

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 671**

51 Int. Cl.:

**G02B 5/22** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

**C07C 225/22** (2006.01)

**G02B 5/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2008 E 12002827 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2535747**

54 Título: **Filtros de luz que comprenden un cromóforo natural y derivados del mismo**

30 Prioridad:

**05.03.2007 US 893065 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 774 671 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Filtros de luz que comprenden un cromóforo natural y derivados del mismo

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud estadounidense con número de serie 60/893.065, presentada el 5 de marzo de 2007.

Antecedentes

10 Ha habido una diversidad de colorantes propuestos para su uso como compuestos polimerizables para influir en la coloración de plásticos ópticos para lentes y dispositivos oculares. La mayoría de estos se refieren a diversos compuestos de difenil azo o trifenil diazo. En general, estos reivindican proporcionar protección contra UV, así como capacidad de bloqueo de la luz azul debido a su color amarillo o amarillo anaranjado. Debido a que el cristalino humano es de color amarillo pálido en personas jóvenes y de color amarillo parduzco en personas mayores, estos colorantes sirven con el fin de proporcionar protección contra UV, además de capacidad de filtración de la luz azul.

15 Además, la patente estadounidense n.º 6.825.975 (Gallas) desvela un filtro de luz preparado mediante la polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina para formar compuestos complejos de absorción de la luz visible que tienen un espectro de absorción muy amplio que es muy diferente de la 3-hidroxiquinurenina. Además, este sistema está limitado a la 3-hidroxiquinurenina polimerizada por oxidación y no proporciona versatilidad y capacidad de ajuste. Además, este sistema solo proporciona capacidad de filtración de la luz azul. La funcionalidad de los aminoácidos sigue estando presente.

25 El documento JP6157579 desvela un glucósido y un agente de absorción y dispersión de UV que contiene el mismo.

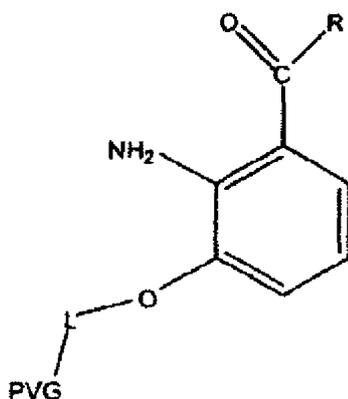
Existe la necesidad de proporcionar, por ejemplo, estructuras más discretas que sean más fáciles de preparar y que proporcionen un rendimiento mejor y más versátil que pueda ajustarse a aplicaciones concretas.

Sumario

30 En el presente documento, se proporcionan realizaciones que comprenden composiciones. Los cromóforos en el presente documento se derivan de quinurenina natural y derivados de la misma.

35 La presente invención se refiere a una composición que comprende: un compuesto que comprende un grupo vinilo polimerizable unido de manera covalente a un cromóforo basado en un anillo de benceno que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno, en donde el cromóforo no comprende un producto de polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina, caracterizada por: en donde el compuesto está representado por

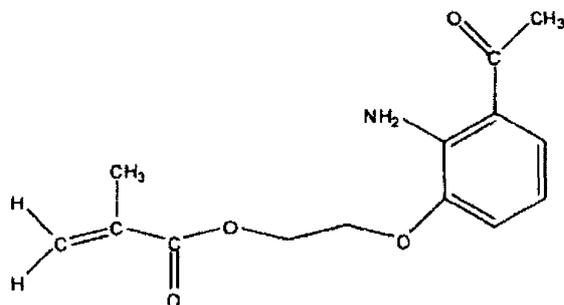
40



45 en donde R es H, un grupo alquilo o comprende un resto aminoácido;  
en donde L es un enlazador; y  
en donde PVG es un grupo vinilo polimerizable.

50 Además, la presente invención se refiere a una composición que comprende: un compuesto que comprende un grupo vinilo polimerizable unido de manera covalente a un cromóforo basado en un anillo de benceno que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno, en donde el cromóforo no comprende un producto de polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina, caracterizada por:

en donde el compuesto está representado por



5 La presente invención también se refiere al uso del compuesto de acuerdo con la presente invención después de la polimerización en materiales de lentes ópticas.

Los polímeros pueden comprender una cadena principal de carbono.

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

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

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

Los compuestos o las composiciones, después de la polimerización, pueden ser adecuados para su uso en lentes o dispositivos oftálmicos.

25 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra una fórmula química genérica para un cromóforo, que no forma parte de la presente invención.

30 La Figura 2 ilustra una fórmula química genérica para un cromóforo (PVG es un grupo vinilo polimerizable, L es un enlazador) de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 ilustra una realización particular.

La Figura 4 ilustra propiedades espectrales de transmisión.

La Figura 5 ilustra propiedades espectrales de transmisión, incluyendo una de una realización particular que comprende un compuesto basado en quinurenina.

35 La Figura 6 ilustra propiedades espectrales de transmisión entre una realización particular y 3-hidroxiquinurenina en solución salina.

La Figura 7 ilustra propiedades espectrales de transmisión entre una realización particular y el cristalino humano joven.

40 Descripción detallada

## INTRODUCCIÓN

45 Los compuestos descritos en el presente documento incluyen tanto formas D como L y las mezclas de las mismas, a menos que se especifique de otro modo.

50 Los materiales de lentes, incluyendo los materiales de lentes hidrófilos e hidrófobos poliméricos, se conocen en la técnica. Por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 5.532.289; 5.891.932; 6.011.081; 6.096.799; 6.242.508; 6.245.830; 6.265.465; 6.555.598; 6.566.417; 6.599.959 y 6.627.674 describen material, monómeros, reticulantes, hidrogeles de lentes de contacto y métodos de preparación de los mismos.

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

55 Las patentes estadounidenses n.º 6.267.784, 6.517.750 y 7.067.602 describen materiales de lentes intraoculares

(LIO) y métodos de preparación de los mismos.

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

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

La hidratación de polímeros reticulados se conoce en la técnica en diversas tecnologías, incluyendo los materiales de hidrogel, membrana y lentes.

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

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

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

Los métodos sintéticos de química orgánica se conocen en la técnica, incluyendo, por ejemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure, 5ª edición, así como ediciones anteriores.

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

Tal como se usa en el presente documento, los grupos alquilo pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos. Estos pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>30</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, los grupos arilo pueden comprender uno o más anillos aromáticos y pueden comprender sustituyentes en los anillos.

Por ejemplo, se describe una composición, que no forma parte de la presente invención, que comprende: un compuesto que comprende un grupo vinilo polimerizable unido de manera covalente a un cromóforo basado en un anillo de benceno que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno, en donde el cromóforo no comprende un producto de polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina.

Otro ejemplo proporciona una composición, que no forma parte de la presente invención, que comprende: un compuesto que comprende un grupo vinilo polimerizable unido de manera covalente a un anillo de benceno que comprende un cromóforo que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno, en donde el cromóforo no comprende un producto de polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina.

Además, se describe una composición, que no forma parte de la presente invención, que comprende: un compuesto que comprende un grupo vinilo polimerizable unido de manera covalente a un cromóforo basado en un anillo de benceno que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno, en donde el cromóforo comprende un sustituyente en la cetona de la posición 1 del anillo de benceno que no comprende un grupo aminoácido.

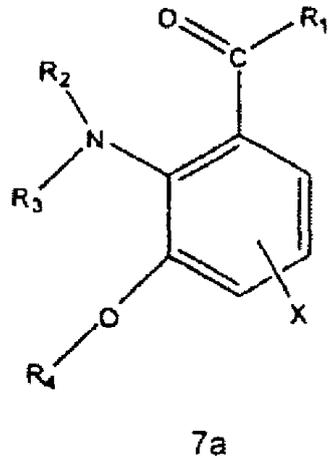
Además, se describe una composición, que no forma parte de la presente invención, que comprende: un compuesto que comprende un grupo vinilo polimerizable unido de manera covalente a un anillo de benceno que comprende un cromóforo que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno, en donde el cromóforo comprende un sustituyente en la cetona de la posición 1 del anillo de benceno que no comprende un grupo aminoácido.

Además, se describe una composición, que no forma parte de la presente invención, que comprende: un polímero que comprende una cadena principal polimérica y al menos un grupo lateral, en donde el grupo lateral comprende un cromóforo basado en un anillo de benceno que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno.

Además, se describe un polímero, que no forma parte de la presente invención, que comprende una cadena principal polimérica y al menos un grupo lateral, en donde el grupo lateral comprende un anillo de benceno que comprende un cromóforo que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno.

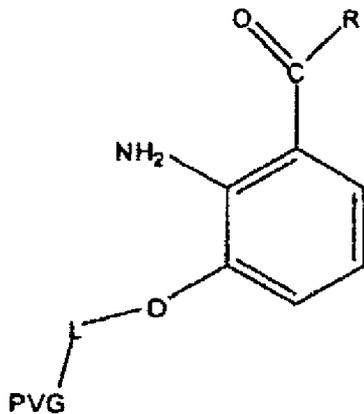
Además, se describe una composición, que no forma parte de la presente invención, que comprende: un polímero que consiste esencialmente en una cadena principal polimérica y al menos un grupo lateral, en donde el grupo lateral comprende un anillo de benceno que comprende un cromóforo que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno.

Además, se describe un compuesto, que no forma parte de la presente invención, representado por



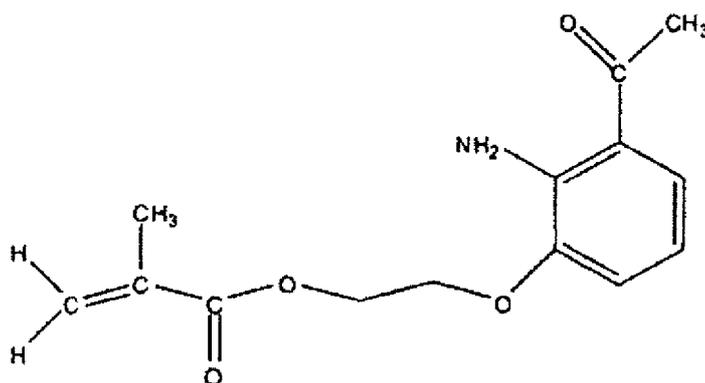
en donde R<sub>1</sub> es H, un grupo alquilo o comprende un resto aminoácido o derivado del mismo; en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, de manera individual, H, alquilo o cualquier resto con una funcionalidad vinilo; en donde R<sub>4</sub> es un grupo alquilo, cualquier resto con una funcionalidad vinilo, un grupo alquileo análogo o un resto de azúcar; y en donde X es un grupo donador de electrones opcional unido al anillo de benceno en la posición 4, 5 o 6.

Además, se describe un compuesto representado por



en donde R es H, un grupo alquilo o comprende un resto aminoácido o derivado del mismo; en donde L es un enlazador; y en donde PVG es un grupo vinilo polimerizable.

Se describe un compuesto representado por



Los monómeros de los compuestos, las composiciones, los polímeros, los artículos y los métodos pueden incluir un reticulante.

5

#### COMPUESTOS Y CROMÓFOROS BASADOS EN BENCENO Y/O QUINURENINA

Los compuestos de quinurenina y derivados de los mismos se conocen en la técnica. Por ejemplo, Bova y col., Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2001, 42, 200-205, describen la coloración del cristalino humano dependiente de la edad basándose en filtros UV naturales contenidos en el cristalino humano, incluyendo, por ejemplo, 3-hidroxiquinurenina, quinurenina, glucósido de 3-hidroxiquinurenina y glucósido de glutationil-3-hidroxiquinurenina. Asimismo, Gaillard y col., Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2001, 41, 1454-1459, también describen investigaciones de quinurenina relacionadas con el amarilleamiento de la proteína del cristalino con la edad. Véase también la patente estadounidense n.º 6.825.975.

15

La estructura de la quinurenina en la naturaleza, incluyendo los derivados de la misma, puede proporcionar, por lo tanto, un cromóforo basado en un anillo de benceno que tenga un anillo de benceno, un grupo cetona en la posición 1 del anillo de benceno, un grupo amino sustituido o no sustituido en la posición 2 del anillo de benceno y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno. Este puede comprender la estructura basada en 2-amino-3-hidroxibenzoilo que se puede derivar y, en particular, los derivados para comprender un resto que permita la unión covalente a una matriz polimérica mayor. Benz y col., Global Contact, 2007, 46, 55-58, describen un compuesto basado en quinurenina en una lente intraocular.

20

El compuesto que comprende el cromóforo basado en quinurenina se puede representar mediante la fórmula en la Figura 1, por ejemplo, que también muestra el sistema de numeración para el anillo de benceno aromático de base del cromóforo basado en o derivado de quinurenina. Por ejemplo, el grupo carbonilo se enlaza a C<sub>1</sub>, el grupo amino se enlaza a C<sub>2</sub> y el átomo de oxígeno se enlaza a C<sub>3</sub> y el grupo X opcional se puede unir a C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>.

25

El grupo R<sub>1</sub> puede estar unido, por ejemplo, al carbonilo de la posición 1 del grupo aromático mediante un O, N o C. R<sub>1</sub> puede ser H. Sin embargo, el grupo R<sub>1</sub> se puede adaptar de tal manera que el grupo R<sub>1</sub> no cambie sustancialmente las propiedades de absorción basadas en el anillo aromático de quinurenina. R<sub>1</sub> puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo, tal como metilo, etilo o propilo. R<sub>1</sub> puede ser un grupo que comprenda un resto aminoácido o un derivado del mismo. Sin embargo, una realización establece que R<sub>1</sub> está libre de grupos aminoácidos y derivados de los mismos. Los grupos alquilo incluyen grupos C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>.

30

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

40

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

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

45

El grupo X es opcional y puede estar unido al anillo de benceno en la posición 4, 5 o 6. El grupo X puede ser un sustituyente o grupo donador de electrones que se puede usar para ajustar la absorción deseada para una determinada aplicación. El aumento de la donación al anillo puede desplazar la absorbancia a una mayor longitud de onda. En otras palabras, el cromóforo basado en quinurenina puede comprender al menos un sustituyente donador de electrones en la posición 4, 5 o 6 del anillo de benceno de quinurenina. Por ejemplo, el grupo donador de

50

electrones puede ser un grupo alquilo, un grupo -OR, tal como alcoxi, o un grupo amino sustituido. Los grupos donadores de electrones se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure*, 5ª edición, así como ediciones anteriores.

- 5 En una realización, el grupo amino en la posición 2 es un grupo -NH<sub>2</sub>, un grupo -NHR<sub>2</sub> o un grupo -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> (en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser H).

En una realización, el grupo carbonilo en la posición 1 se deriva con un grupo alquilo.

- 10 En una realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula I.

En una realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula II.

En una realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula III.

- 15 En una realización, el compuesto es adecuado para su uso en lentes o dispositivos oftálmicos. Por ejemplo, el compuesto polimerizable se puede formular para que sea compatible y soluble con otros monómeros y mezclas, de tal manera que se pueda conseguir una buena polimerización y homogeneidad.

- 20 Los compuestos representados mediante las Fórmulas en las Figuras 1, 2 y 3, respectivamente, pueden tener una diversidad de pesos moleculares, incluyendo, por ejemplo, 1.000 g/mol o menos, 500 g/mol o menos o 250 g/mol o menos.

#### GRUPO VINILO POLIMERIZABLE

- 25 El grupo de vinilo polimerizable puede estar unido al cromóforo basado en anillo de benceno mediante un grupo enlazador.

- 30 Por ejemplo, el grupo vinilo polimerizable puede estar unido al cromóforo basado en anillo de benceno en la posición 3 del anillo de benceno.

Como alternativa, el grupo vinilo polimerizable puede estar unido al cromóforo basado en anillo de benceno en la posición 2 del anillo de benceno.

- 35 Como alternativa, el grupo vinilo polimerizable puede estar unido al cromóforo basado en anillo de benceno en la posición 4, 5 o 6 del anillo de benceno.

Como alternativa, el grupo vinilo polimerizable puede estar unido al cromóforo basado en anillo de benceno en la posición 1 del anillo de benceno.

- 40 El grupo enlazador puede proporcionar, por ejemplo, flexibilidad a la molécula y separar el cromóforo de la cadena principal polimérica. El grupo enlazador también se puede denominar grupo espaciador. El grupo enlazador puede ser, por ejemplo, un grupo alquileo libre de heteroátomos. El resto enlazador puede ser, por ejemplo, un grupo C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>, un grupo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> o un grupo C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>. Como alternativa, el resto enlazador puede comprender uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, tal como se halla, por ejemplo, en grupos etilenoxi o propilenoxi. En una realización, por ejemplo, el grupo vinilo polimerizable está unido al cromóforo basado en anillo de benceno mediante un grupo enlazador alquileo o alquilenoxi.

- 50 En particular, el grupo enlazador o espaciador puede ser una cadena lineal de átomos que conecta una cadena principal de polímero de vinilo que incluye una cadena principal de polímero de (met)acrilato y el cromóforo y que comprende, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos en la cadena. Se pueden usar unidades de metileno (-CH<sub>2</sub>-) y átomos de oxígeno. Un experto en la materia puede ajustar la longitud del espaciador para adaptarse a la necesidad particular y a los demás componentes de la formulación. Si el grupo espaciador se hace demasiado grande, en algunas realizaciones, las propiedades mecánicas del polímero original se vuelven no deseables. Los átomos pueden ser, por ejemplo, átomos de carbono o pueden ser un heteroátomo, tal como oxígeno. La cadena lineal puede comprender sustituyentes, tales como hidrógeno. Los ejemplos de espaciadores incluyen -CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

- 60 El grupo vinilo polimerizable se puede polimerizar mediante polimerización por radicales libres mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo el uso de iniciadores. En una realización, el grupo vinilo polimerizable comprende un resto metacrilato o acrilato.

#### ENLACE COVALENTE

- 65 El grupo vinilo polimerizable se puede unir de manera covalente directa o indirectamente al cromóforo, incluyendo a través del uso de un grupo enlazador.

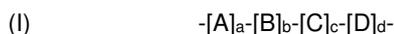
## NO COMPRENDE LA 3-HIDROXIQUINURENINA POLIMERIZADA POR OXIDACIÓN

5 El compuesto que comprende el cromóforo derivado de quinurenina y basado en anillo de benceno se puede adaptar de tal manera que no abarque los compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 6.825.975 (Gallas) basada en el producto de polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina. Una característica básica y novedosa de esta realización es que la composición y los compuestos están libres o sustancialmente libres de producto de polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina.

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

## POLÍMEROS Y POLIMERIZACIÓN

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



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

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

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

35 En una realización, el polímero no es un polifenol.

Las condiciones de polimerización, incluyendo la selección de iniciador o catalizador, se pueden seleccionar para proporcionar una polimerización limpia de tal manera que, por ejemplo, haya poca, si es que hay alguna, captación de hidrógeno o transferencia de cadena.

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

45 Las subunidades monoméricas que comprenden restos hidrófilos para proporcionar propiedades hidrófilas se conocen en la técnica, véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.517.750.

50 Por ejemplo, pueden estar presentes grupos polares que comprenden, por ejemplo, átomos de oxígeno o nitrógeno y grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno. Este componente facilita la absorción de agua. La cantidad de este componente, junto con las cantidades de más componentes hidrófobos, se puede ajustar para proporcionar una absorción de agua deseada.

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

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

Las subunidades monoméricas que comprenden grupos alcoxilalquilo se conocen en la técnica, véanse, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7.067.602 y la patente estadounidense n.º 6.517.750.

65 Una realización hace uso de  $R_5$ -O- $R_6$ -MA, en donde  $R_5$  y  $R_6$  pueden ser, de manera independiente, un grupo

alquileo o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y MA es metacrilato. La presencia de esta subunidad proporciona propiedades mecánicas ventajosas al polímero.

5 La cantidad de esta subunidad se puede ajustar para controlar la cantidad de absorción de agua. El polímero puede ser hidrófobo, lo que permite una mínima absorción de agua.

10 Las subunidades reticulantes, incluyendo los acrilatos y los metacrilatos, se conocen bien en la técnica. Estas pueden ser el resultado de la reticulación de monómeros difuncionales o trifuncionales o incluso tetrafuncionales, tales como un di(met)acrilato o un tri(met)acrilato. La densidad de la reticulación también se puede controlar para controlar la cantidad de agua presente, así como las propiedades mecánicas.

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

20 Estos se pueden preparar a partir de una diversidad de monómeros olefínicos multifuncionales, tales como, por ejemplo, dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), trimetacrilato de trimetilolpropano (TMPTMA), triacrilato de trimetilolpropano (TMPTA), dimetacrilato de dietilenglicol (DiEGDMA), trimetacrilato de trietilenglicol (TriEGDMA) y similares. Un ejemplo preferido es trimetacrilato de trimetilolpropano.

25 Las cantidades de las diversas subunidades se pueden adaptar para proporcionar el equilibrio necesario de propiedades ópticas y propiedades mecánicas, incluyendo la hidrofobia, la claridad, la capacidad de plegado, el índice de refracción y similares.

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

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

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

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

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

50 Las cantidades de las subunidades pueden aproximarse en muchos casos a las cantidades de los monómeros usados para preparar el polímero.

El polímero puede ser una forma polimerizada del compuesto representado por la Fórmula I. Además, el polímero puede reticularse y modificarse con comonómeros.

55 El polímero puede ser una forma polimerizada del compuesto representado por la Fórmula II. El polímero puede reticularse y modificarse con comonómeros.

60 El polímero puede ser una forma polimerizada del compuesto representado por la Fórmula III. El polímero puede reticularse y modificarse con comonómeros.

## MÉTODOS DE PREPARACIÓN

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

Por ejemplo, la 2-amino-3-etoximetacril acetofenona (mostrada en la Figura 3) se puede preparar de la siguiente

manera:

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

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

## APLICACIÓN

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

## EJEMPLOS EN FUNCIONAMIENTO

Se proporciona una descripción adicional mediante los siguientes ejemplos en funcionamiento no limitantes. La patente estadounidense n.º 6.517.750 proporciona métodos experimentales para la producción de polímeros.

## PROPIEDADES ESPECTRALES

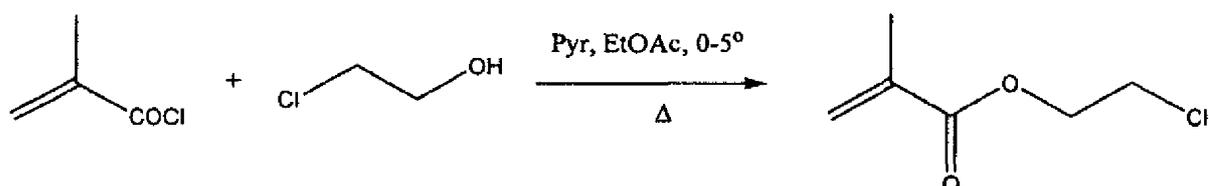
La Figura 4 ilustra el efecto bloqueador de azul, bloqueador de UV y de filtración de violeta-azul de la 3-hidroxiquinurenina. Se muestran tres espectros de transmisión de un material de lente intraocular hidrófilo, incluyendo el material LIO 25 de copolímeros de metacrilato de etoxietilo (EOEMA) y metacrilato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

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

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

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

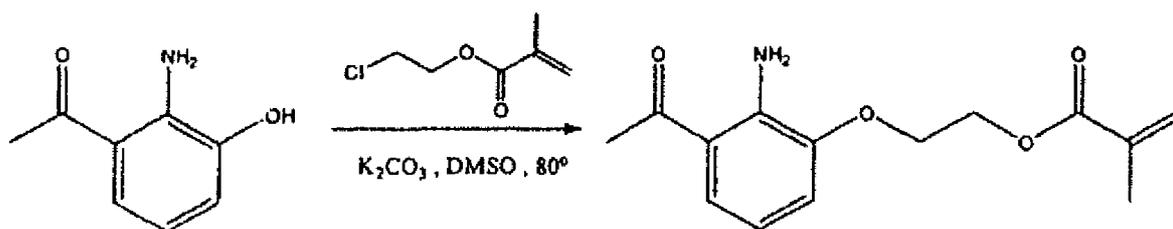
Ejemplo 1. Preparación de metacrilato de 2-cloroetilo



Una solución de 530 ml (7,91 mol) de 2-cloroetanol y 1.210 ml (14,96 mol) de piridina en 3 l de EtOAc se enfrió hasta

5 °C en un baño de hielo y una solución de 820 ml (6,71 mol) de cloruro de metacrilóilo (tec., 80 %) en 1 l de EtOAc se añadió para que la temperatura interna se mantuviera a menos de o igual a 17 °C. Esto duró 2,5 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente lentamente durante una noche. A continuación, la suspensión se filtró y la torta de clorhidrato de piridina se lavó con aproximadamente 3 l de EtOAc. El filtrado se dividió en 3 partes aproximadamente iguales y cada parte se trató de este modo. Cada una se extrajo con 2 × 1 l de HCl 2 N, 2 × 500 ml de agua desionizada y 1 × 500 ml de bicarbonato de sodio al 5 % en peso y, a continuación, las tres se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (764 g). Después de la filtración, la solución de EtOAc se trató con 11,1 g de hidroquinona y se concentró al vacío para producir 1.245,7 g de aceite amarillo pálido. La destilación al vacío de este aceite dio, como corte principal, 597,0 g (60 %) de aceite amarillo muy pálido, como producto, p. e. 82-89 °C/> 5 mm. El análisis mediante CG del corte principal mostró que el producto tenía una pureza del 97,0 %. El producto se trató con 0,5 g de hidroquinona y se almacenó en el congelador hasta su uso.

Ejemplo 2. Preparación de compuesto de cromóforo basado en quinurenina



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

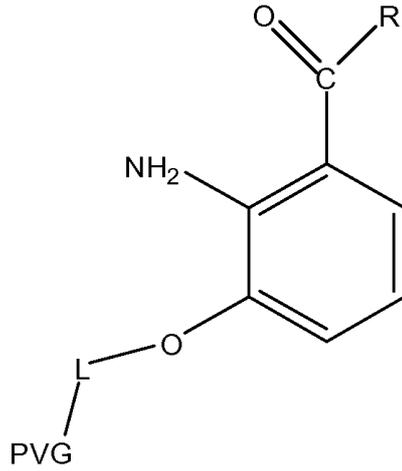
El producto se recrystalizó en 5,5 l de hexano. A  $64^\circ C$ , se obtuvo una solución transparente. Después de 4 horas de enfriamiento ( $T=35^\circ C$ ), comenzó la cristalización. La agitación a temperatura ambiente durante una noche proporcionó una buena cristalización del producto. La suspensión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

35

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

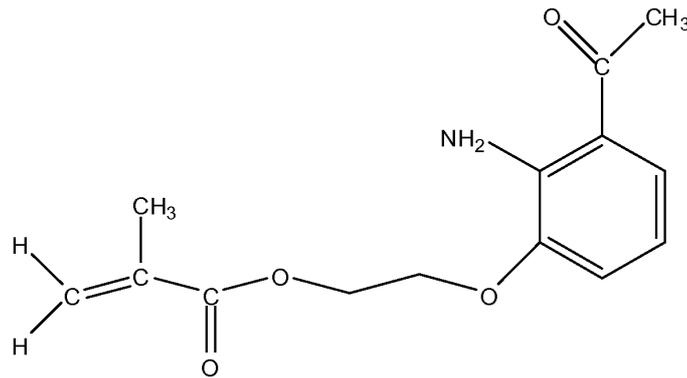
5 un compuesto que comprende un grupo vinilo polimerizable unido de manera covalente a un cromóforo basado en un anillo de benceno que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno, en donde el cromóforo no comprende un producto de polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina, **caracterizada por:**  
 en donde el compuesto está representado por



en donde R es H, un grupo alquilo o comprende un resto aminoácido;  
 en donde L es un enlazador; y  
 en donde PVG es un grupo vinilo polimerizable.

2. Una composición que comprende:

15 un compuesto que comprende un grupo vinilo polimerizable unido de manera covalente a un cromóforo basado en un anillo de benceno que comprende una cetona en la posición 1, un grupo amino no sustituido en la posición 2 y un átomo de oxígeno en la posición 3 del anillo de benceno, en donde el cromóforo no comprende un producto de polimerización por oxidación de 3-hidroxiquinurenina, **caracterizada por:**  
 20 en donde el compuesto está representado por



25 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo vinilo polimerizable se une al cromóforo mediante un grupo enlazador alquileo o alquilenoxi.

30 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo vinilo polimerizable comprende un resto metacrilato o acrilato.

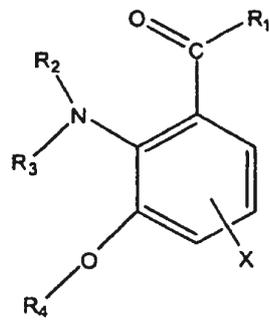
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo vinilo polimerizable comprende un resto metacrilato o acrilato que se une al cromóforo mediante un grupo enlazador alquileo o alquilenoxi.

35 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el átomo de oxígeno en la posición 3 del cromóforo se enlaza a un átomo de carbono alifático.

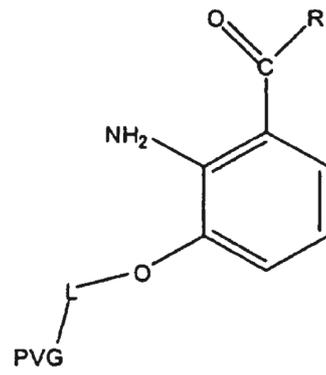
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto, después de la polimerización, es

adecuado para su uso en lentes o dispositivos oftálmicos, preferentemente para su uso como bloqueador de UV y filtro de luz visible en lentes o dispositivos oftálmicos.

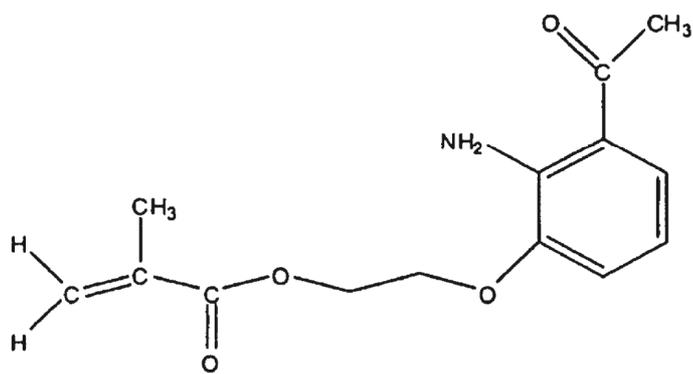
- 5 8. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, después de la polimerización, en materiales de lentes ópticas.



**FIGURA 1**



**FIGURA 2**



**FIGURA 3**

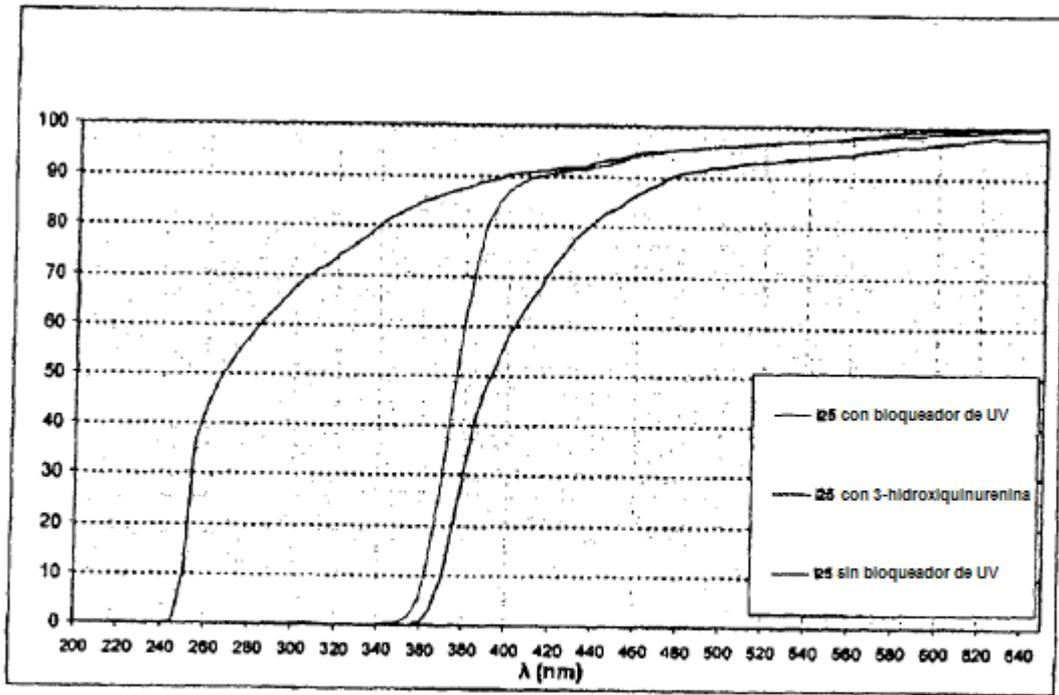
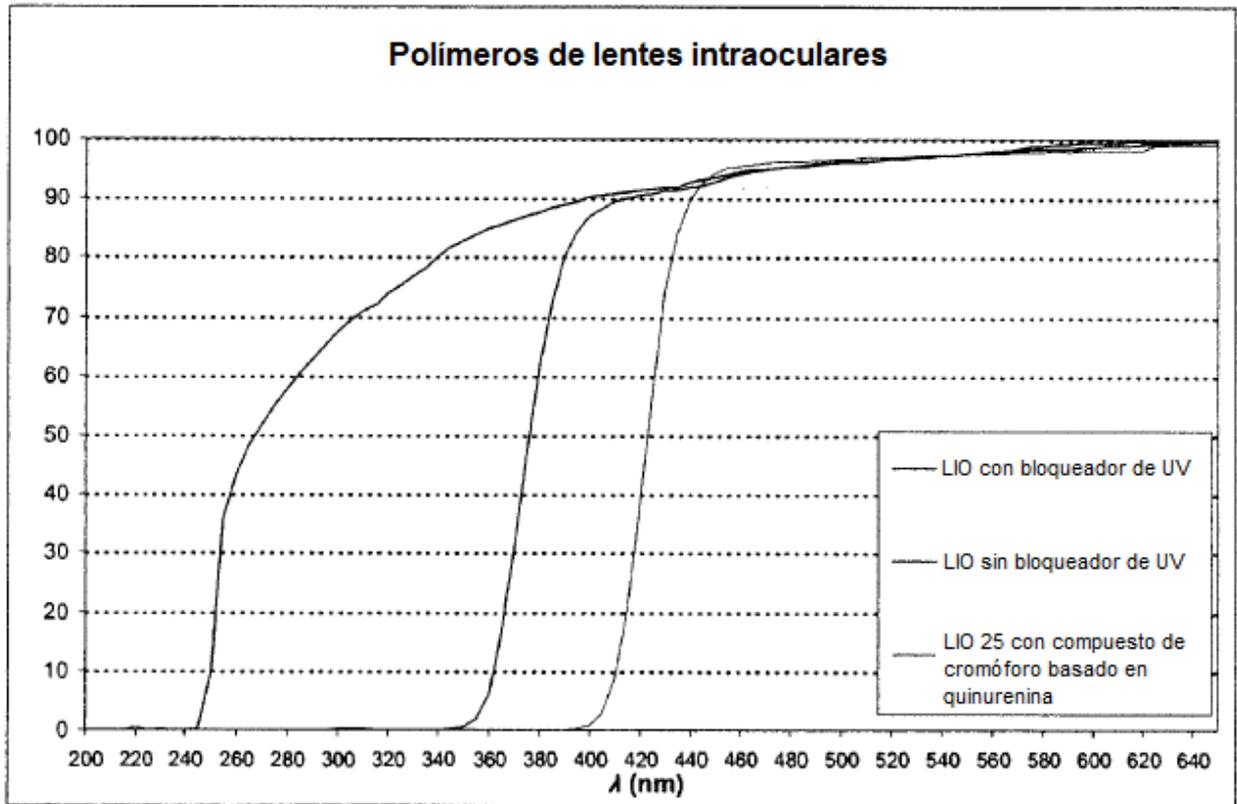
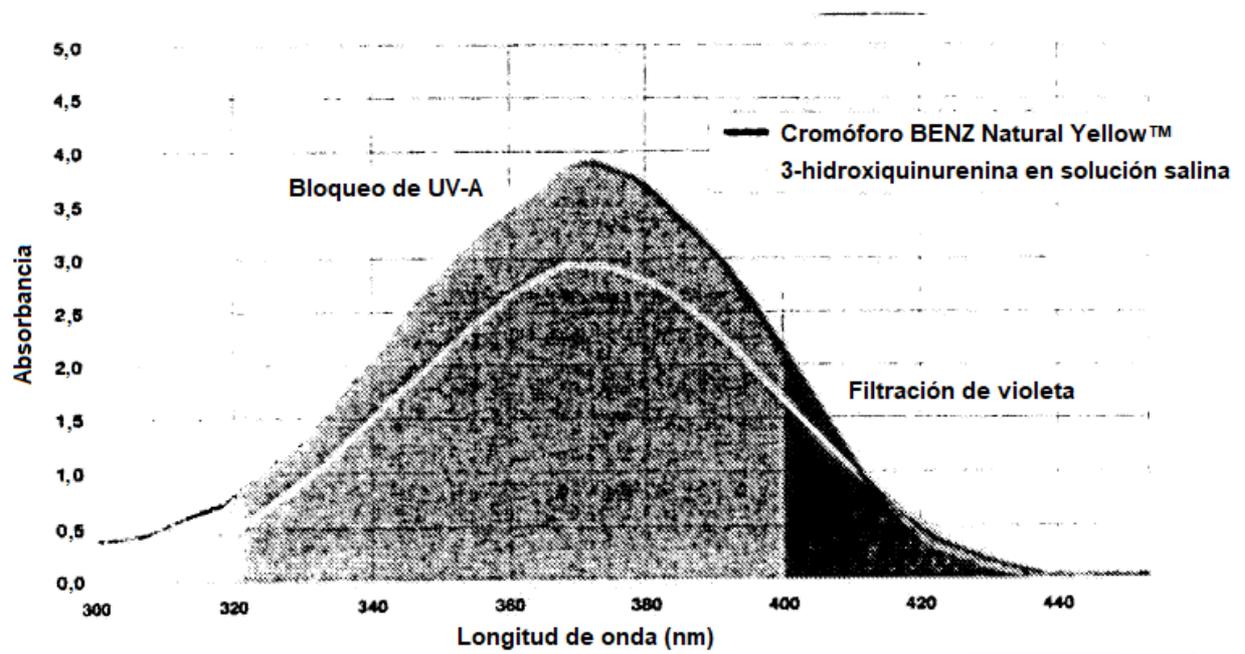


FIGURA 4

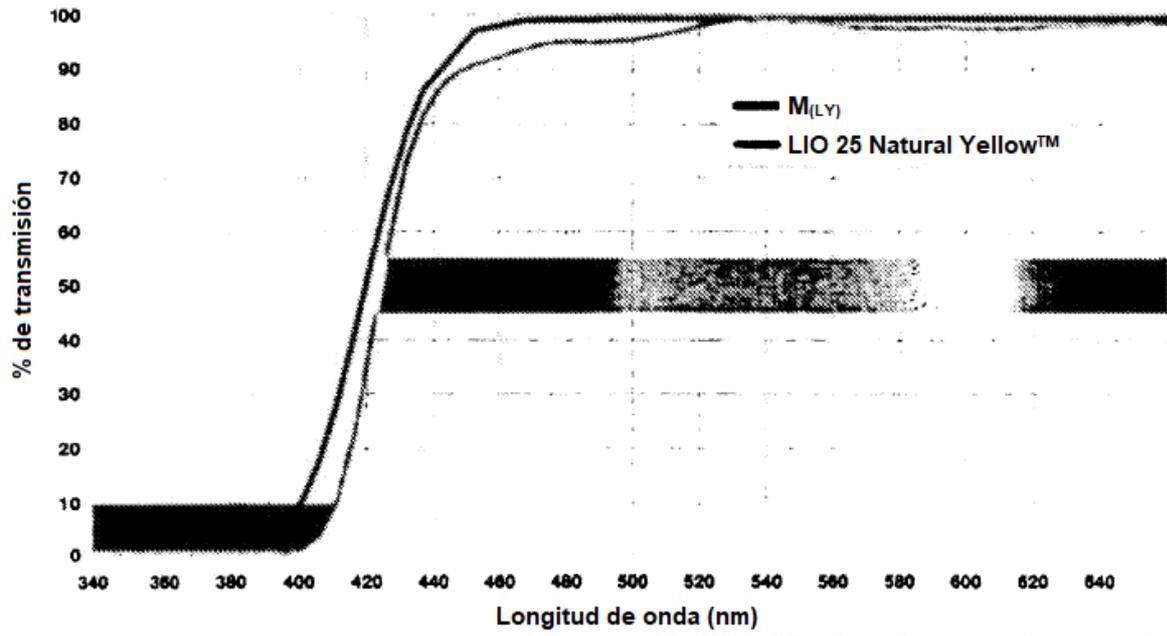


**FIGURA 5**



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

FIGURA 6



Cristalino joven,  $M_{(LY)}$  comparado con LIO 25 BENZ Natural Yellow™

FIGURA 7