

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 031**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/16** (2006.01)

**C08F 220/30** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

**C08F 220/28** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2012** **PCT/US2012/055540**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013** **WO13040434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012** **E 12775348 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020** **EP 2756014**

54 Título: **Lente intraocular hidrófoba**

30 Prioridad:

**16.09.2011 US 201161535795 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.02.2021**

73 Titular/es:

**BENZ RESEARCH AND DEVELOPMENT  
CORPORATION (100.0%)  
6447 Parkland Drive P.O. Box 1839  
Sarasota, FL 34230-1839, US**

72 Inventor/es:

**REBOUL, ADAM y  
BENZ, PATRICK H.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 804 031 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

Lente intraocular hidrófoba

5 Se conocen diversos tipos de lentes intraoculares (IOL). Por ejemplo, se conocen lentes intraoculares de una pieza y lentes intraoculares compuestas que tienen múltiples piezas. Una lente intraocular de una pieza es aquella en la que las partes ópticas y no ópticas están hechas de un material. Las porciones no ópticas de las IOL se denominan porciones hápticas y se usan con fines de fijación.

10 Las IOL plegables tanto hidrófobas e hidrófilas se describen en la técnica anterior, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7,947,796, 7,387,642, 7,067,602, 6,517,750 y 6,267,784. Véanse también, por ejemplo, las Publicaciones de Patentes de los Estados Unidos Nos 2008/0221235, 2006/0276606, 2006/0199929, 2005/0131183, 2002/0058724, 2002/0058723 y 2002/0027302.

15 Adicionalmente, los materiales de lentes que comprenden el monómero acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo se describen en la técnica anterior en, por ejemplo, los documentos WO 2010/128266, WO 2001/018079, WO 2000/079312, WO 96/40303, y la Patente de los Estados Unidos No. 5,693,095. El material de lente 2-etoxietilmetacrilato también se conoce en la técnica como un compuesto con una temperatura de transición vítrea baja. Véase, por ejemplo, Garcia, F., et al., J. of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, Vol. 40, 3987-4001  
20 (2002).

Sin embargo, existe una necesidad de mejores materiales de IOL que incluyan materiales hidrófobos, que no sufran un brillo excesivo, que puedan proporcionar una ausencia de características pegajosas después de la inyección de la IOL, y que puedan proporcionar combinaciones de propiedades difíciles de conseguir.

25 Esta necesidad se satisface con las realizaciones definidas en las reivindicaciones y descritas en este documento que incluyen, por ejemplo, copolímeros, lentes intraoculares y métodos de fabricación.

30 Al menos una ventaja para al menos una realización incluye excelentes propiedades no brillantes para una IOL, particularmente para una IOL hidrófoba.

Al menos una ventaja adicional para al menos una realización incluye buenas propiedades de despliegue para una IOL. Por ejemplo, una IOL incorporada en este documento se puede desplegar en cinco a diez segundos.

35 Al menos una ventaja adicional para al menos una realización incluye una ausencia de características adhesivas después de la inyección de la IOL (por ejemplo, el háptico no se adhiere a la óptica).

Al menos una ventaja adicional para al menos una realización incluye un índice de refracción mayor de 1.0 en combinación con un brillo muy bajo.

40 Aún otra ventaja para al menos una realización es una IOL de alta dioptría capaz de pasar a través de un pequeño inyector de orificio, tal como un inyector Medicel de 1.8 mm o inferior.

La invención se describirá adicionalmente con referencia a las figuras:

45 La figura 1A es una vista superior de una lente intraocular que tiene un háptico en forma de placa.

La figura 1B es una vista lateral de la lente intraocular que tiene un háptico en forma de placa que se muestra en la figura 1A.

50 La figura 2A es una vista superior de una lente intraocular que tiene un háptico en forma de C.

La figura 2B es una vista lateral de la lente intraocular que tiene un háptico en forma de C que se muestra en la figura 2A.

55 La figura 3A es una vista superior de una pieza en bruto universal de lente intraocular.

La figura 3B es una vista lateral de una pieza en bruto universal de lente intraocular mostrada en la figura 3A.

60 La figura 4 muestra la relajación del estrés de varios materiales de IOL hidrófilos e hidrófobos (25 °C) a 1500 Pa, que incluye una realización de la presente invención como HF2.

La lente intraocular se conoce generalmente en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7,947,796; 7,387,642; 7,067,602; 6,517,750; y 6,267,784.

65

Una realización proporciona una lente intraocular que comprende al menos un copolímero que comprende una serie de subunidades monoméricas que incluyen, por ejemplo: (a) una o más primeras subunidades monoméricas que comprenden un grupo de acrilato o metacrilato polimerizado, al menos un grupo lateral que comprende (i) una unidad estructural arilo, y (ii) una unidad estructural de carbono alifático que une la unidad estructural arilo con el grupo acrilato o metacrilato polimerizado, en la que la unidad estructural de carbono alifático comprende al menos un sustituyente hidroxilo, y (b) una o más segundas subunidades monoméricas diferentes de la primeras subunidades monoméricas que comprenden un grupo acrilato o metacrilato polimerizado, y que comprenden al menos un grupo lateral de alcoxi, y (c) una o más terceras subunidades monoméricas diferentes de la primera y segunda subunidades monoméricas, las terceras subunidades monoméricas que comprenden un grupo acrilato o metacrilato polimerizado, y que comprende al menos un grupo lateral de óxido de alquilo, en el que la primera subunidad monomérica está presente en una mayor cantidad en peso que la segunda subunidad monomérica, y la primera y segunda subunidades monoméricas juntas comprenden aproximadamente el 75 por ciento o más de la composición de subunidades monoméricas en peso.

#### Subunidad monomérica primera/primaria

La primera subunidad monomérica es la subunidad monomérica presente en la mayor cantidad medida en porcentaje en peso para el copolímero. Esta subunidad comprende una unidad estructural polimerizable, tal como acrilato, metacrilato, acrilamida y/o metacrilamida. La subunidad también comprende un espaciador alifático que comprende una o más unidades estructurales hidroxilo. Finalmente, la primera subunidad monomérica comprende una unidad estructural arilo o arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, la una o más primeras subunidades monoméricas que comprenden un grupo acrilato o metacrilato polimerizado pueden comprender en cambio un grupo acrilamida o metacrilamida polimerizada que está opcionalmente sustituido en el nitrógeno por hidrógeno o un alquilo C1 a C5.

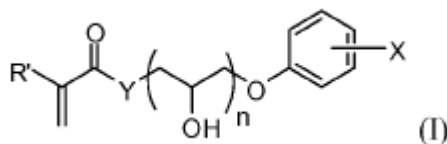
Por ejemplo, los monómeros de metacrilato de ariloxialquilo se pueden representar mediante la fórmula  $\text{Ar-O-R}_1\text{-MA}$  donde Ar es un compuesto de arilo opcionalmente sustituido tal como, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido,  $\text{R}_1$  es un espaciador alifático tal como un grupo alquilo bivalente y "MA" es metacrilato. Alternativamente, los monómeros de acrilato de ariloxialquilo se pueden representar mediante la fórmula  $\text{Ar-O-R}_2\text{-A}$  donde Ar es un compuesto de arilo opcionalmente sustituido tal como, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido,  $\text{R}_2$  es un espaciador alifático tal como un grupo alquilo bivalente y "A" es acrilato. Del mismo modo, los monómeros de acrilamida de ariloxialquilo se pueden representar mediante la fórmula  $\text{Ar-O-R}_3\text{-AA}$  donde Ar es un compuesto de arilo opcionalmente sustituido tal como, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido,  $\text{R}_3$  es un espaciador alifático tal como un grupo alquilo bivalente y "AA" es acrilamida. Además, los monómeros de ariloxialquilo metacrilamida se pueden representar mediante la fórmula  $\text{Ar-O-R}_4\text{-MAA}$  donde Ar es un compuesto de arilo opcionalmente sustituido tal como, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido,  $\text{R}_4$  es un espaciador alifático tal como un grupo alquilo bivalente y "MAA" es metacrilamida. El grupo bivalente  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  puede estar adicionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Los monómeros AA o MAA pueden estar opcionalmente sustituidos en el nitrógeno por hidrógeno o un alquilo C1 a C5. Los ejemplos de alquilo C1 a C5 incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo e isómeros de los mismos.

Tanto los metacrilatos de ariloxialquilo sustituidos con hidroxilo como los acrilatos de ariloxialquilo sustituidos con hidroxilo son compuestos monómeros que contienen éster, como reconocerán los expertos en la técnica. Del mismo modo, los expertos en la técnica reconocerán las ariloxialquilmacrilamidas sustituidas con hidroxilo y las metacrilamidas de ariloxialquilo sustituidas con hidroxilo como compuestos monómeros que contienen amida. En algunas realizaciones,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se pueden seleccionar independientemente de grupos alquilo sustituidos con hidroxilo que tienen 1 a 5 átomos de carbono y en algunas realizaciones 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, el grupo alquilo está sustituido por uno o más grupos hidroxilo. Con respecto a  $\text{R}_1$ , se entenderá que el grupo alquilo sustituido con hidroxilo está unido al O del grupo Ar-O y también está unido al átomo de O del grupo MA. De manera similar, con respecto a  $\text{R}_2$ , se entenderá que el grupo alquilo sustituido con hidroxilo está unido al O del grupo Ar-O y también está unido al átomo de O del grupo A. De manera similar, con respecto a  $\text{R}_3$ , se entenderá que el grupo alquilo sustituido con hidroxilo está unido al O del grupo Ar-O y también está unido al átomo de N del grupo AA. De manera similar, con respecto a  $\text{R}_4$ , se entenderá que el grupo alquilo sustituido con hidroxilo está unido al O del grupo Ar-O y también está unido al átomo de N del grupo MAA. El grupo hidroxilo puede estar sustituido con cualquier carbono del grupo alquilo. Los grupos alquilo sustituidos con hidroxilo que se pueden usar de acuerdo con las realizaciones en este documento incluyen grupos alquilo de cadena lineal, que incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, en los que al menos un C-H está sustituido por OH. Los grupos alquilo también pueden incluir isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal que incluyen, pero no se limitan a, los siguientes, que se proporcionan solo a modo de ejemplo:  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , y similares, en los que al menos un C-H está sustituido por C-OH. En algunas realizaciones, el metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo o el acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo se selecciona donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Las realizaciones específicas de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son a modo de ejemplo no limitativo 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo y similares. Los monómeros AA o MAA están opcionalmente sustituidos en el nitrógeno por hidrógeno o un alquilo C1 a C5.

Los expertos en la técnica reconocerán que los grupos ariloxi incluyen un compuesto de arilo unido al átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo arilo comprende fenilo o naftilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo arilo puede comprender uno o más heteroátomos, tal como a modo de ejemplo no limitante nitrógeno o azufre. La unidad estructural arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Los grupos alquilo pueden ser isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal. La unidad estructural arilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más grupos alcoxi que comprenden un grupo alquilo unido a un oxígeno, comprendiendo el grupo alquilo, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, propilo, butilo y/o pentilo. Los grupos alquilo pueden ser isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal. Adicionalmente, la unidad estructural arilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br y/o I.

Ejemplos de algunos metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí específico, acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí, metacrilamida de ariloxialquilo sustituida con hidroxí y monómeros de acrilamida de ariloxialquilo sustituida con hidroxí útiles para formar los copolímeros, pero no se limitan a, acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo, 2-hidroxi-3-fenoxipropil metacrilato, 2-hidroxi-3-fenoxipropil acrilamida y/o 2-hidroxi-3-fenoxipropil metacrilamida. Se prefiere el acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo en las realizaciones de la invención.

En algunas realizaciones, los presentes copolímeros también pueden incluir un primer monómero que está representado por la fórmula general (I), en la que R' es hidrógeno o metilo, Y es O o -NR", X es H, Cl, Br, -CH<sub>3</sub> u -OCH<sub>3</sub>, n es 1 a 6, R" es hidrógeno o un alquilo C1 a C5.



En otras realizaciones, n es 1 o 2 y X es hidrógeno e Y es O.

Por consiguiente, una realización preferida proporciona una lente intraocular, en la que las primeras subunidades monoméricas comprenden un grupo acrilato polimerizado. En otra realización, el grupo ariloxi comprende un grupo fenoxi. En otra realización más, el grupo ariloxi comprende un grupo fenoxi no sustituido. En otra realización, la unidad estructural de carbono alifático de la primera subunidad monomérica está sustituida con un grupo hidroxilo. En otra realización, la unidad estructural de carbono alifático de la primera subunidad monomérica es una unidad estructural C3. En otra realización, la unidad estructural de carbono alifático de la primera subunidad monomérica está representado por -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-. Finalmente, el grupo lateral de la primera subunidad monomérica, en una realización, comprende -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OPh, en la que OPh es un grupo fenoxi no sustituido.

#### Segunda subunidad monomérica

Los presentes copolímeros también incluyen una o más subunidades monoméricas hidrófobas que se pueden formar a partir de un segundo monómero diferente del primer monómero. Los ejemplos de tales monómeros hidrófobos usados para fabricar las subunidades monoméricas incluyen monómeros de metacrilato de alcoxialquilo y/o de acrilato de alcoxialquilo. Los monómeros de metacrilato de alcoxialquilo se pueden representar mediante la fórmula R<sub>5</sub>-O-R<sub>6</sub>-MA donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son grupos alquilo y "MA" es metacrilato. Los monómeros de acrilato de alcoxialquilo se pueden representar mediante la fórmula R<sub>7</sub>-O-R<sub>8</sub>-A, donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son grupos alquilo y "A" es acrilato. Tanto los metacrilatos de alcoxialquilo como los acrilatos de alcoxialquilo son compuestos monómeros que contienen éster, como reconocerán los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub> se pueden seleccionar independientemente de grupos alquilo que tienen 1 a 5 átomos de carbono y en algunas realizaciones 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono. Con respecto a R<sub>6</sub>, se entenderá que el grupo alquilo está unido al O del grupo R<sub>5</sub>-O y también está unido al átomo de O del grupo MA. De manera similar, con respecto a R<sub>8</sub>, se entenderá que el grupo alquilo está unido al O del grupo R<sub>7</sub>-O y también está unido al átomo O del grupo A. Los grupos alquilo que se pueden usar de acuerdo con las realizaciones en este documento incluyen grupos alquilo de cadena lineal, que incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Los grupos alquilo también pueden incluir isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal que incluyen, pero no se limitan a, los siguientes, que se proporcionan solo a modo de ejemplo: -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-, y similares. En algunas realizaciones, el metacrilato de alcoxialquilo o el acrilato de alcoxialquilo se selecciona donde R<sub>5</sub>, a R<sub>8</sub> tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Ejemplos de algunos monómeros de metacrilato de alcoxialquilo y acrilato de alcoxialquilo específicos útiles para formar los copolímeros de las realizaciones en este documento incluyen, pero no se limitan a, metacrilato de metoxietilo, metacrilato de etoxietilo, metacrilato de propoxietilo, metacrilato de butoximetilo, metacrilato de metoxipropilo, metacrilato de etoxipropilo, metacrilato de propoxipropilo, metacrilato de butoxipropilo, metacrilato de metoxibutilo, metacrilato de etoxibutilo, metacrilato de propoxibutilo, metacrilato de butoxibutilo, acrilato de metoxietilo, acrilato de etoxietilo, acrilato de propoxietilo, acrilato de butoximetilo, acrilato de metoxipropilo, acrilato de etoxipropilo, acrilato de propoxipropilo, acrilato de butoxipropilo, acrilato de metoxibutilo,

acrilato de etoxibutilo, acrilato de propoxibutilo y acrilato de butoxibutilo. En algunas realizaciones preferidas, el copolímero incluye metacrilato de etoxietilo (EOEMA).

5 Por consiguiente, una realización particularmente preferida proporciona una lente intraocular, en la que el grupo alcoxialquilo es un grupo C3 a C12. En una realización, el grupo alcoxialquilo comprende un solo átomo de oxígeno. En una realización específica de la invención, el grupo alcoxialquilo es 2-etoxietilo y el metacrilato de 2-etoxietilo es la segunda subunidad monomérica preferida.

10 En algunas realizaciones, se puede incorporar un monómero hidrófobo que no se menciona anteriormente, pero que se sabe que es un monómero apropiado para IOL plegables. Los ejemplos de un monómero hidrófobo adicional incluyen, pero no se limitan a, metacrilatos de alcoxialcoxialquilo tales como, pero no se limitan a, metacrilato de etoxietoxietilo; acrilatos de alcoxialcoxialquilo, tales como, pero no se limitan a, acrilato de etoxietoxietilo; monómeros de metacrilato de alquilo; y combinaciones de los mismos con ejemplos específicos de monómeros de metacrilato de alquilo que son monómeros de metacrilato de alquilo C<sub>1</sub> a alquilo C<sub>15</sub> tales como, pero no se limitan a, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, metacrilato de butilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de laurilo y combinaciones de los mismos.

#### Tercera subunidad monomérica

20 Está presente una tercera subunidad monomérica que es diferente de la primera y segunda subunidades monoméricas. Los presentes copolímeros también incluyen, por ejemplo, uno o más monómeros de acrilato de alquiléter de polialquilenglicol y/o metacrilato de alquiléter de polialquilenglicol, incluidos los de mayor peso molecular. Los ejemplos de acrilato de alquiléter de polialquilenglicol y/o metacrilato de alquiléter de polialquilenglicol incluyen, por ejemplo, monómeros de metacrilato de monometil éter de polietilenglicol de peso molecular variable.

25 En algunas realizaciones, el tercer monómero puede ser metacrilato de monometil éter de polietilenglicol (200 PEG MW) o metacrilato de monometil éter de polietilenglicol (400 PEG MW). En otra realización, se puede usar el metacrilato de monometil éter de polietilenglicol de otros pesos moleculares. Se pueden usar otras composiciones de metacrilato de monometil éter de polietilenglicol.

30 Por consiguiente, una realización particularmente preferida proporciona una lente intraocular o pieza en bruto de IOL, en la que el grupo lateral de óxido de alquileo es un grupo lateral de poli(óxido de alquileo). En una realización, el grupo lateral de óxido de alquileo tiene un peso molecular de 100 g/mol a 2,000 g/mol. En otra realización, el grupo lateral de óxido de alquileo tiene un peso molecular de 100 g/mol a 1,000 g/mol. En otra realización más, el grupo lateral de óxido de alquileo tiene un peso molecular de 100 g/mol a 500 g/mol. En una realización, el grupo lateral de óxido de alquileo es un grupo lateral de poli(óxido de etileno). En una realización de la invención, la tercera subunidad monomérica consiste en metacrilato de monometil éter de polietilenglicol polimerizado con un peso molecular de polietilenglicol de aproximadamente 150 a 250. En otra realización, la tercera subunidad monomérica consiste en metacrilato de monometil éter de polietilenglicol polimerizado con un peso molecular de polietilenglicol de aproximadamente 350 a 450.

40 Reticulante (cuarto monómero)

La lente intraocular puede comprender un copolímero que además comprende cuartas subunidades monoméricas que son subunidades reticuladas. En particular, se pueden usar agentes de reticulación trifuncionales para formar las subunidades reticuladas. Sin embargo, también se pueden emplear otros agentes de reticulación di o multifuncionales conocidos en la técnica.

Los copolímeros se pueden preparar usando técnicas de polimerización convencionales conocidas para aquellos en el campo de la química de polímeros. Los reticulantes se pueden emplear en la reacción de polimerización. Por ejemplo, cualquier reticulación o monómero difuncional se puede usar en cantidades eficaces para dar la densidad de reticulación deseada. Por ejemplo, en un intervalo de concentración de 0 a aproximadamente 10 por ciento, tal como aproximadamente 0.01 a aproximadamente 4 por ciento, o en algunas realizaciones de 0.5 a 3 por ciento en peso, en base al peso del polímero. Los ejemplos de agentes de reticulación apropiados incluyen componente funcional diolefínico o dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA). En general, los reticulantes ayudan a mejorar la estabilidad dimensional del copolímero resultante.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen uno o más reticulantes con tres o más funcionalidades polimerizables (un agente de reticulación multifuncional). Un ejemplo de un agente de reticulación multifuncional incluye, pero no se limita a, trimetacrilato de trimetilolpropano (TMPTMA). Los agentes de reticulación de acrilato análogos, por ejemplo, triacrilato de trimetilol propano, también se pueden usar en lugar de cualquiera de sus análogos de metacrilato o en combinación con los análogos de metacrilato. Algunas realizaciones incluyen dos o más agentes de reticulación trifuncionales o un agente de reticulación multifuncional y un agente de reticulación difuncional conocido en la técnica, tal como por ejemplo EGDMA. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las composiciones de copolímero incluyen EGDMA y TMPTMA. En algunas de tales realizaciones, la cantidad de EGDMA varía desde aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5 o aproximadamente 0.4 por ciento en peso en base al peso del copolímero seco y la cantidad de TMPTMA varía desde aproximadamente 0.3 a aproximadamente

1.5 por ciento en peso en base al peso del polímero seco. En algunas de tales realizaciones, la cantidad de EGDMA varía desde aproximadamente 0.08 a aproximadamente 0.25 por ciento en peso en base al peso del copolímero seco y la cantidad del TMPTMA varía desde aproximadamente 0.45 a aproximadamente 1.2 por ciento en peso en base al peso del polímero seco. En otras de tales realizaciones más, la cantidad de EGDMA varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.2 por ciento en peso en base al peso del copolímero seco y la cantidad del TMPTMA varía desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.0 por ciento en peso en base al peso del polímero seco.

En una realización, el único reticulante usado es un reticulante trifuncional tal como un agente de reticulación trifuncional de metacrilato.

Los ejemplos de copolímeros específicos útiles en las presentes realizaciones se discuten en los ejemplos en los que todos los pesos se muestran en gramos.

#### Composiciones/cantidades

Los copolímeros descritos en este documento incluyen los primeros monómeros, por ejemplo, el metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo o los monómeros de acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo como componente principal y los monómeros segundo y tercero como componentes secundarios, medidos en peso.

En los presentes copolímeros, la cantidad total del uno o más del primer monómero puede constituir la mayoría del polímero, medido en peso. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad total de las cantidades combinadas de cualquier metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo, acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo, metilacrilamida de ariloxialquilo sustituida con hidroxilo o monómero de acrilamida de ariloxialquilo sustituida con hidroxilo puede ser de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 70 por ciento en peso en base al peso total del polímero.

Alternativamente, el primer monómero puede comprender aproximadamente 60 por ciento a aproximadamente 65 por ciento en peso del polímero. Si bien las presentes reivindicaciones no están limitadas por la teoría, la presencia del unidad estructural ariloxialquilo sustituida con hidroxilo puede proporcionar un copolímero hidrófobo sujeto a menos brillo basado en la funcionalidad hidroxilo, que puede proporcionar un sitio donante/aceptor de enlaces de hidrógeno para aumentar la compatibilidad con el agua.

En los presentes copolímeros, la cantidad total del uno o más del segundo monómero constituirá una minoría del polímero, medido en peso. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad total de las cantidades combinadas del segundo monómero puede ser de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 35 por ciento en peso del peso total del polímero. Alternativamente, el segundo monómero puede comprender desde aproximadamente 27 por ciento a aproximadamente 32 por ciento en peso del polímero. El segundo monómero es un monómero hidrófobo que proporciona una temperatura de transición vítrea baja, tal como por ejemplo EEOMA.

En los presentes copolímeros, la cantidad total del uno o más del tercer monómero constituirá una minoría del polímero. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad total de las cantidades combinadas del tercer monómero puede ser de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 15 por ciento en peso del polímero. Alternativamente, el tercer monómero puede comprender aproximadamente 7 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso del polímero. El tercer monómero tiene un peso molecular más alto y, por lo tanto, puede proporcionar una reducción del brillo mediante el uso de un número menor de moléculas sin aumentar sustancialmente la  $T_g$  del material polimérico final.

En los presentes copolímeros, la cantidad total del uno o más del monómero reticulante constituirá una minoría del polímero. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad total de las cantidades combinadas de monómero de reticulación incorporado varía desde 0.3 por ciento a 1.5 por ciento, y en algunas realizaciones desde 0.45 por ciento a 1.2 por ciento o desde 0.5 a 1.0 por ciento, en base al peso total del copolímero seco de la porción óptica.

Cuando se dice que un polímero o copolímero incluye o contiene un monómero tal como metacrilato de etoxietilo, se entenderá que esto significa que el monómero de metacrilato de etoxietilo ha reaccionado e incorporado al polímero. Un monómero de los compuestos reivindicados también puede estar en forma de un oligómero que se puede polimerizar en los compuestos copoliméricos incorporados.

Una composición polimérica de ejemplo contiene aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de un metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo polimerizado y/o acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo polimerizado, aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 35 por ciento de un metacrilato de alcoialquilo polimerizado y/o acrilato de alcoialquilo polimerizado y aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 15 por ciento de un metacrilato de monometil éter de polietilenglicol polimerizado, estando el resto del copolímero constituido por otros componentes, tales como absorbentes de UV, agentes de iniciación y/o agentes de reticulación. Otra composición de ejemplo contiene aproximadamente 60 por ciento a aproximadamente 65 por ciento de un metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo polimerizado y/o acrilato de ariloxialquilo sustituido

con hidroxí polimerizado, aproximadamente 27 por ciento a aproximadamente 32 por ciento de un metacrilato de alcoxialquilo polimerizado y/o acrilato de alcoxialquilo polimerizado y aproximadamente 7 por ciento a aproximadamente 10 por ciento de un metacrilato de monometil éter de polietilenglicol polimerizado, estando el resto del copolímero constituido nuevamente por otros componentes. Otra composición de ejemplo contiene aproximadamente 65 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de un metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí polimerizado y/o acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí polimerizado, aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 30 por ciento de un metacrilato de alcoxialquilo polimerizado y/o acrilato de alcoxialquilo polimerizado y aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 15 por ciento de un metacrilato de monometil éter de polietilenglicol polimerizado, y estando el resto del copolímero constituido nuevamente por otros componentes. Otra composición de ejemplo contiene aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de acrilato de 2-hidroxí-3-fenoxipropilo polimerizado, aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 35 por ciento de un metacrilato de alcoxialquilo polimerizado y/o acrilato de alcoxialquilo polimerizado y aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 15 por ciento de un metacrilato de monometil éter de polietilenglicol polimerizado, y estando el resto del copolímero constituido nuevamente por otros componentes. En algunas de estas composiciones, el acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí polimerizado y/o el metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí polimerizado puede ser acrilato de 2-hidroxí-3-fenoxipropilo polimerizado. En otras composiciones de este tipo, el metacrilato de alcoxialquilo polimerizado y/o el acrilato de alcoxialquilo polimerizado es metacrilato de 2-etoxietilo polimerizado. En otras composiciones de este tipo, el monómero de metacrilato de monometil éter de polietilenglicol polimerizado tiene un peso molecular desde aproximadamente 200 a aproximadamente 400. Como se puede ver en estas composiciones de ejemplo, la presente lente intraocular puede tener una gama de componentes de material y aún tener las características deseadas

En otra realización, las composiciones del párrafo anterior comprenden metacrilamida de ariloxialquilo sustituida con hidroxí polimerizada y/o acrilamida de ariloxialquilo sustituida con hidroxí polimerizada como primer monómero en lugar del metacrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí polimerizado y/o acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí polimerizado.

En algunas de las realizaciones, las composiciones de copolímero de las presentes realizaciones consisten o consisten esencialmente en un copolímero formado a partir de un acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí, un metacrilato de alcoxialquilo, metacrilato de alquiléter de polialquilenglicol y uno o más agentes de reticulación.

En una realización de la invención, el copolímero se forma a partir de monómeros que consisten en acrilato de 2-hidroxí-3-fenoxipropilo, metacrilato de 2-etoxietilo, metacrilato de monometil éter de polietilenglicol con un peso molecular de polietilenglicol de aproximadamente 150 a 250 y TMPTMA.

En algunas realizaciones, un copolímero comprende, consiste esencialmente o consiste en:

(a) un acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxí incorporado tal como acrilato de 2-hidroxí-3-fenoxipropilo en una cantidad de 50 a 70 por ciento;

(b) un metacrilato de alcoxialquilo incorporado y/o acrilato de alcoxialquilo tal como metacrilato de 2-etoxietilo en una cantidad de 20 a 35 por ciento;

(c) Un metacrilato de monometil éter de polietilenglicol incorporado tal como PEG200M o PEG400M en una cantidad de 5 a 15 por ciento;

(d) Un agente de reticulación de metacrilato o acrilato funcional incorporado tal como TMPTMA en una cantidad que varía de 0.4 a 1 por ciento; y

(e) opcionalmente, uno o más otros ingredientes opcionales tales como agua, uno o más compuestos absorbentes de UV o monómero, un colorante y un antioxidante.

En una realización, la primera y segunda subunidades monoméricas juntas comprenden aproximadamente 75, 80, 85 y/o 90 por ciento o más de la composición de subunidades monoméricas en peso.

Propiedades de la composición

Los copolímeros pueden tener un contenido de agua de menos de o aproximadamente 5 por ciento, o menos de aproximadamente 3 por ciento, en base al peso del copolímero después de que esté completamente equilibrado en agua. En algunas realizaciones, los copolímeros tienen un contenido de agua en equilibrio que varía desde o aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 5 por ciento en base al peso del copolímero después de que esté completamente equilibrado en agua. En otras realizaciones, el contenido de agua varía desde aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 4 por ciento en peso del copolímero después de que esté completamente equilibrado con agua.

Los copolímeros pueden poseer propiedades mecánicas y ópticas superiores sobre otros materiales usados para fabricar IOL. A menudo, debido a que las IOL hidrófobas son incompatibles con el agua, forman brillos causados por gotas de agua en los huecos del material. El solicitante cree que la funcionalidad hidroxilo adyacente a la funcionalidad ariloxi puede proporcionar un sitio donante/aceptor de enlaces de hidrógeno para aumentar la compatibilidad con el agua. La combinación de un monómero tal como un acrilato de ariloxialquilo sustituido con hidroxilo con un monómero hidrófobo tal como un metacrilato de alcoxialquilo con una  $T_g$  baja puede proporcionar materiales con un índice de refracción incrementado sobre la técnica anterior, que también permanecen plegables. Adicionalmente, el adicional de PEG 200 o PEG 400 puede proporcionar aceptores de enlaces de hidrógeno que también pueden proporcionar un efecto de plastificación para que la  $T_g$  permanezca baja. Los componentes de las presentes realizaciones pueden proporcionar una lente hidrófoba con baja  $T_g$ , brillos reducidos y pegajosidad reducida que proporciona una IOL con tiempos de despliegue deseables y confiables, mientras mantiene un alto índice de refracción.

Los copolímeros se pueden diseñar para tener una amplia gama de características físicas. En algunos casos, los presentes copolímeros se pueden diseñar para tener temperaturas de transición vítrea por debajo de o aproximadamente 35 °C., por debajo de o aproximadamente 30 °C., por debajo de o aproximadamente 25 °C., tal como desde o aproximadamente -25 °C. a o aproximadamente 35 °C., 30 °C., o 25 °C., desde aproximadamente -5 °C. a aproximadamente 5 °C., 10 °C., 15 °C., 20 °C., o aproximadamente 25 °C. o desde o aproximadamente 0 °C. a o aproximadamente 15 °C. En realizaciones preferidas, la temperatura de transición vítrea será desde aproximadamente -5 °C. a aproximadamente 5 °C. Las temperaturas de transición vítrea a las que se hace referencia en este documento se pueden medir a la mitad del ancho a una velocidad de cambio de temperatura de 10 °C/minuto, u otros métodos conocidos en la técnica. Como los presentes copolímeros se han diseñado para usarse como lentes intraoculares, por lo general también tienen un alto índice de refracción, que generalmente es superior a aproximadamente 1.40. Algunos de los copolímeros actuales pueden tener un índice de refracción de 1.48 o superior. Algunos de los copolímeros actuales pueden tener un índice de refracción de 1.50 o superior. Debido a que los presentes copolímeros son hidrófobos, también pueden tener contenidos de agua de equilibrio que son aproximadamente 5 por ciento o menos, por ejemplo 4 por ciento, 3 por ciento, 2 por ciento, 1 por ciento o menos. Debido a su bajo contenido de agua, los presentes copolímeros generalmente no se consideran hidrogeles y se pueden considerar hidrófobos. En general, las lentes actuales también tienen propiedades ventajosas en comparación con las lentes anteriores porque tienen un índice de refracción comparable o mayor que las lentes que contienen silicona o metacrilato de p-hidroxietilo y son más flexibles, por ejemplo, plegables, que las lentes hidrófobas que incluyen monómeros aromáticos para aumentar el índice de refracción del polímero resultante.

#### Lente

Una presente realización también proporciona lentes intraoculares hechas al menos parcialmente de los presentes copolímeros. Tales lentes intraoculares incluyen una porción óptica y una o más porciones hápticas. Por lo general, los copolímeros de las realizaciones constituirán parte o la porción óptica completa de la lente intraocular. En algunas realizaciones, la porción óptica de la lente tendrá un núcleo hecho de uno de los presentes copolímeros rodeado de diferentes polímeros o materiales. Las lentes en las que la porción óptica está compuesta de al menos parcialmente uno de los presentes copolímeros también tendrá generalmente una porción háptica. La porción háptica también puede estar hecha de copolímero de las realizaciones o puede estar hecha de un material diferente, por ejemplo otro polímero.

En algunas realizaciones, la presente lente intraocular es una lente de una pieza que tiene una región óptica central suave y plegable y una región periférica externa (región háptica) en la que ambas regiones están hechas del mismo polímero. En otras realizaciones, las regiones óptica y háptica se pueden formar a partir de diferentes tipos de polímeros o materiales, si se desea. Algunas lentes también pueden tener porciones hápticas que están formadas por diferentes materiales, por ejemplo, donde una o más porciones hápticas están hechas del mismo material que la porción óptica y otras porciones hápticas están hechas de materiales distintos de un polímero de las realizaciones. Las lentes multicomponentes se pueden fabricar incrustando un material en el otro, procedimientos de extrusión concurrentes, solidificando el material duro sobre el material blando o formando una red interpenetrante del componente rígido en un núcleo hidrófobo preformado. En los casos en que una o más porciones hápticas están hechas de un material diferente al de la porción óptica de la lente, la porción háptica se puede unir a la porción óptica de cualquier manera conocida en la técnica, tal como perforando un agujero o agujeros en el porción óptica e inserción de la porción háptica.

Los copolímeros de las presentes realizaciones se pueden diseñar de modo que puedan plegarse de manera que la lente intraocular se pueda insertar en el ojo de un individuo a través de una pequeña incisión. La porción háptica de la lente proporciona el soporte requerido para la lente en el ojo después de la inserción y el despliegue de la lente y tiende a ayudar a estabilizar la posición de la lente después de la inserción y el cierre de la incisión. La forma del diseño de la porción háptica no está particularmente limitada y puede ser cualquier configuración deseada, por ejemplo, ya sea un tipo de placa o filamentos espirales de espesor graduado, también conocido como diseño de bucle en C.



Las figuras. 1A, 1B, 2A, 2B, 3A y 3B ilustran ejemplos de lentes intraoculares de acuerdo con las presentes realizaciones. Las figuras son solo para fines ilustrativos y no limitan el alcance de las realizaciones. Por ejemplo, la lente intraocular puede ser cualquier tipo de lente intraocular. En las figuras 1 y 2, 1 es la porción óptica de la lente, 2 es la porción háptica y 3 es un orificio de posicionamiento. La figura 3 proporciona una pieza en bruto universal que proporciona una lente en forma del molde, y requiere solo un corte y/o forma mínima del polímero moldeado para ser una IOL terminada. Un experto en la técnica de lentes intraoculares comprende las funciones de estas porciones de la lente intraocular.

La porción óptica 1 puede tener aproximadamente 6 mm de diámetro antes de la hidratación. El diámetro de 6 mm es bastante estándar en la técnica, y generalmente se elige para cubrir la pupila en su estado completamente dilatado en condiciones naturales. Sin embargo, son posibles otros tamaños y las presentes realizaciones no están limitadas a ningún diámetro o tamaño particular de lente intraocular. Adicionalmente, no es necesario que la porción óptica de la lente sea circular; también puede ser ovalada, cuadrada o de cualquier otra forma que se desee.

La lente intraocular puede incluir además uno o más componentes 2 hápticos no ópticos que se extienden lejos de la superficie periférica más externa de la porción óptica. Los componentes hápticos pueden tener cualquier forma deseada, por ejemplo, filamentos espirales graduados o secciones de placas planas, y se usan para sostener la lente dentro de la cámara posterior del ojo. Se pueden fabricar lentes que tengan cualquier configuración de diseño deseada. Además, aunque en las figuras se muestran dos tipos de diseños hápticos, los hápticos pueden tener configuraciones diferentes a las ilustradas. Si la lente intraocular incluye otros componentes además de las porciones ópticas y hápticas, tales otras porciones pueden estar hechas de un polímero como son las porciones hápticas y ópticas, o si se desea, otro material.

Las lentes intraoculares de las realizaciones se pueden insertar en el ojo de maneras conocidas. Por ejemplo, la lente intraocular se puede plegar antes de la inserción en el ojo con unas pinzas pequeñas y delgadas del tipo usado por lo general por los cirujanos oftálmicos. Una vez que la lente está en la ubicación de destino, se libera para desplegarse. Como es bien sabido en la técnica, por lo general la lente que se va a reemplazar se retira antes de la inserción de la lente intraocular. La lente intraocular de las presentes realizaciones puede estar hecha de un material polimérico blando generalmente inerte fisiológicamente que es capaz de proporcionar un cuerpo de lente claro, transparente y refractivo incluso después de plegar y desplegar. En algunas realizaciones, la lente intraocular plegable de las presentes realizaciones se puede insertar en cualquier ojo mediante inyección, por lo que el material que se ajusta mecánicamente se pliega y se fuerza a través de un tubo pequeño tal como un tubo de diámetro interno de 1 mm a 3 mm. En una realización, el tubo pequeño tiene un diámetro interno de aproximadamente 2.0 o 1.9 o 1.8 o 1.7 o 1.6 o 1.5 mm o menos. En una realización, el diámetro interno es de aproximadamente 1.4 a 2.0 mm. En una realización, el diámetro interno es de aproximadamente 1.8 mm, en otra es de 1.6 mm. En una realización, la lente de IOL terminada es microinyectable (por ejemplo, se puede inyectar a través de un tubo pequeño que tiene un diámetro interno de aproximadamente 1.8 mm o 1.6 mm).

Métodos de fabricación de la composición.

Los copolímeros de las realizaciones en este documento se pueden preparar usando técnicas de polimerización convencionales conocidas para los que están en el campo de la química de polímeros. Los reticulantes, también denominados agentes de reticulación, se pueden emplear en la reacción de polimerización. Por ejemplo, cualquier monómero multifuncional, difuncional reticulante apropiado, o una combinación de estos se puede usar en cantidades eficaces para dar la densidad de reticulación deseada. Por ejemplo, en un intervalo de concentración de 0.4 a aproximadamente 4 por ciento, tal como aproximadamente 0.4 a aproximadamente 3 por ciento, o en algunas realizaciones desde 0.5 a 1.5 por ciento en peso, en base al peso del polímero. Los ejemplos de agentes de reticulación apropiados incluyen compuestos di-olefínicos tales como dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) y dimetacrilato de tetraetilenglicol (TEGDMA) y otros agentes de reticulación tales como trimetacrilato de trimetilolpropano (TMPTMA) que incluyen tres o más funcionalidades polimerizables olefínicas. En general, los reticulantes ayudan a mejorar la estabilidad dimensional del polímero resultante.

Además, si se desea, se puede usar un iniciador en la polimerización. Se puede usar cualquier iniciador comúnmente usado en la técnica, tal como los derivados azoicos, como el 2,2-azobis (2,4-dimetilvaleronitrilo) y el propanenitrilo, 2-metil,2,2'-azobis. El iniciador también puede ser un iniciador UV u otro tipo de imitador como lo reconoce un experto en la técnica. El iniciador se usa en una cantidad eficaz para fines de iniciación, y generalmente está presente desde aproximadamente 0.01 a 1.0 por ciento en peso, en base al peso del polímero.

Los copolímeros de las presentes realizaciones también pueden incluir monómeros adicionales, tales como, pero no se limitan a, monómeros que imparten absorción ultravioleta (UV) al polímero. Los monómeros absorbentes de UV son por lo general compuestos aromáticos con funcionalidad olefínica. Los compuestos absorbentes de UV ventajosos se pueden agregar antes de la polimerización para su incorporación en el polímero resultante, como es bien conocido en la técnica. El absorbente de UV debería ser preferiblemente capaz de polimerizarse en la matriz de la lente para ser estable en condiciones fisiológicas. Se puede usar opcionalmente cualquier monómero copolimerizable con los monómeros descritos, siempre que dicho monómero no afecte material o adversamente las características básicas de la lente intraocular. Los ejemplos de monómeros adicionales útiles que se pueden usar se

describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5,326,506 dirigida a una lente intraocular compuesta. Adicionalmente, triazol sustituido con arilo. Adicionalmente, compuestos de triazol sustituidos con arilo, tales como, por ejemplo, compuestos de tris-arilo triazol descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 6,365,652, se pueden usar en bajas concentraciones para lograr las propiedades deseadas de absorción de UV. Tales monómeros adicionales opcionales, preferiblemente están presentes en una cantidad total de no más del 10 por ciento en peso, generalmente menos del 5 por ciento en peso, en base al peso total del polímero.

Como se describió anteriormente, puede ser útil agregar agentes de reticulación tales como EGDMA, TEGDMA o TMPTA, por ejemplo, para mejorar la estabilidad dimensional del polímero resultante. También puede ser ventajoso agregar compuestos absorbentes de UV con los monómeros de lente antes de la polimerización para su incorporación en el polímero resultante. El absorbente de UV debería ser preferiblemente capaz de polimerizarse en la matriz de la lente para resistir la extracción en condiciones fisiológicas. El monómero que absorbe los rayos UV puede estar presente en una cantidad eficaz para proporcionar las propiedades deseadas de absorción de los rayos UV, generalmente menos del 4 por ciento en peso del polímero, tal como desde 0.01 a aproximadamente 1 por ciento en peso del polímero.

Se incluyen ejemplos de copolímeros específicos útiles en las presentes realizaciones en la tabla 1, que también se discuten en los ejemplos en los que todos los pesos usados en la polimerización se muestran en gramos con el porcentaje de los monómeros en el polímero mostrado entre paréntesis en base al total de todos los monómeros y agentes de reticulación y suponiendo la incorporación de todos los monómeros y los reticulantes en los copolímeros.

#### Formación de lente intraocular.

Las lentes intraoculares de las presentes realizaciones se pueden formar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en un procedimiento de ejemplo, los monómeros que forman el copolímero se polimerizan en una varilla polimérica, se forman piezas en bruto de polímero o discos a partir de la varilla, y luego las piezas en bruto se cortan, por ejemplo, mediante un torno en la lente intraocular. Las varillas se pueden hacer mediante un procedimiento que comienza con la polimerización, en un molde, tal como en un molde tubular o cilíndrico, una mezcla de iniciador y monómeros, para formar un cuerpo de lente suave ópticamente transparente. Como se discutió anteriormente, puede ser deseable incorporar materiales de reticulación y compuestos absorbentes de ultravioleta durante la polimerización o en la matriz de polímero resultante. En algunas realizaciones, las varillas de polímero se cortan y rectifican o se mecanizan de otro modo, en piezas en bruto del diámetro y espesor deseados mediante corte de torno y fresado a máquina a temperaturas por debajo de la  $T_g$  en una lente intraocular.

En general, la varilla de material compuesto está cortada o rectificada en torno a un diámetro de 0.5 a 2.0 mm más grueso que la distancia requerida desde el centro del cuerpo de la lente hasta el borde más alejado de las patas o hápticas. Esta varilla luego se corta en piezas en bruto de espesor uniforme. Las piezas en bruto se rectifican y se traslapan a un diámetro y espesor apropiados para el corte de torno y el fresado a máquina de la manera convencional en la lente intraocular de las presentes realizaciones. Debido a que los presentes copolímeros pueden tener bajas temperaturas de transición vítrea, la varilla o las piezas en bruto pueden requerir enfriamiento por debajo de  $T_g$  antes y/o durante el corte, torneado y/o fresado.

Una descripción general de un procedimiento por etapas para formar las piezas en bruto en lentes intraoculares se expone en el diagrama de flujo a continuación. Un experto en el campo de la fabricación de lentes intraoculares, a partir de una revisión de la presente especificación, puede hacer lentes intraoculares usando los conocimientos generales en la técnica sobre la fabricación de lentes intraoculares y el procedimiento de mecanizado criogénico.

Las lentes intraoculares también se pueden fabricar moldeando el presente copolímero para formar toda o parte de la porción óptica de la lente. Por ejemplo, el presente copolímero se puede polimerizar en un molde mediante una mezcla líquida de monómeros y componentes adicionales, para formar un cuerpo de lente suave ópticamente transparente. Estos métodos de moldeo pueden implicar moldear la óptica en la mitad de la lente, tal como la porción anterior o posterior, o moldear completamente la lente. Cuando solo la mitad de la porción óptica de la lente se forma en el molde, entonces la segunda óptica lateral se puede mecanizar, por ejemplo, como se discutió anteriormente. En cualquiera de estas realizaciones, se puede moldear material adicional para permitir el mecanizado de diversos diseños hápticos. El copolímero puede moldearse opcionalmente en forma de una lente preformada, conocida en la técnica como una pieza en bruto universal.

#### El polímero no incluye componentes

En una realización, la composición de copolímero no comprende un tercer monómero que es un monómero hidrófilo de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 150 g/mol, o menos de aproximadamente 100 g/mol.

Por ejemplo, en una realización, la composición de copolímero no comprende hidroxietilacrilato polimerizado (HEA). En una realización, la composición de copolímero no comprende metacrilato de glicidilo polimerizado (GMA). En una realización, la composición de copolímero no comprende la combinación de HEA y GMA.

## Aplicaciones

Una aplicación es la lente, incluida la lente adaptada para el ojo humano, incluidas las IOL.

Se proporcionan realizaciones adicionales en los siguientes ejemplos de trabajo no limitantes y se contrastan con ejemplos comparativos.

**Ejemplos de trabajo**

La HPPA se refiere a acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo.

EOEMA se refiere al metacrilato de 2-etoxietilo

PEG200M se refiere a metacrilato de monometil éter de polietilenglicol (200 PEG MW) PEG400M se refiere a metacrilato de monometil éter de polietilenglicol (400 PEG MW) TMPTMA se refiere a trimetacrilato de trimetilolpropano

**Ejemplo 1:**

Se mezclaron 24.8 gramos de HPPA con 12.2 gramos de EOEMA, 3.0 gramos de PEG200M y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes y se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas, y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró las propiedades resumidas en la tabla 1.

**Ejemplo 2**

Se mezclaron 26.0 gramos de HPPA con 11.0 gramos de EOEMA, 3.0 gramos de PEG200M y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes, se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró las propiedades resumidas en la tabla 1.

**Ejemplo 3**

Se mezclaron 26.0 gramos de HPPA con 10.0 gramos de EOEMA, 4.0 gramos de PEG200M y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes, se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró las propiedades resumidas en la tabla 1.

**Ejemplo 4:**

Se mezclaron 24.8 gramos de HPPA con 9.2 gramos de EOEMA, 6.0 gramos de PEG200M y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes, se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró las propiedades resumidas en la tabla 1.

**Ejemplo 5:**

Se mezclaron 24.8 gramos de HPPA con 9.2 gramos de EOEMA, 6.0 gramos de PEG400M y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes, se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró las propiedades resumidas en la tabla 1.

Tabla 1: Propiedades de ejemplos de trabajo

| Ejemplo | Índice de refracción a 20 °C | Índice de refracción a 35 °C | Contenido de agua (%) | T <sub>g</sub> (°C) | Tiempo de apertura a 20 °C (s) | Tiempo de apertura a 35 °C (s) | Índice de gravedad |
|---------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| 1       | 1.5200                       | 1.5140                       | 3.6                   | 5                   | 12                             | 5                              | 694                |
| 2       | 1.5190                       | 1.5140                       | 3.6                   | 5                   | 12                             | 5                              | 701                |

(continuación)

| Ejemplo | Índice de refracción a 20 °C | Índice de refracción a 35 °C | Contenido de agua (%) | T <sub>g</sub> (°C) | Tiempo de apertura a 20 °C (s) | Tiempo de apertura a 35 °C (s) | Índice de gravedad |
|---------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| 3       | 1.5180                       | 1.5130                       | 3.8                   | 3                   | 12                             | 5                              | 698                |
| 4       | 1.5180                       | 1.5130                       | 3.8                   | 0                   | 10                             | 3                              | 685                |
| 5       | 1.5080                       | 1.5050                       | 4.8                   | -2                  | 10                             | 3                              | 735                |

Ejemplo 5: mediciones de fuerza de cizallamiento

- 5 Usando un reómetro de precisión con una celda líquida de termostato mantenida a 25 °C, fueron examinados dos materiales de IOL hidrófilos de uso común (copolímero hidrófilo HEMA/EOEMA "IOL 25" (contenido de agua = 25%) copolímero hidrófilo HEMA/MMA y "Benz Flex" (contenido de agua = 26%)). Se aplicaron 1500 Pa de fuerza de cizallamiento durante 60 segundos a una fuerza de retención normal de 5 Newtons. Los resultados se resumen en la figura 4. Los datos muestran que el material IOL 25 puede absorber más del doble de la fuerza de cizallamiento (a través de la deformación elástica) y liberarlo más rápidamente que el material Benz Flex. Un material de IOL hidrófobo de uso común (copolímero basado en EOEMA hidrófobo "HF1.2" (T<sub>g</sub> = 4 °C)) se sometió a condiciones similares y solo puede absorber la mitad de la fuerza y relajarse más lentamente. HF1.2 es inyectable a través de una jeringa de 2.4-2.8 mm y tiene un tiempo de apertura de aproximadamente 25-30 segundos. La capacidad de recuperarse de la deformación se ve afectada por estas propiedades. El copolímero aromático hidrófobo realizado en este documento, tal como el material IOL del ejemplo 1 ("HF2" (T<sub>g</sub> = 5 °C)) se parece más a la IOL 25 y se libera casi tan rápido (ver Figura 4).

Ejemplos comparativos

- 20 HPPA se refiere al acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo.

EOEMA se refiere al metacrilato de 2-etoxietilo

- 25 EOEA se refiere al acrilato de 2-etoxietilo

TMPTMA se refiere al trimetacrilato de trimetilolpropano

HEA se refiere al acrilato de 2-hidroxietilo

- 30 GMA se refiere a metacrilato de glicerol

SI se refiere al índice de intensidad brillante de Trattler.

Ejemplo comparativo 1:

- 35 Se mezclaron 24.8 gramos de HPPA con 12.4 gramos de EOEMA, 2.8 gramos de HEA y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes y se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas, y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró un nivel brillante de SI = 862 en el índice de intensidad de Trattler.

Ejemplo comparativo 2:

- 45 Se mezclaron 30.0 gramos de HPPA con 7.0 gramos de EOEA, 2.0 gramos de HEA, 1.0 gramos de GMA y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes y se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas, y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró un nivel brillante de SI = 826 en el índice de intensidad de Trattler.

- 50 Ejemplo comparativo 3:

Se mezclaron 18.5 gramos de HPPA con 18.5 gramos de EOEMA, 1.0 gramos de HEA, 2.0 gramos de GMA y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes y se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas, y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró un nivel brillante de SI = 850 en el índice de intensidad de Trattler.

Ejemplo comparativo 4:

Se mezclaron 26.0 gramos de HPPA con 14 gramos de EOEMA y 1.1 gramos de TMPTMA. La mezcla se desgasificó mientras se aplicaba una agitación vigorosa. La mezcla se dispensó en moldes y se polimerizó a 70 °C, durante ocho horas, y se curó posteriormente a 95 °C, durante 10 horas. Los moldes se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Los moldes se abrieron y el disco de polímero se retiró e inspeccionó. El polímero mostró un nivel brillante de SI = 801 en el índice de intensidad de Trattler.

#### Mediciones de índice de refracción

El índice de refracción se puede medir por métodos conocidos en la técnica. Los valores mencionados en este documento se midieron por el siguiente método.

Las mediciones se obtuvieron usando un refractómetro Atago Multiwavelength Abbe a temperaturas de prueba de 20 °C ± 2 y 35 °C ± 2. Al prisma del refractómetro se le aplicó una gota de 1-bromonaftaleno y el polímero plano se colocó sobre el mismo y se dejó equilibrar por diez minutos. Se registraron valores de IR para tres o cinco discos adicionales de la misma fórmula para lograr un valor promedio de medición en seco.

Las lecturas en húmedo se llevaron a cabo hidratando los discos a 20 °C ± 2 durante un mínimo de 24 horas. El disco se coloca en el refractómetro y se deja equilibrar a 20 °C ± 2 durante diez minutos. Las mediciones se repiten a 35 °C ± 2.

#### Mediciones de contenido de agua.

Se pesaron un conjunto de cinco discos del mismo lote de material polimérico y se colocaron en un horno a 110 °C ± 10 durante al menos 1.5 horas. Luego se pesaron los discos secos. Los discos se hidrataron a continuación en solución salina durante 48 horas. A continuación, los discos se retiraron de la solución, se secaron y se volvieron a pesar. El cambio en el peso era indicativo del contenido de agua de la IOL.

#### Mediciones de tiempo de apertura

Se dobló una lente en pieza en bruto universal de IOL o una lente terminada con pinzas y se colocó en una solución salina a 20 °C. Luego se liberó la muestra y se registró la cantidad de tiempo que tardó la IOL en volver a su forma original. El procedimiento se repitió a 35 °C.

#### Medición del índice de intensidad

Se colocó una pieza en bruto universal de IOL en solución salina a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego se inspeccionó la IOL completamente sumergida con un aumento de 20x, con un ángulo de 30 a 55 grados (se puede ajustar para una visibilidad máxima de la vacuola). El número, el tamaño y la densidad de los brillos se calcularon mediante inspección visual.

Como entenderá un experto en la técnica, para todos y cada uno de los propósitos, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos descritos en este documento también abarcan cualquiera y todos los posibles subintervalos y combinaciones de subintervalos de los mismos. Cualquier intervalo enumerado puede reconocerse fácilmente como lo suficientemente descriptivo y permite que el mismo intervalo se divida en al menos iguales mitades, tercios, cuartos, quintas, décimas, etc. Como un ejemplo no limitativo, cada intervalo discutido en este documento puede desglosarse fácilmente en un tercio inferior, un tercio medio y un tercio superior, etc. Como también entenderá un experto en la técnica, todos los idiomas tales como "hasta", "al menos", "mayor que", "menor que", "más que" y similares incluyen el número recitado y se refieren a intervalos que se pueden desglosar posteriormente en subintervalos como se discutió anteriormente. De la misma manera, todas las proporciones descritas en este documento también incluyen todas las subproporciones que caen dentro de la proporción más amplia.

Un experto en la técnica también reconocerá fácilmente que cuando los miembros se agrupan de una manera común, tal como en un grupo Markush, las presentes realizaciones abarcan no solo el grupo completo enumerado como un todo, sino cada miembro del grupo individualmente y todos los subgrupos posibles del grupo principal. De acuerdo con lo anterior, para todos los propósitos, las presentes realizaciones abarcan no solo el grupo principal, sino también el grupo principal en ausencia de uno o más de los miembros del grupo. Las presentes realizaciones también prevén la exclusión explícita de uno o más de cualquiera de los miembros del grupo en las realizaciones reivindicadas.

A menos que se especifique lo contrario, "un" o "una" significa "uno o más".

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un copolímero que comprende:

(a) una primera subunidad monomérica que comprende un acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo polimerizado,

(b) una segunda subunidad monomérica que comprende un metacrilato de 2-etoxietilo polimerizado, y

(c) una tercera subunidad monomérica que comprende un metacrilato de monometil éter de polietilenglicol polimerizado con un peso molecular de polietilenglicol de aproximadamente 150 a 250,

en la que la primera subunidad monomérica está presente en una mayor cantidad en peso que la segunda subunidad monomérica, y la primera y segunda subunidades monoméricas juntas comprenden aproximadamente el 75 por ciento o más de la composición de subunidades monoméricas en peso,

en la que la primera subunidad monomérica es de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la composición de copolímero, y la segunda subunidad monomérica es de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% en peso de la composición de copolímero, y la tercera subunidad monomérica es de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15%, en peso de la composición de copolímero.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el copolímero comprende además subunidades monoméricas que son subunidades reticuladas.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que el copolímero comprende además subunidades monoméricas que son subunidades reticuladas de un reticulante de trimetacrilato.

4. La composición de una de las reivindicaciones 1-3, en la que el copolímero tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 35 °C, preferiblemente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C, según el método mencionado en la especificación.

5. La composición de una de las reivindicaciones 1-4, en la que el copolímero tiene un contenido de agua en equilibrio de aproximadamente 5% en peso o menos, según el método mencionado en la especificación.

6. La composición de una de las reivindicaciones 1-5, en la que el valor SI es menor que 800, según el método mencionado en la especificación.

7. Un método de preparación de una composición que comprende al menos un copolímero que comprende subunidades monoméricas que comprende:

preparar una mezcla de comonómeros que comprende:

(a) un primer monómero acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo,

(b) un segundo monómero metacrilato 2-etoxietilo, y

(c) un tercer monómero que comprende metacrilato de monometil éter de polietilenglicol con un peso molecular de polietilenglicol de aproximadamente 150 a 250,

en la que el primer monómero está presente en una mayor cantidad en peso que el segundo monómero, y el primer y el segundo monómeros juntos comprenden al menos aproximadamente el 75 por ciento o más de los monómeros en peso,

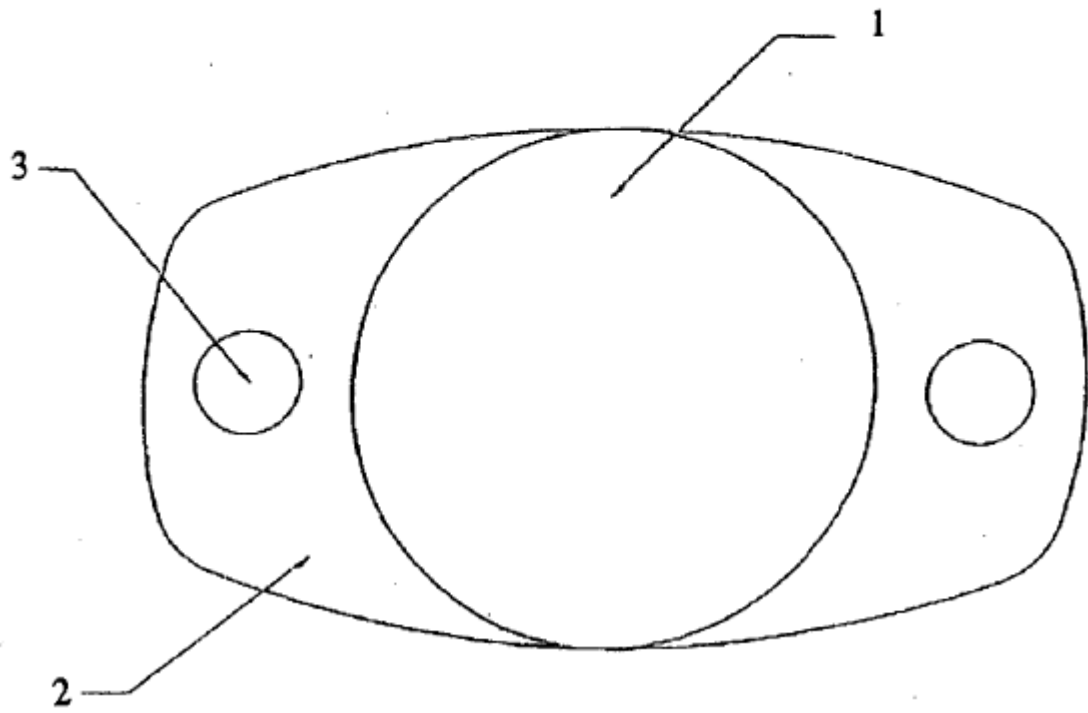
en la que el primer monómero tiene aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la mezcla de comonómero, y el segundo monómero tiene aproximadamente 20% a aproximadamente 35% en peso de la mezcla de comonómero, y el tercer monómero tiene aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, en peso de la mezcla de comonómeros; y

polimerizar la mezcla de comonómeros.

8. Una lente intraocular que consiste en la composición de una de las reivindicaciones 1-6.

9. Lente intraocular según la reivindicación 8, en la que la lente tiene un espesor central de hasta 1 mm y se despliega en menos de o aproximadamente 1 minuto cuando se coloca en una solución salina a una temperatura de 36 °C, y preferiblemente se despliega en 5 a 10 segundos.

Figura 1A

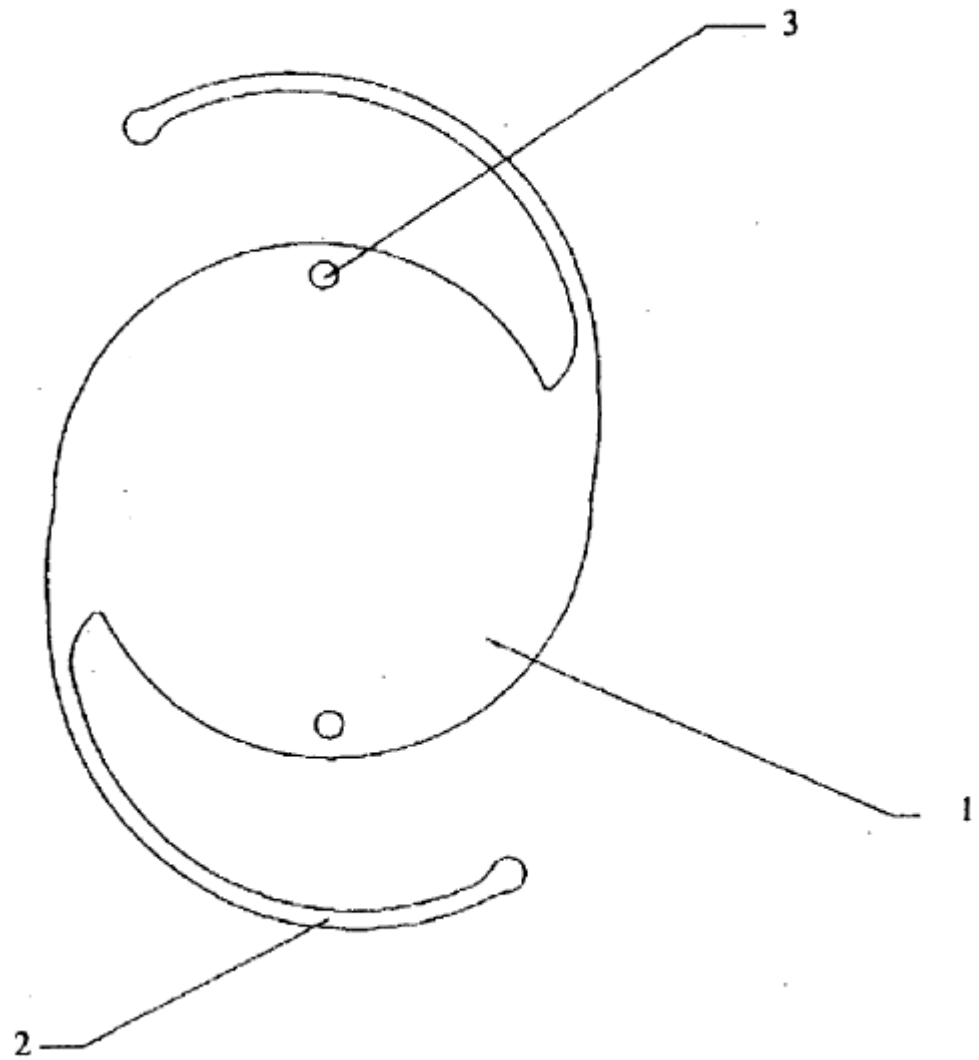


**Figura 1B**

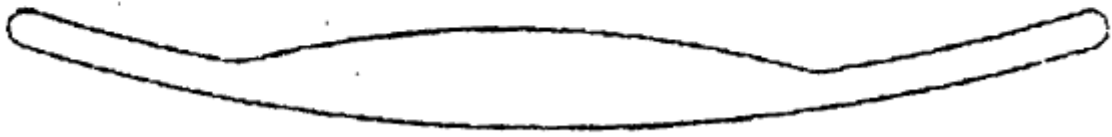




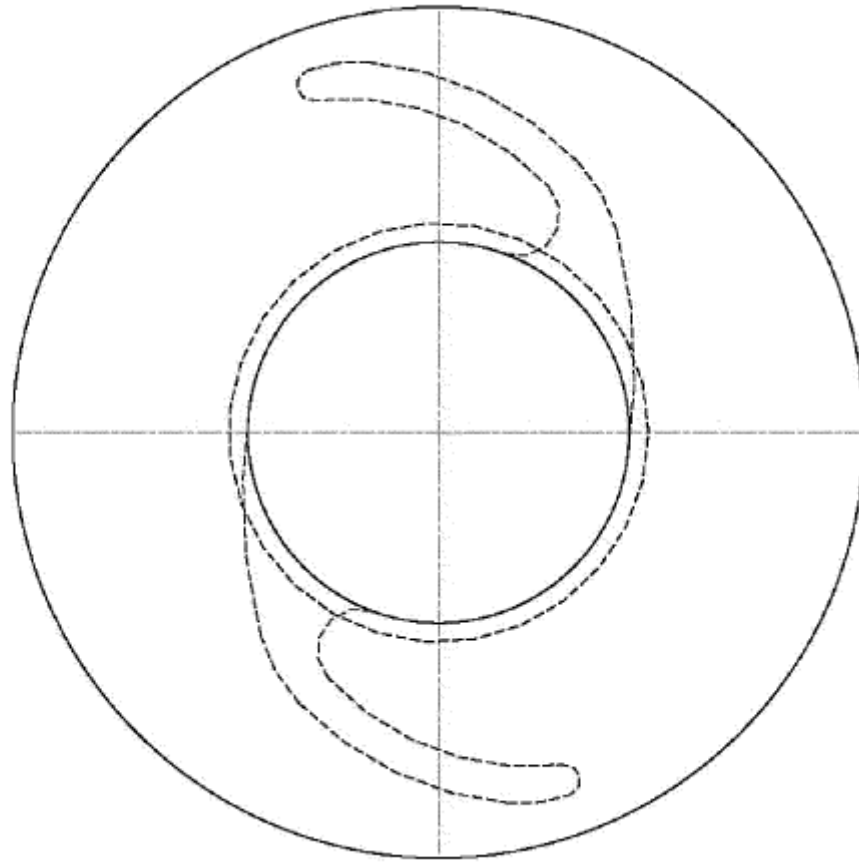
Figura 2A



**Figura 2B**



**Figura 3A**



**Figura 3B**



Figura 4

