Tester, TETRA GmbH, Ilmenau, Alemania). Se colocó una lente a analizar en un recipiente de lente. La parte posterior de la lente se secó suavemente con toallitas de precisión y la lente se colocó en un soporte de muestra esférico (r = 8.6 mm). Después de un período de 60 segundos para permitir que la lente forme un contacto apretado con la superficie del soporte, el soporte se montó en el tribómetro. Se colocaron 100 μl de un fluido lagrimal sintético (ver arriba) en el área de contacto entre el soporte esférico y el cuerpo del mostrador fijo formando un puente capilar. Como contra-cuerpo se sirvió una película de PET (Good Fellow, 0.1 mm de espesor, 20 mm de ancho, transparente, orientada biaxialmente). La película de PET se fijó previamente con pegamento de cianoacrilato en un portaobjetos de vidrio microscópico. El pegamento se aplicó al principio y al final de la franja para evitar un área de contacto desigual. Las mediciones se realizaron moviendo el soporte con una carga de 30 mN y una velocidad de 30 mm/min sobre una distancia de 10 mm en el contra cuerpo fijo. Para una medición completa se realizaron 10 ciclos de ida y vuelta. Los últimos 7 ciclos se usaron para el análisis de datos. Estos conjuntos de datos incluían los valores de los puntos de inflexión para que los coeficientes de fricción obtenidos representaran un promedio de fricción dinámica y estática. Las lentes de hidrogel de silicona Lotrafilcon A (Air optics aqua®, Alcon) y Daily total one® (DT-1) fuera de la solución de empaque paquete sirvieron como referencias. Se analizaron 10 lentes para cada condición. Los resultados de este experimento se representan gráficamente en la Figura 6. El recubrimiento con copolímero de Cellophil significativamente (valor de $p = 2.97 \times 10^{-5}$) redujo el coeficiente de fricción en comparación con las lentes de contacto sin recubrimiento (Blanco). Específicamente, el recubrimiento redujo el valor medio de fricción de 0.133 +/- 0.039 a 0.035 +/- 0.016, acercándose a los valores para lentes de contacto DT-1 directamente del paquete (0.019 +/- 0.004). Una prueba t de doble cara no reveló diferencias estadísticas significativas entre esos dos grupos (lente recubierta con Cellophil vs. DT-1; valor de p = 0.06). Las lentes Air Optix sin recubrimiento (en blanco) y las lentes Air Optix directamente del paquete no mostraron diferencias significativas en el coeficiente de fricción (valor de p = 0.55). Esto indica que el procedimiento (se lava y se coloca en autoclave con PBS) no redujo significativamente el rendimiento de las lentes de contacto sin recubrimiento. Por lo tanto, la fricción reducida (= lubricidad aumentada) fue realmente un resultado directo del recubrimiento de copolímero Cellophil.

Ejemplo 18: Síntesis de agentes RAFT de 6 y 4 brazos.

El siguiente protocolo describe un procedimiento general para la síntesis de agentes RAFT de múltiples brazos que son útiles para la generación de copolímeros Cellophil de múltiples brazos. Una persona experta en la técnica podrá cambiar los parámetros para obtener variantes de estos agentes RAFT de múltiples brazos útiles para una aplicación específica, por ejemplo, intercambiando la molécula precursora RAFT o la estructura central.

Se añadió una solución de bromuro de 2-bromopropionilo (10.97 ml, 105,00 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a una suspensión de dipentaeritritol (4.00 g, 15.73 mmol) en trietilamina (14.61 ml, 105.00 mmol) y tetrahidrofurano (100 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó sucesivamente con agua (2 x 50 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y solución salina (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, dando como resultado un aceite naranja. La cristalización en dietil éter proporcionó dipentaeritritol hexakis (2-bromopropionato) (2.00 g, 12%) como un sólido blanco.

Se añadió una solución de disulfuro de carbono (0.95 ml, 15.79 mmol) en éter dietílico (13 ml) a una suspensión de etanotiolato de sodio (1.11 g, 13.16 mmol) en éter dietílico (40 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (8 ml) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente una suspensión de dipentaeritritol hexakis (2-bromopropionato) (1.00 g, 0.94 mmol) en acetato de etilo (1.5 ml). La suspensión se agitó adicionalmente durante 4 h a temperatura ambiente y se inactivó con solución salina (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), ácido clorhídrico acuoso (2 x 15 ml), agua (15 ml) y solución salina (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, n-hexano/acetato de etilo, 4:1, v/v) proporcionó el iniciador RAFT de 6 brazos (1.00 g, 76%) como un aceite amarillo.

El mismo procedimiento que se describe para la síntesis de dipentaeritritol hexakis (2-bromopropionato) se aplicó para la síntesis de tetrakis de pentaeritritol (2-bromoprionato). Se dejó reaccionar pentaeritritol (3.00 g, 22.04 mmol) con bromuro de 2-bromopropionilo (9.92 ml, 95.00 mmol) en presencia de trietilamina (13.22 ml, 95.00 mmol). La cristalización en éter dietílico proporcionó tetrakis de pentaeritritol (2-bromoprionato) (5.10 g, 34%) como un sólido blanco.

Una solución de etanetiol (1.92 ml, 26.60 mmol) en agua (4 ml) se agitó durante 10 minutos a 0°C. Después se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (1.08 g, 26.9 mmol) en agua (1.08 ml), seguido de la adición de acetona (1.5 ml). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se enfrió nuevamente a 0°C. Se añadió una solución de pentaeritritol tetrakis (2-bromopropionato) (3.00 g, 4.44 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 20 ml), ácido clorhídrico acuoso (2 x 15 ml), agua (15 ml) y solución salina (20 ml). Después de secar con sulfato de sodio, la fase orgánica se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, n-hexano/acetato de etilo, 4:1, v/v) proporcionó el iniciador RAFT de 4 brazos (3.20 g, 80%) como un aceite amarillo.

Todos los productos fueron verificados por mediciones de RMN. Los protocolos de síntesis se adaptaron de las referencias. [25-27].

Ejemplo 19: Síntesis de un agente RAFT dentrímero de 32 brazos

El siguiente protocolo describe un procedimiento general para la síntesis de un agente RAFT dentrimérico que es útil para la generación de derivados dentriméricos de copolímeros Cellophil.

En un recipiente de reacción de 50 ml, se disolvió 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-il etil carbonotritioato (0.75 g, 3.09 mmol) en 2 ml de cloroformo. A esta solución se añadió PEG136-DEOH32 (0.458 g, 0.048 mmol; Sigma Aldrich, Buchs, Suiza) en 25 ml de cloroformo y la mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió trietilamina (0.215 ml, 1.544 mmol) y la mezcla se incubó durante 30 minutos adicionales. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con agua (50 ml). La emulsión resultante se centrifugó y se eliminó la fase superior. Al material residual se le dio tert-butilmetiléter (tBME) (50 ml), se mezcló por agitación y la emulsión resultante se separó por centrifugación. Finalmente, el producto se secó sobre hidróxido de sodio a presión reducida a 40°C (0.2 g, 0.012 mmol; rendimiento 25.8%). El producto se verificó mediante mediciones de RMN.

Ejemplo 20: Síntesis de un copolímero de tres bloques Cellophil DMA/AK-PAL/AK de 6 bloques

Una solución del agente RAFT de 6 brazos (ejemplo 18) (20 mg, 1.4 μmol) en 10 ml de DMF y DMA (1.756 ml, 17.04 mmol) se desgasificó en un baño de ultrasonido, y se inició la polimerización mediante la adición de AIBN (4.66 mg, 0.028 mmol) y calentamiento a 60°C. Después de 6 h, el polímero de 6 brazos resultante se precipitó con tBME y se secó a 40°C a presión reducida.

El agente macro-RAFT purificado (1 g, 8.33 μmol) se usó posteriormente en una segunda polimerización con Nε-acriloil-Nα-palmitil-L-lisina (73 mg, 167 μmol) y 2,2'Azobis(2 -metilpropionamidina)diclorhidrato (2.26 mg, 8.33 μmol) en 10 ml de agua. La polimerización se indujo calentando a 45°C y continuó durante 6 h. El copolímero de bloques DMA/AKPAL de 6 brazos resultante se purificó por diálisis usando una membrana de 3.5 MWCO y se liofilizó. Este copolímero de bloques DMA/AK-PAL de 6 brazos se usó luego como un agente macro-RAFT para la adición de un tercer bloque de acriloil-L-lisina hidrófila usando los mismos procedimientos de polimerización y purificación, pero sustituyendo Nε-acriloil-Nα-palmitil -L-lisina con acriloil- L-lisina.

Ejemplo 21: Síntesis de 6-acrilamido-2-dodecanamidohexanoato de metilo

En un matraz de dos cuellos con condensador intensivo, AK-Lau (sintetizado según un procedimiento presentado en el ejemplo 10) (1 g, 2.61 mmol) se disolvió en 15 ml de DMF. A esta solución se le dio carbonato de sodio (0.554 g, 5.24 mmol). Posteriormente, se añadió yodo metano (0.654 ml, 10.46 mmol) gota a gota a través de un tabique. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de que se añadieran 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua desionizada y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 y los disolventes se eliminaron al vacío hasta sequedad. El producto sólido se disolvió luego en acetato de etilo y se filtró a través de carbón activado para eliminar el yodo residual. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 6-acrilamido-2-dodecanamidohexanoato de metilo puro (0.7 g, rendimiento 67.5%). El producto se verificó mediante mediciones de RMN.

La mención de rangos de valores en el presente documento tiene la única intención de servir como método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en el presente, y cada valor por separado se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en este documento son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, todos los valores ejemplares exactos proporcionados con respecto a un factor o medición particular pueden considerarse que también proporcionan una medición aproximada correspondiente, modificada en “aproximadamente”, según corresponda).

El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) provisto en el presente documento tiene la intención meramente de iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique lo contrario

La cita e incorporación de documentos de patente en este documento se realiza únicamente por conveniencia y no refleja ningún punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o exigibilidad de dichos documentos de patente. La descripción en el presente documento de cualquier aspecto o realización de la invención que usa términos tales como referencia a un elemento o elementos está destinada a proporcionar soporte para un aspecto o realización similar de la invención que “consiste en”, “consiste esencialmente en” o “sustancialmente comprende “ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto (por ejemplo, una composición descrita en el presente documento que comprende un elemento particular debe entenderse que también describe una composición que consta de ese elemento, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto).

Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en los aspectos o reivindicaciones presentados en el presen te documento en la medida máxima permitida por la ley aplicable.

Todas las publicaciones y documentos de patente citados en esta especificación se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad como si cada publicación individual o documento de patente se indicara específica e individualmente para ser incorporada por referencia.

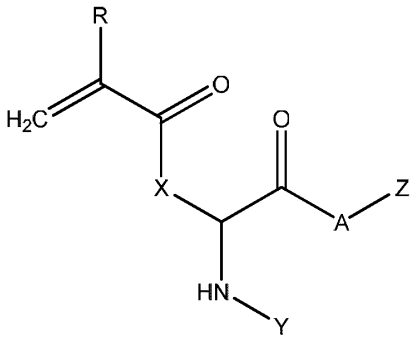
Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, será evidente para un experto en la materia a la luz de las enseñanzas de esta invención que ciertos cambios y modificaciones pueden hacerse a los mismos sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

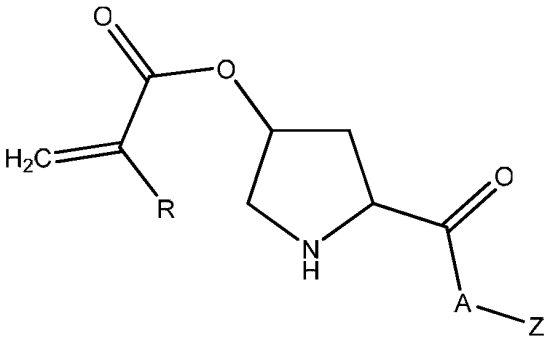
1. Un copolímero hecho de una mezcla de polimerización que comprende

(a) uno o más monómeros principales polimerizables, cuyos monómeros se caracterizan por tener al menos un grupo vinílico y no contener un residuo de aminoácido,

(b) uno o más monómeros co- principales no funcionalizados de fórmula I y/o fórmula II en el que Y y Z son ambos H y A es -O-,



Fórmula I



Fórmula II

en el que: R es -H, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, - $(CH_2)_2-CH_3$; X es $-NH(CH_2)_4-$, $-NH(CH_2)_3-$, $-O-C_6H_4-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-S-CH_2-$, $-NH-C_6H_4-CH_2-$; Y es H, $-CO-C_nH_{2n+1}$, $-CO-C_mH_{2m-1}$, $-CO-C_pH_{2p-3}$, $-CO-C_qH_{2q-5}$ (con n=1-22, m= 3-22, p = 9-22 , q = 15-22) o -CO-colesten; Z es H, $-C_nH_{2n+1}$, $-C_mH_{2m-1}$, $-C_pH_{2p-3}$, $-C_qH_{2q-5}$ (con n = 1-22, m = 3-22, p = 9-22, q = 15-22); y A es -O- o -NH-,

(c) uno o más monómeros co-principales funcionalizados de fórmula I y/o fórmula II en el que, Y y/o Z no son H,

(d) un iniciador de radicales libres y, opcionalmente,

(e) un agente de transferencia de cadena.

2. Un copolímero de bloques que comprende bloques hidrófobos e hidrófilos que contienen grupos de aminoácidos, el copolímero de bloques hecho por

(a) polimerización de una mezcla de reacción que comprende uno o más monómeros principales polimerizables que no contienen un grupo de aminoácidos, uno o más monómeros co-principales de fórmula I y/o fórmula II con la condición de que al menos uno de Y y Z no sea H, un iniciador de radicales libres y opcionalmente un agente de transferencia de cadena (CTA), la polimerización produce copolímeros hidrófobos y

(b) polimerización de un mezcla de reacción que comprende uno o más monómeros co-principales de fórmula I y/o fórmula II con la condición de que Y y Z sean H y A sea -O-. un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, uno o más monómeros principales polimerizables que no contienen un grupo de aminoácidos y/o un agente de transferencia de cadena (CTA), la polimerización produce polímeros o copolímeros hidrófilos;

por lo que las dos polimerizaciones se llevan a cabo secuencialmente, la mezcla de reacción de la última de las polimerizaciones comprende además el polímero o copolímero resultante de la polimerización anterior.

3. El copolímero de la reivindicación 1 o el copolímero de bloque de la reivindicación 2, en el que la cantidad total de monómeros de fórmula I y/o fórmula II varía de 1% a 49.9% (mol) de todos los monómeros contenidos en el copolímero.

4. El copolímero de la reivindicación 1 o el copolímero de bloque de la reivindicación 2, en el que el copolímero o copolímero de bloque es un copolímero de múltiples brazos o copolímero de bloque con 3 a 8 cadenas lineales de polímero, copolímero o copolímero de bloque.

5. El copolímero de la reivindicación 1 o el copolímero de bloque de la reivindicación 2, en el que el copolímero o copolímero de bloque tiene una estructura dendronizada con 8 a 32 cadenas de polímero lineal, copolímero o copolímero de bloque unidos.

6. Una lente de contacto de hidrogel de silicona recubierta con o que comprende un copolímero lixiviable o un copolímero de bloque de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

7. La lente de contacto de hidrogel de silicona de la reivindicación 6, en la que el copolímero lixiviable o el copolímero de bloque se eluye de las superficies de la lente durante el uso de la lente y lubrica estas superficies durante un período de hasta 60 días.

8. La lente de contacto de hidrogel de silicona de la reivindicación 7, en la que el copolímero lixiviable o el copolímero de bloque se eluye de las superficies de la lente durante el uso de la lente y lubrica estas superficies durante un período de 12-24 horas.

9. La lente de contacto de hidrogel de silicona de la reivindicación 7, en la que el copolímero lixiviable o el copolímero de bloque se eluye de las superficies de la lente durante el uso de la lente y lubrica estas superficies durante un período de al menos siete días.

10. La lente de contacto de hidrogel de silicona de la reivindicación 6, en el que el copolímero lixiviable o el copolímero de bloque tiene un peso molecular promedio de 5,000 Daltons a 120,000 Daltons.

11. La lente de contacto de hidrogel de silicona de la reivindicación 6, en el que al menos el 80% (p) del copolímero lixiviable o las moléculas de copolímero de bloque tienen un peso molecular promedio de 5,000 Daltons a 120,000 Daltons.

12. La lente de contacto de hidrogel de silicona de la reivindicación 6, en la que el copolímero lixiviable o el copolímero de bloque está presente en una cantidad de 0.1% a 20% (p) de todo el material polimérico contenido en la lente hidratada.

13. Un método para preparar una lente de contacto de hidrogel de silicona recubierta con un copolímero lixiviable o copolímero de bloque de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende los pasos de

(a) preparar el copolímero o copolímero de bloque y

(b) exponer una lente de contacto de hidrogel de silicona a una composición acuosa que comprende el copolímero o copolímero de bloque de la etapa (a) en condiciones en las que el copolímero o copolímero de bloque penetra en la lente.

14. Un método para preparar una lente de contacto de hidrogel de silicona que comprende un copolímero o copolímero de bloque de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende los pasos de

(a) preparar el copolímero o copolímero de bloque y

(b) polimerizar material de formación de lentes de hidrogel de silicona en la presencia del copolímero o copolímero de bloque de la etapa (a).

15. Un método para regenerar la lente de contacto de hidrogel de silicona recubierta con copolímero de bloque o copolímero de la reivindicación 6 después de un uso prolongado, que comprende incubar la lente de contacto en una solución para el cuidado de lentes que comprende el copolímero o copolímero de bloque con el que la lente se había recubierto originalmente.