



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 346 812**

(51) Int. Cl.:

C08F 2/46 (2006.01)

C08F 8/00 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

G02C 7/04 (2006.01)

C08F 220/00 (2006.01)

C08G 77/442 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07812745 .3**

(96) Fecha de presentación : **10.07.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2038310**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.03.2009**

(54) Título: **Copolímeros actínicamente entrelazables para la fabricación de lentes de contacto.**

(30) Prioridad: **12.07.2006 US 830288 P**

(73) Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2010

(72) Inventor/es: **Chang, Frank y**
Medina, Arturo Norberto

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2010

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Copolímeros actínicamente entrelazables para la fabricación de lentes de contacto.

5 La presente invención se relaciona con nuevos polímeros actínicamente entrelazables, con un proceso para la preparación de los mismos y con el uso de los mismos para la fabricación de lentes de contacto.

Antecedentes de la invención

10 WO 01/71392 revela macromonómeros polimerizables que se obtienen por medio de copolimerización de N,N-dimetil acrilamida (DMA) y un entrelazador que contiene dos o más dobles enlaces etilénicamente insaturados en presencia de un agente de transferencia de cadena y nivelación del copolímero resultante con un compuesto que proporciona un doble enlace C-C. Los macrocomonómeros así obtenidos pueden ser reticulados en un molde adecuado a fin de producir molduras de hidrogel, por ejemplo lentes de contacto. De acuerdo con el proceso anteriormente
15 descrito se pueden obtener polímeros valiosos con aplicabilidad en el campo de dispositivos médicos. Sin embargo, la síntesis como se describió anteriormente algunas veces sufre de algunos inconvenientes que afectan la calidad de los productos resultantes. En particular, la primera etapa de copolimerización es compleja y procede en una forma difícil de controlar. Debido a la falta de control cinético, la reproducibilidad de los productos resultantes es algunas veces pobre. Por ejemplo, el contenido de agua de la moldura final puede variar, o la cantidad de extraíbles indeseables dentro
20 de la moldura, por ejemplo, productos de reacción que están presentes pero no incorporados en la matriz polimérica de la moldura y que por lo tanto pueden filtrarse con el tiempo, es algunas veces alta.

En vista de esto, existe una demanda para mejorar el concepto básico como el esbozado en WO 01/71392 y para suministrar nuevos polímeros con nuevas propiedades mejoradas en una forma más reproducible.

Resumen de la invención

La presente invención, en un aspecto, proporciona un polímero actínicamente entrecruzable de acuerdo con la reivindicación 1.

30 La invención, en otro aspecto, proporciona un proceso para la fabricación de un polímero actínicamente entrecruzable de acuerdo con la reivindicación 14.

La invención, en aún otro aspecto, proporciona una lente de contacto blando de acuerdo con la reivindicación 13.

35 Estos y otros aspectos de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de las modalidades actualmente preferidas.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

40 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entiende alguien ordinariamente capacitado en el estado del arte al cual pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura utilizada aquí y los procedimientos de laboratorio son bien conocidos y empleados comúnmente en el arte. Se utilizan métodos convencionales para estos procedimientos, tal como aquellos suministrados en el arte y diferentes referencias generales. Cuando se suministra un término en singular, los inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura utilizada aquí y los procedimientos de laboratorio descritos más adelante son aquellos conocidos y comúnmente empleados en el arte.

50 “Lente de contacto” se refiere a una estructura que puede ser colocada en o dentro del ojo de un usuario. Una lente de contacto puede corregir, mejorar, o alterar la visión de un usuario, pero eso no debería ser así. Una lente de contacto puede ser de cualquier material apropiado conocido en el arte o desarrollado posteriormente, y puede ser una lente blanda, una lente dura, o una lente híbrida. Una “lente de contacto de hidrogel de silicona” se refiere a una lente de contacto que contiene un material de hidrogel de silicona.

55 Un “hidrogel” o “material de hidrogel” se refiere a un material polimérico que puede absorber al menos 10 por ciento en peso de agua cuando está completamente hidratado.

Un “hidrogel de silicona” o “material de hidrogel de silicona” se refiere a un material polimérico que contiene silicona que puede absorber al menos 10 por ciento en peso de agua cuando está completamente hidratado.

60 “Hidrofílico”, como se lo utiliza aquí, describe un material o porción del mismo que se asociará más fácilmente con agua que con lípidos.

65 Un “monómero” significa un compuesto de bajo peso molecular que puede ser polimerizado a través de una reacción por radicales libres. Bajo peso molecular significa típicamente pesos moleculares promedio menores a 700 Dalton. Un monómero tiene un grupo etilénicamente insaturado y puede ser polimerizado actínica o térmicamente.

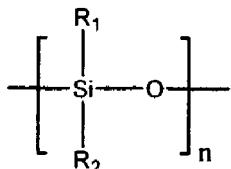
ES 2 346 812 T3

Un "macrómero" se refiere a un medio y un compuesto de alto peso molecular que puede ser polimerizado y/o entrecruzado a través de una reacción por radicales libres. Un peso molecular medio y alto significa típicamente pesos moleculares promedio superiores a 700 Dalton. Un macrómero tiene uno o más grupos etilénicamente insaturados y puede ser polimerizado actínicamente o térmicamente.

5

Un "polisiloxano" se refiere a una fracción de

10



15

en la cual R_1 y R_2 son independientemente un alquilo C_1-C_{10} monovalente, éter C_1-C_{10} , fluoroalquilo C_1-C_{10} , fluoroéster C_1-C_{10} , o radical arilo C_6-C_{18} , que puede incluir un grupo hidroxi, un grupo amina primaria, secundaria o terciaria, un grupo carboxi, o un ácido carboxílico; n es un entero de 4 o superior.

20

Un "entrelazador que contiene polisiloxano" se refiere a un compuesto que contiene una fracción de polisiloxano y al menos dos grupos etilénicamente insaturados.

25

El término "grupo olefínicamente insaturado" o "grupo etilénicamente insaturado" es empleado aquí en un sentido amplio y tiene por objeto abarcar a cualquiera de los grupos que contienen un grupo $>\text{C}=\text{C}<$. Los ejemplos de grupos etilénicamente insaturados incluyen sin limitación acriloilo, metacriloilo, alilo, vinilo, estirenilo, u otros grupos que contienen $\text{C}=\text{C}$.

30

Como se lo utiliza aquí, "actínicamente" en referencia al curado, entrelazamiento o polimerización de una composición polimerizable, un prepolímero o un material significa que el curado (por ejemplo, entrecruzado y/o polimerizado) se lleva a cabo por medio de radiación actínica, tal como, por ejemplo, radiación UV, radiación ionizada (por ejemplo, rayos gama o radiación de rayos X), radiación de microondas, y similares. Los métodos de curado térmico o de curado actínico son bien conocidos por una persona capacitada en el arte.

35

El término "fluido" como se lo utiliza aquí indica que un material es capaz de fluir como un líquido.

Un "monómero hidrofílico" se refiere a un monómero que puede ser polimerizado para formar un polímero que puede absorber al menos 10 por ciento en peso de agua cuando está completamente hidratado.

40

Un "prepolímero" se refiere a un polímero de partida que contiene tres o más grupos etilénicamente insaturados y pueden ser curados (por ejemplo, reticulados) actínicamente para obtener un polímero entrecruzado que tiene un peso molecular mucho mayor que el polímero de partida.

45

Un "prepolímero que contiene silicona" se refiere a un prepolímero que contiene silicona y grupos etilénicamente insaturados.

El "peso molecular" de un material polimérico (incluidos materiales monoméricos o macroméricos), como se lo utiliza aquí, se refiere al peso molecular promedio a menos que específicamente se diga otra cosa o a menos que las condiciones de análisis indiquen otra cosa.

50

"Polímero" significa un material formado por medio de la polimerización de uno o más monómeros.

55

Como se lo utiliza aquí, el término "etilénicamente funcionalizado" en referencia a un copolímero tiene por objeto describir que uno o más grupos etilénicamente insaturados han sido convenientemente unidos a un copolímero a través de los grupos funcionales terminales o colgantes del copolímero de acuerdo a un proceso de acoplamiento.

Como se lo utiliza aquí, el término "múltiple" se refiere a tres o más.

60

Un "fotoiniciador" se refiere a un compuesto químico que inicia la reacción de entrelazamiento/polimerización de radicales por medio del uso de luz. Los fotoiniciadores adecuados incluyen, sin limitación, benzoin metil éter, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclohexil fenil cetona, tipos de Darocure®, y tipos de Irgacure®, preferiblemente Darocure® 1173, e Irgacure® 2959.

65

Un "iniciador térmico" se refiere a un compuesto químico que inicia la reacción de entrelazamiento/polimerización de radicales por medio del uso de energía térmica. Los ejemplos de iniciadores térmicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2,2'-azobis (2,4-dimetilpentanenitrilo), 2,2'-azobis (2-metilpropanonitrilo), 2,2'-azobis (2-metilbutanonitrilo), peróxidos tales como peróxido de benzoilo, y similares. Preferiblemente, el iniciador térmico es 2,2'-azobis (isobutironitrilo) (AIBN).

ES 2 346 812 T3

Una “limitación espacial de radiación actínica” se refiere a un acto o proceso en el cual la radiación de energía en la forma de rayos es dirigida, por ejemplo, por medio de un protector o pantalla o combinaciones los mismos, para incidir, en una forma espacialmente restringida, sobre un área que tiene un límite periférico bien definido. Por ejemplo, se puede lograr una limitación espacial de la radiación UV por medio del uso de un protector o pantalla que tiene una

- 5 región abierta o transparente (región no protectora) rodeada por una región impermeable al UV (región protegida), como se ilustra esquemáticamente en las Figs. 1-9 de la patente estadounidense No. 6.627.124. La región no protegida tiene un límite periférico bien definido con la región no protegida. La energía utilizada para la entrelazamiento es energía radiante, especialmente radiación UV, radiación gamma, radiación electrónica, o radiación térmica, estando preferiblemente la energía radiante en la forma de un haz sustancialmente paralelo con el propósito, por un lado, de lograr una buena restricción y, por el otro, un uso eficiente de la energía.

10 “Tinción para hacer visible” en relación con una lente significa la tinción (o coloración) de una lente para permitirle al usuario ubicar fácilmente una lente en una solución clara dentro de un contenedor para almacenamiento, desinfección o limpieza de una lente. Se sabe en el estado del arte que se puede utilizar un colorante y/o un pigmento 15 para hacer visible por tinción una lente.

15 “Modificación de la superficie” o “tratamiento de la superficie”, como se los utiliza aquí, significan que un artículo ha sido tratado en un proceso para tratamiento de una superficie (o un proceso para modificación de una superficie) antes o después de la formación del artículo, en el cual (1) se aplica un recubrimiento a la superficie del artículo, (2) 20 especies químicas son adsorbidas sobre la superficie del artículo, (3) se altera la naturaleza química (por ejemplo, carga electrostática) de grupos químicos sobre la superficie del artículo, o (4) se modifican de otra forma las propiedades de la superficie del artículo. Los ejemplos de procesos para tratamiento de la superficie incluyen, pero no se limitan a, tratamiento de la superficie por medio de energía (por ejemplo, un plasma, una carga eléctrica estática, irradiación, u otra fuente de energía), tratamientos químicos, el injerto de monómeros hidrofílicos o macrómeros sobre la superficie 25 de un artículo, un proceso de recubrimiento de transferencia de molde divulgado en la patente estadounidense No. 6.719.929, la incorporación de agentes de humectación en la formulación de una lente para elaboración de lentes de contacto propuesto en las patentes estadounidenses Nos. 6.367.929 y 6.822.016, recubrimiento reforzado por transferencia de molde divulgado en la solicitud de patente estadounidense No. 60/811.949, y recubrimiento LbL. Una clase preferida de procesos para tratamiento de una superficie son procesos de plasma, en los cuales, se aplica un gas 30 ionizado a la superficie de un artículo. Los gases de plasma y las condiciones de procesamiento están descritos más completamente en las patentes estadounidenses Nos. 4.312.575 y 4.632.844. El gas de plasma es preferiblemente una mezcla de alcanos inferiores y nitrógeno, oxígeno o un gas inerte.

35 “Recubrimiento LbL”, como se lo utiliza aquí, se refiere a un recubrimiento que no está covalentemente unido a una lente de contacto o a la mitad de un molde y se obtiene a través de una deposición capa por capa (layer-by-layer, LbL) de materiales poliiónicos (o cargados) y/o no cargados sobre la lente o la mitad de un molde. Un recubrimiento LbL puede estar compuesto de una o más capas.

40 Como se lo utiliza aquí, un “material poliiónico” se refiere a un material polimérico que tiene una pluralidad de grupos cargados o grupos ionizables, tales como polielectrolitos, polímeros conductores dopados de tipo p y n. Los materiales poliiónicos incluyen tanto materiales policationicos (que tienen cargas positivas) como polianiónicos (que tienen cargas negativas).

45 La formación de un recubrimiento LbL sobre una lente de contacto o la mitad de un molde se puede lograr en una cantidad de formas, por ejemplo, como se describe en las patentes estadounidenses seriales Nos. 6.451.871, 6.719.929, 6.793.973, 6.811.805, 6.896.926.

50 Un “agente antimicrobiano”, como se lo utiliza aquí, se refiere a un compuesto químico que es capaz de disminuir o eliminar o inhibir el crecimiento de microorganismos tal como se conoce ese término en el arte.

“Metales antimicrobianos” son metales cuyos iones tienen un efecto antimicrobiano y que son biocompatibles. Los metales antimicrobianos preferidos incluyen Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi y Zn, siendo Ag la más preferida.

55 “Nanopartículas que contienen metal antimicrobiano” se refiere a partículas que tienen un tamaño de menos de 1 micrómetro y que contienen al menos un metal antimicrobiano presente en uno o más de sus estados de oxidación.

60 “Nanopartículas de metal antimicrobiano” se refiere a partículas que están elaboradas esencialmente de un metal antimicrobiano y tienen un tamaño de menos de 1 micrómetro. El metal antimicrobiano en las nanopartículas de metal antimicrobiano puede estar presente en uno o más de sus estados de oxidación. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen plata pueden contenerla en uno o más de sus estados de oxidación, tales como Ag^0 , Ag^{1+} , y Ag^{2+} .

65 La “capacidad de transmisión de oxígeno” de una lente, como se utiliza aquí, es la velocidad a la cual pasará el oxígeno a través de un lente oftalmológico específico. La capacidad de transmisión del oxígeno, Dk/t , se expresa convencionalmente en unidades de barrers/mm, donde t es el espesor promedio del material [en unidades de mm] sobre el área que está siendo medida y “barrer/mm” se define como:

$$[(\text{cm}^3 \text{ de oxígeno})/(\text{cm}^2) (\text{seg}) (\text{mm de Hg})] \times 10^{-9}$$

ES 2 346 812 T3

5 La “permeabilidad intrínseca al oxígeno”, Dk, del material de una lente no depende del espesor de la lente. La permeabilidad intrínseca al oxígeno es la velocidad a la cual pasará el oxígeno a través de un material. La permeabilidad al oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de barrers, en donde “barrer” se define como:

$$[(\text{cm}^3 \text{ de oxígeno}) (\text{mm}) / (\text{cm}^2) (\text{seg}) (\text{mm de Hg})] \times 10^{-10}$$

10 Estas son las unidades comúnmente utilizadas en el arte. De este modo, con el propósito de ser consistentes con el uso en el arte, la unidad “barrer” tendrá el significado dado anteriormente. Por ejemplo, una lente que tiene una Dk de 90 barrers (“barrers de permeabilidad al oxígeno”) y un espesor de 90 micrones (0,090 mm) tendría un Dk de 100 barrers/mm (barrers/mm de capacidad de transmisión de oxígeno). De acuerdo con la invención, una alta permeabilidad al oxígeno en referencia con un material o una lente de contacto caracterizada por una permeabilidad aparente al oxígeno de al menos 40 barrers o superior medida con una muestra (película o lente) de 100 micrones de espesor de acuerdo con un método coulométrico descrito en los Ejemplos.

15 La “permeabilidad iónica” a través de un lente se correlaciona tanto con el Coeficiente de Difusión Ionoflux y el Coeficiente de Permeabilidad Iónica Ionoton.

20 El Coeficiente de Difusión Ionoflux, D, se determina por medio de la aplicación de la ley de Fick de la siguiente manera:

$$D = -n' / (A \times dc/dx)$$

25 donde

n' = velocidad de transporte de iones [mol/min]

30 A = área del lente expuesto [mm²]

D = Coeficiente de Difusión Ionoflux [mm²/min]

35 dc = diferencia de concentración [mol/L]

dx = espesor del lente [mm].

El Coeficiente de Permeabilidad Iónica Ionoton, P, se determina luego de acuerdo a la siguiente ecuación.

$$40 \quad \ln(1 - 2C(t)/C(0)) = -2APt/Vd$$

donde

45 C(t) = concentración de iones sodio en el instante t en la célula receptora

C(0) = concentración inicial de iones sodio en la célula donante

50 A = área de la membrana, es decir, área del lente expuesta a las células

V = volumen del compartimiento celular (3,0 ml)

d = espesor promedio de la lente en el área expuesta

55 P = coeficiente de permeabilidad.

Se prefiere un Coeficiente de Difusión Ionoflux, D, superior a $1,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$, mientras que superior a $2,6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$ es más preferido y superior a $6,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$ es lo más preferido.

60 Se sabe que se requiere del movimiento del lente sobre el ojo para garantizar un buen intercambio de lágrimas, y finalmente, para garantizar buena salud de la córnea. La permeabilidad a los iones es uno de los vaticinadores del movimiento sobre el ojo, ya que se cree que la permeabilidad de los iones es directamente proporcional a la permeabilidad del agua.

65 “Extraíbles no volátiles” se refiere a materiales que pueden ser extraídos de un material de hidrogel con isopropanol o metanol, preferiblemente con metanol. La cantidad de extraíbles no volátiles en un material de hidrogel se determina de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

Una "cantidad reducida de extraíbles no volátiles" en referencia con un material de hidrogel de silicona significa que la cantidad de extraíbles no volátiles en un material de hidrogel obtenido a partir de entrelazamiento de un prepolímero es menor que aquella de un material de control de hidrogel obtenido a partir de la entrelazamiento de un material de control de hidrogel. De acuerdo con la invención, el prepolímero del ensayo se diferencia del prepolímero de control principalmente en que una primera composición polimerizable para elaborar el prepolímero del ensayo contiene,

5 además de un primer monómero hidrofílico (alquilacrilamida), un segundo monómero hidrofílico como agente de control de la reacción, mientras que una segunda composición polimerizable para elaborar el prepolímero de control es sustancialmente similar a la primera composición pero sin el segundo monómero hidrofílico.

10 En general, la invención está dirigida a una clase de prepolímeros actínicamente entrelazables que contienen silicona, que pueden ser utilizados para preparar lentes de contacto de hidrogel de silicona, en particular de acuerdo con Lightstream Technology™ (CIBA Vision). Esta clase de prepolímeros se preparan por medio de un proceso en dos etapas: (1) copolimerización, a través de un mecanismo de polimerización por radicales libres, una composición en presencia de un agente de transferencia de cadena con un grupo funcional para obtener un copolímero con los 15 grupos funcionales; y (2) unir en forma covalente grupos etilénicamente insaturados con los grupos funcionales del copolímero obtenido en la etapa 1. Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que la reacción de polimerización de un monómero hidrofílico tal como alquilacrilamida en presencia de un entrelazador que contiene polisiloxano y un agente de transferencia de cadena corre mucho más suavemente y en forma más controlable si un segundo monómero hidrofílico está presente como moderador para controlar la reacción de polimerización, como se muestra por el hecho 20 de que existe menos cantidad de extraíbles no volátiles en lentes de contacto elaborados por medio de entrelazamiento del prepolímero resultante.

Aunque los inventores no desean estar atados a ninguna teoría particular, se cree que el grado de incorporación 25 del agente de transferencia de cadena en el copolímero en la etapa 1 del proceso para elaboración de un polímero puede tener efectos significativos sobre los extraíbles no volátiles en un lente de hidrogel obtenido por medio de entrelazamiento del prepolímero. Esto es parcialmente debido al hecho de que los grupos etilénicamente insaturados deben ser introducidos al copolímero a través de sus grupos funcionales que a su vez se derivan de la incorporación del agente de transferencia de cadena con el grupo funcional. También se cree que el grado de incorporación del agente 30 de transferencia de cadena puede depender de la velocidad de la reacción de propagación por radicales libres para la reacción en cadena por radicales libres en la polimerización de la composición. Un agente de transferencia de cadena (que contiene un grupo -SH) involucrado principalmente únicamente en la propagación por radicales libres. Donde la reacción en cadena por radicales libres es muy rápida (es decir, entre monómeros y reticuladores que contienen polisiloxano), se torna tan predominante sobre la propagación por radicales libres que únicamente se puede incorporar una cantidad insuficiente de agente de transferencia de cadena en el copolímero. Teniendo un segundo monómero 35 hidrofílico que tenga una reacción en cadena por radicales libres más lenta que aquella de la alquilacrilamida, se puede incrementar el grado de propagación por radicales libres para incrementar el grado de incorporación del agente de transferencia de cadena.

La presente invención, en un aspecto, proporciona un prepolímero actínicamente entrecruzable que se obtiene por 40 medio de: (a) copolimerización de una mezcla polimerizable para obtener un producto de copolimerización con los primeros grupos funcionales, en donde la mezcla polimerizable incluye un primer monómero hidrofílico, al menos un entrelazador que contiene polisiloxano, un agente de transferencia de cadena que tiene un primer grupo funcional, un segundo monómero hidrofílico seleccionado del grupo que consiste de 2-hidroxietil acrilato (HEA), glicidil metacrilato (GMA), N-vinilpirrolidona (NVP), ácido acrílico (AA), y un alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol (met)acrilato 45 que tiene un peso molecular promedio de 200 a 1500; y (b) la reacción de un compuesto orgánico con el producto de copolimerización para formar el prepolímero entrecruzable que tiene grupos etilénicamente insaturados, en donde el compuesto orgánico incluye un grupo etilénicamente insaturado y un segundo grupo funcional, en donde el segundo grupo funcional del compuesto orgánico reacciona con uno de los primeros grupos funcionales del producto de copolimerización, en donde el segundo monómero hidrofílico está presente en una cantidad suficiente para producir el 50 prepolímero resultante que, después de la purificación, puede ser actínica o térmicamente entrecruzado para formar un material de hidrogel de silicona. Preferiblemente, el material de hidrogel de silicona se caracteriza por tener una cantidad reducida de extraíbles no volátiles del 10% o menos, preferiblemente del 8% o menos, más preferiblemente del 5% o menos, de extraíbles no volátiles.

55 Preferiblemente, el primer monómero hidrofílico es una alquilacrilamida. De acuerdo con la invención, una alquilacrilamida se refiere a una (alquil C₁-C₄)acrilamida o una N,N-di-(alquil C₁-C₄)acrilamida, preferiblemente N,N-dimetilacrilamida o isopropilacrilamida.

Un monómero hidrofílico adecuado de alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol (met)acrilato es, por ejemplo un alcoxi C₁-60 C₄ polietilén glicol acrilato o un alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol metacrilato que tienen cada uno un peso molecular promedio de 200 a 1500, preferiblemente de 300 a 1000, más preferiblemente de 300 a 750 y en particular de 350 a 650. Un monómero hidrofílico de polietilén glicol especialmente preferido es un alcoxi C₁-C₂ polietilén glicol acrilato y en particular un metoxi polietilén glicol acrilato que tiene un peso molecular entre los rangos dados anteriormente.

65 El segundo monómero hidrofílico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de HEA, GMA, NVP, AA y un alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol (met)acrilato que tiene un peso molecular promedio de 200 a 1500, más preferiblemente del grupo que consiste de HEA, GMA, AA y un alcoxi C₁-C₂ polietilén glicol acrilato que tiene un peso molecular promedio de 200 a 1500, incluso más preferiblemente del grupo que consiste de HEA, AA y un

metoxi polietilén glicol acrilato que tiene un peso molecular promedio de 300 a 1000. De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, se utiliza una mezcla de DMA y HEA como monómeros hidrofílicos. De acuerdo con una modalidad preferida adicional de la invención, se utiliza una mezcla de DMA, HEA y AA como monómeros hidrofílicos. De acuerdo con aún otra modalidad preferida de la invención, se utiliza una mezcla de DMA y GMA como monómeros hidrofílicos. Aún una modalidad preferida adicional está dirigida a una mezcla de DMA y un alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol (met)acrilato, en donde los significados y preferencias dados anteriormente aplica, como monómeros hidrofílicos.

En general, DMA está presente como el primero de los monómeros hidrofílicos en una cantidad de 40 a 90%, 10 preferiblemente de 50 a 85%, más preferiblemente de 55 a 80%, incluso más preferiblemente de 70 a 80% y en particular de 70 a 75%, cada uno en peso con relación al peso de total de los monómeros hidrofílicos.

HEA, GMA, NVP y el alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol (met)acrilato, si están presentes como el segundo monómero hidrofílico, están cada uno presentes independientemente en una cantidad de, por ejemplo, 10 a 60%, preferiblemente 15 de 15 a 50%, más preferiblemente de 20 a 45%, incluso más preferiblemente de 20 a 30% y en particular de 25 a 30%, cada uno en peso con relación al peso total de los monómeros hidrofílicos.

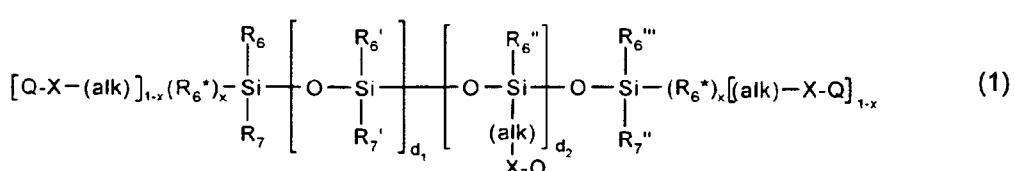
AA, si está presente como el segundo monómero hidrofílico, está presente en una cantidad de, por ejemplo, 0,5 a 10%, preferiblemente de 1 a 5%, y en particular de 1 a 3%, cada uno en peso con relación al peso total de los 20 monómeros hidrofílicos.

Una modalidad preferida se relaciona con una mezcla de monómeros hidrofílicos que consiste de 50 a 80% de DMA y de 20 a 50% de HEA cada uno en peso con relación al peso total de los monómeros hidrofílicos. Una modalidad adicional preferida se relaciona con una mezcla de monómeros hidrofílicos que consiste de 50 a 80% de DMA, de 20 a 45% de HEA y de 1 a 5% de AA, cada uno en peso con relación al peso total de los monómeros hidrofílicos. Aún una modalidad preferida adicional se relaciona con una mezcla de monómeros hidrofílicos que consiste de 50 a 80% de DMA y de 20 a 50% de GMA, cada uno en peso con relación al peso total de los monómeros hidrofílicos. Aún una modalidad preferida adicional se relaciona con una mezcla de monómeros hidrofílicos que consiste de 50 a 80% de DMA y de 20 a 50% de alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol (met)acrilato, en donde el significado y las preferencias dadas anteriormente aplican, cada una en peso con relación al peso total de los monómeros hidrofílicos.

La escogencia del entrelazador empleado en la etapa (a) puede variar dentro de amplios límites y es fuertemente dependiente del uso pretendido.

Un grupo de reticuladores adecuados incluye polisiloxanos. Un entrelazador adecuado de polisiloxano puede incluir dos o más, preferiblemente de 2 a 8, más preferiblemente de 2 a 4, incluso más preferiblemente dos, fracciones etilénicamente insaturadas enlazadas en los terminales o pendientes de los átomos de silicio por medio de un miembro adecuado como puente. El peso molecular promedio del entrelazador de polisiloxano es, por ejemplo, de 500 a 50000, preferiblemente de 1000 a 25000, más preferiblemente de 2500 a 15000 y en particular de 2500 a 12000.

Un entrelazador preferido de polisiloxano es, por ejemplo, de fórmula



50

en el cual (alk) es alquíleno que tiene hasta 20 átomos de carbono que pueden estar interrumpidos por -O-; X es -O- o -NR₈-; R₈ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; Q es un radical orgánico que contiene un grupo entrecruzable o polimerizable, 80-100% de los radicales R₆, R_{6'}, R_{6''}, R_{6'''}, R₆^{*}, R₇, R_{7'} y R_{7'''}, independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₈ y 0-20% de los radicales R₆, R_{6'}, R_{6''}, R_{6'''}, R₆^{*}, R₇, R_{7'} y R_{7'''}, independientemente entre sí, son fenil alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ sustituidos, fluoro(alquilo C₁-C₁₈), ciano(alquilo C₁-C₁₂); hidroxialquilo C₁-C₆ o aminoalquilo C₁-C₆, x es el número 0 ó 1, d₁ es un entero de 5 a 700, d₂ es un entero de 0 a 8 si x es 0, y es 2 a 10 si x es 1, y la suma de (d₁+d₂) es de 5 a 700.

En un significado preferido, la suma de (d₁+d₂) es un entero de 10 a 500, más preferiblemente de 10 a 300, particularmente preferiblemente de 20 a 200 y en particular de 20 a 100. Preferiblemente, d₂ y x son cada uno 0. De acuerdo con otra modalidad preferida, x es 0 y d₂ es un entero de 1 a 4. De acuerdo con aún otra modalidad preferida, x es 1 y d₂ es un entero de 2 a 4.

Preferiblemente 90 a 100% de los radicales R₆, R_{6'}, R_{6''}, R_{6'''}, R₆^{*}, R₇, R_{7'} y R_{7'''} son alquilo C₁-C₄, en particular metilo, y 0 a 10% de los radicales R₆, R_{6'}, R_{6''}, R_{6'''}, R₆^{*}, R₇, R_{7'} y R_{7'''} son independientemente cada uno aminoalcoxi C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄.

ES 2 346 812 T3

Una modalidad preferida de reticuladores adecuados de polisiloxano incluyen un radical de la fórmula (1) anterior, en donde x es 0, d_2 es 0, d_1 es un entero de 5 a 700, preferiblemente de 10 a 500, más preferiblemente de 10 a 300, aún más preferiblemente de 20 a 200 y en particular preferiblemente de 20 a 100, R_6 , R_6' , R_6'' , R_7 , R_7' y R_7'' son cada uno independientemente entre sí alquilo $C_1 - C_4$, en particular metilo, y aplica para (alk), X y Q los significados y preferencias dados anteriormente y más adelante.

(Alquilo) es preferiblemente alquíleno C_2-C_8 , que puede estar interrumpido por $-O-$ y más preferiblemente alquíleno C_2-C_6 que puede estar interrumpido por $-O-$. Los ejemplos de los radicales particularmente preferidos (alk) son alquíleno C_2-C_6 lineal o ramificado o un radical $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, especialmente alquíleno C_2-C_4 tal como 1,2-etíleno, 1,3-propíleno o 1,4-butíleno, o un radical $-(CH_2)_{2-3}-O-(CH_2)_{2-3}-$, en particular $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$.

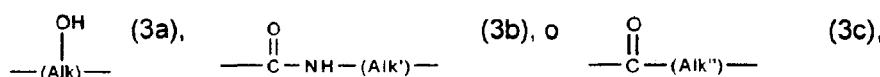
R_8 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , y particularmente hidrógeno o alquilo C_1-C_2 . X es preferiblemente $-O-$, $-NH$ o $-N(alquilo C_1-C_2)-$, en particular $-O-$ o especialmente $-NH-$. Q es, por ejemplo, un radical de fórmula

15



en donde R_{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , R_9 y R_{10} son cada uno independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenilo, carboxi o halógeno, X_1 es $-O-$ o $-NH-$, w es el número 0 ó 1, y A es un radical bivalente

25



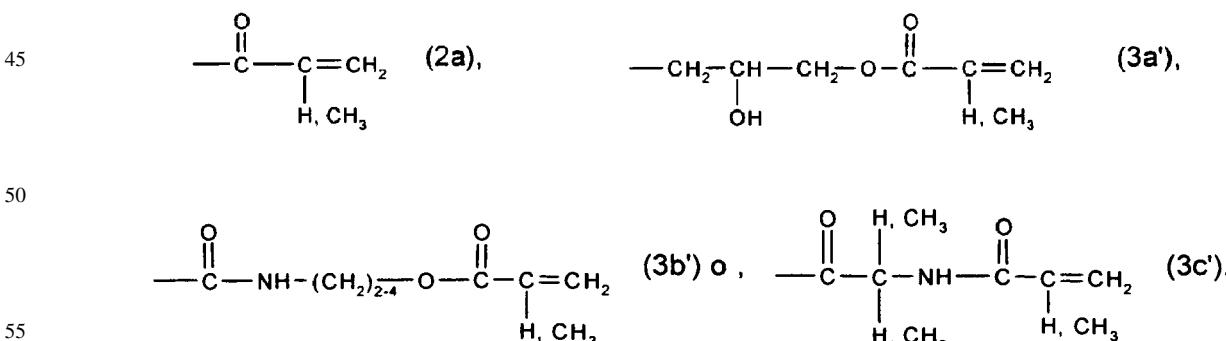
30

en donde (Alk) es alquíleno C_3-C_6 lineal o ramificado, (Alk') es alquíleno C_2-C_{12} lineal o ramificado, y (Alk'') es alquíleno C_1-C_6 lineal o ramificado.

R_{11} es preferiblemente hidrógeno o metilo. Cada uno entre R_9 y R_{10} independientemente entre sí son preferiblemente hidrógeno, carboxi, cloro, metilo o fenilo. En una modalidad preferida de la invención, R_9 es hidrógeno o metilo y R_{10} es hidrógeno o carboxi. Más preferiblemente, R_9 y R_{10} son cada uno hidrógeno. El radical $[(\text{Alk})-\text{OH}]$ en la fórmula (3a) es preferiblemente 2-hidroxi-1,3-propíleno. (Alk') es preferiblemente alquíleno C_2-C_6 , más preferiblemente alquíleno C_2-C_4 y en particular etíleno. (Alk'') es preferiblemente alquíleno C_1-C_3 , por ejemplo metíleno o en particular 1,1-dimetilmétíleno.

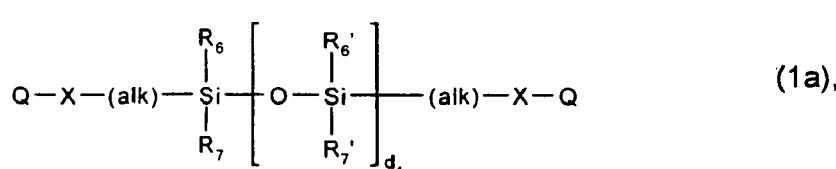
40

Los radicales especialmente preferidos -Q corresponden a las fórmulas



Un entrelazador preferido de polisiloxano corresponde a la fórmula

60



en donde R₆, R_{6'}, R₇ y R_{7'} son cada uno alquilo C₁-C₄, en particular metilo, d₁ es un entero de 10 a 500, preferiblemente de 10 a 300, más preferiblemente de 20 a 200 y en particular de 25 a 150, (alk) es alquileno C₂-C₆ lineal o ramificado o un radical -(CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-, X es -O- o en particular -NH- y Q es un radical de la fórmula (2a), (3a'), (3b') o (3c') anterior, en particular (2a) o (3b').

5 Los reticuladores de polisiloxano son conocidos o pueden obtenerse de acuerdo a métodos ya conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1) o (1a) se pueden preparar por reacción de los correspondientes compuestos de fórmula (1) o (1a), en donde Q es hidrógeno con un compuesto de fórmula (4a)-(4e) como se menciona más abajo bajo condiciones como las descritas más adelante para la preparación de los prepolímeros polimerizables. Los compuestos de fórmula (1) o (1a), en donde Q es hidrógeno, se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, con Wacker 10 o Shin-Etsu.

En vez de emplear solamente un entrelazador en la fabricación de los polímeros de la invención, se pueden utilizar 15 dos o más reticuladores diferentes. Por ejemplo, puede ser conveniente una mezcla de dos o más de los reticuladores de polisiloxano mencionados anteriormente que tienen diferentes pesos moleculares. Una modalidad preferida se relaciona con el uso de una mezcla de dos reticuladores diferentes de polisiloxano, uno con un peso molecular promedio de 1000 a 5000, en particular de 2500 a 5000, y el segundo con un peso molecular promedio de 8000 a 25000, en particular de 10000 a 15000. En caso de una mezcla de dos reticuladores de polisiloxano de diferente peso molecular, 20 la proporción en peso del entrelazador de bajo peso molecular con relación al de alto peso molecular es, por ejemplo, de 10:90 a 50:50, y es preferiblemente de 20:80 a 40:60.

El agente de transferencia de cadena utilizado en la etapa (a) controla el peso molecular del polímero resultante y proporciona funcionalidad para una posterior adición de un grupo entrecruzable o polimerizable. El agente de transferencia de cadena puede incluir uno o más grupos tiol, por ejemplo dos o lo más preferible un grupo tiol. Los agentes 25 adecuados de transferencia de cadena incluyen tioles orgánicos primarios o mercaptanos que tienen un grupo funcional adicional tal como, por ejemplo, hidroxi, amino, N-alquilamino C₁-C₆, carboxi o un derivado adecuado de los mismos. Un agente preferido de transferencia de cadena es un tiol cicloalifático o preferiblemente alifático que tiene de 2 a 30 24 átomos de carbono y que tiene un grupo funcional adicional seleccionado entre amino, hidroxi y carboxi; por lo tanto, los agentes preferidos de transferencia de cadena son ácidos alifáticos mercapto carboxílicos, hidroximercaptanos o aminomercaptanos. Los ejemplos de agentes de transferencia de cadena particularmente preferidos son ácido tioglicólico, 2-mercptoetanol y especialmente 2-aminoetano tiol (cisteamina). En el caso de una amina o un ácido carboxílico, el agente de transferencia de cadena puede estar en forma de amina o ácido libre o, preferiblemente, en forma de una sal adecuada de los mismos, por ejemplo un clorhidrato en caso de una amina o de una sal de sodio, potasio o amina en el caso de un ácido. Un ejemplo para un agente de transferencia de cadena que tiene más de un 35 grupo tiol es el producto de reacción de un equivalente de dietilén triamina con dos equivalentes de γ-tiobutirolactona.

La proporción en peso de los monómeros hidrofílicos y el(es) entrelazador(es) en la etapa (a) se puede escoger dentro de límites amplios y es fuertemente dependiente del uso pretendido. Por ejemplo, una proporción en peso de 35 a 70% de entrelazador(es): 65 a 30% de monómeros hidrofílicos ha probado ser practicable para propósitos 40 biomédicos. UN rango preferido es de 35 a 65% de entrelazador(es): 65 a 35% en peso de monómeros hidrofílicos. Un rango de peso particularmente preferido es de 40 a 65% de entrelazador(es): 60 a 35% de monómeros hidrofílicos. El agente de transferencia de cadena puede estar presente en la mezcla de reacción en una cantidad de, por ejemplo, 0,5 a 5%, preferiblemente de 1 a 4%, y en particular de 1,5 a 3,5% en peso, con relación al peso combinado de reticuladores 45 y monómeros hidrofílicos.

La etapa de copolimerización (a) se puede llevar a cabo en presencia de un solvente. La escogencia del solvente depende de los monómeros y de los reticuladores utilizados. Los solventes preferidos incluyen alcoholes C₁ - C₄ tales 50 como metanol, etanol o n o isopropanol; éter cíclico tal como tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tales como metil etil cetona; opcionalmente hidrocarburos halogenados tales como tolueno, cloroformo o diclorometano, y mezclas de estos solventes. Los solventes preferidos son etanol, THF, n o isopropanol o una mezcla de etanol y THF. Los contenidos de componentes polimerizables dentro de la solución pueden variar dentro de amplios límites. Convenientemente, el total de componentes polimerizables dentro de la solución está en el rango de ≤30% en peso, preferiblemente ≤25% en peso y lo más preferible de 10 a 20% en peso, en cada caso con base en el peso total de la solución.

55 La copolimerización del(es) monómero(s) hidrofílico(s) y el entrelazador en la etapa (a) puede ser inducida fotoquímicamente o preferiblemente térmicamente. Los iniciadores adecuados de polimerización térmica son conocidos por las personas capacitadas en el arte e incluyen, por ejemplo, peróxidos, hidroperóxidos, azo-bis(alquilo o cicloalquilonitrilos), persulfatos, percarbonatos o mezclas de los mismos. Los ejemplos son benzoilperóxido, tert-butil peróxido, di-tert-butil-diperoxifタル, tert-butil hidroperóxido, azo-bis(isobutironitrilo) (AIBN), 1,1'-azo-bis (1-60 ciclohexano-carbonitrilo), 2,2'-azo-bis(2,4-dimetil-valeronitrilo) y similares. La polimerización se lleva a cabo convenientemente en uno de los solventes anteriormente mencionados a elevada temperatura, por ejemplo a una temperatura de 25 a 100°C y preferiblemente de 40 a 80°C. El tiempo de reacción puede variar dentro de amplios límites, pero s 65 convenientemente, por ejemplo, de 1 a 24 horas o preferiblemente de 2 a 12 horas. Es conveniente desgasificar previamente los componentes y solventes utilizados en la reacción de polimerización y llevar a cabo dicha reacción de copolimerización bajo atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

La reacción de copolimerización se puede realizar por lotes, es decir, los monómeros hidrofílicos, entrelazador(es), solventes, el iniciador de polimerización y el agente de transferencia de cadena se añaden todos en un recipien-

te de reacción y la reacción tiene lugar, por ejemplo, a temperatura ambiente, o preferiblemente a elevada temperatura, por ejemplo a una temperatura de 35 a 80°C y preferiblemente de 50 a 80°C, durante un período de tiempo que puede variar límites amplios dependiendo de la reactividad específica de los reactivos. En general, un tiempo de reacción de 8 a 20 horas es suficiente para completar la reacción.

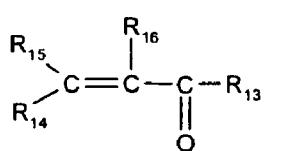
En una modalidad preferida de la invención, todos los reactivos excepto el agente de transferencia de cadena se añaden al recipiente de reacción en su totalidad, y se mide luego el agente de transferencia de cadena en una proporción que depende del progreso de la reacción. Por ejemplo, se puede monitorear el progreso de la reacción utilizando cromatografía de gases, que a su vez desencadena la adición del agente de transferencia de cadena. Por ejemplo, se prefiere añadir una primera porción del agente de transferencia de cadena, por ejemplo de 10 a 40% y preferiblemente de 15 a 35% en peso del peso total del agente de transferencia de cadena, a la mezcla de reacción que contiene el material polimerizable y el catalizador de polimerización, luego se inicia la reacción, por ejemplo, ajustando la temperatura de la mezcla de reacción, en particular calentando la mezcla de reacción a elevada temperatura como se mencionó anteriormente, y luego dosificando el resto del agente de transferencia de cadena a la mezcla de reacción en una proporción suficiente para mantener la concentración inicial del agente de transferencia de cadena en el recipiente de reacción comparable con la concentración inicial deseada hasta añadir la cantidad total deseada del agente de transferencia de cadena. Despues de completar la dosificación del agente de transferencia de cadena, se mantiene convenientemente la mezcla de reacción a la temperatura de reacción por un tiempo adicional con el propósito de completar la reacción. El período de tiempo para la dosificación depende de la reactividad de los monómeros. En general, se lleva a cabo la reacción de dosificación a elevada temperatura, por ejemplo a una temperatura de 35 a 80°C y preferiblemente entre 50 y 80°C.

Sorprendentemente, la reacción de polimerización de los dos o más monómeros hidrofílicos en presencia de un entrelazador procede en una forma muy controlada y reproducible y produce copolímeros ópticos claros bien definidos que pueden ser trabajados en forma convencional utilizando por ejemplo extracción, precipitación, ultrafiltración y técnicas similares.

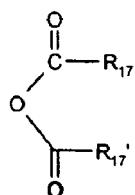
El peso molecular promedio de los copolímeros resultantes depende fuertemente, por ejemplo, de la cantidad utilizada de agente de transferencia de cadena. Un peso molecular promedio, por ejemplo, de 500 a 200000, preferiblemente de 750 a 100000, más preferiblemente de 750 a 50000, y en particular de 1000 a 25000 ha demostrado ser valioso.

El compuesto orgánico que tiene un doble enlace etilénicamente insaturado de acuerdo con la etapa (b) es, por ejemplo, un compuesto etilénicamente insaturado que tiene de 2 a 18 átomos de carbono que está sustituido por un grupo reactivo que reacciona conjuntamente con el grupo funcional del agente de transferencia de cadena. Los ejemplos de tales grupos que reaccionan conjuntamente son un grupo carboxi, éster de ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, epoxi, lactona, azlactona o isocianato, si el grupo funcional del agente de transferencia de cadena es, por ejemplo, un grupo amino o hidroxi; o son amino, hidroxi, si el grupo funcional del agente de transferencia de cadena es, por ejemplo, carboxi o similar.

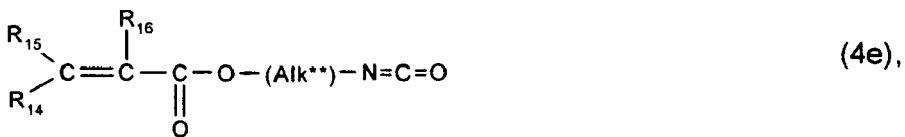
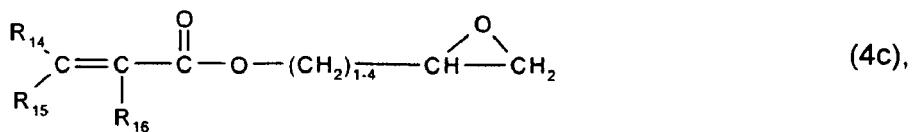
Un grupo de grupos reactivos preferidos incluye carboxi, anhídrido de ácido carboxílico, azlactona o isocianato, en particular isocianato. Un compuesto orgánico adecuado que tiene tal grupo reactivo y un doble enlace etilénicamente insaturado es, por ejemplo, de fórmula



(4a),



(4b),



en donde

R_{13} es halógeno, hidroxi, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ no sustituido o sustituido con hidroxio fenoxi,

R_{14} , y R_{15} son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilo, carboxi o halógeno,

R_{16} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o halógeno,

R_{17} y R_{17}' son cada uno un radical etilénicamente insaturado que tiene de 2 a 6 átomos de C, o

R_{17} y R_{17}' forman juntos un radical bivalente $-\text{C}(\text{R}_{14})=\text{C}(\text{R}_{16})-$ en donde R_{14} y R_{16} son como se definió anteriormente, y

(Alk^*) es alquíleno $\text{C}_1\text{-C}_6$, y (Alk^{**}) es alquíleno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$.

Las siguientes preferencias aplican para las variables contenidas en las fórmulas (4a)-(4e):

R_{13} es preferiblemente halógeno tal como cloro; hidroxi; o hidroxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, tal como 2-hidroxietilo; en particular cloro;

Una de las variables R_{14} y R_{15} es preferiblemente hidrógeno y la otra es hidrógeno, metilo o carboxi. Los más preferible R_{14} y R_{15} son cada uno hidrógeno;

R_{16} es preferiblemente hidrógeno o metilo;

R_{17} y R_{17}' son preferiblemente cada uno vinilo o 1-metilvinilo, o R_{17} y R_{17}' forman ambos un radical $-\text{C}(\text{R}_{14})=\text{C}(\text{R}_{16})-$ en donde R_{14} y R_{16} son independientemente cada uno hidrógeno o metilo;

(Alk^*) es preferiblemente metileno, etileno o 1,1-dimetil-metileno, en particular un radical $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; y

(Alk^{**}) es preferiblemente alquíleno $\text{C}_2\text{-C}_4$ y en particular 1,2-etileno.

Los compuestos orgánicos particularmente preferidos que tienen un doble enlace etilénicamente insaturado que reaccionan conjuntamente con un grupo amino o hidroxi del agente de transferencia de cadena son 2-isocianatoethyl-metacrilato (IEM), 2-vinil-azlactona, 2-vinil-4,4-dimetil-azlactona, ácido acrílico o un derivado de los mismos, por ejemplo cloruro de acriloilo o anhídrido de ácido acrílico, ácido metacrílico o un derivado de los mismos, por ejemplo cloruro de metacriloilo o anhídrido de ácido metacrílico, anhídrido de ácido maléico, 2-hidroxietilacrilato (HEA), 2-hidroximetacrilato (HEMA), glicidilacrilato o glicidilmétacrilato.

Las reacciones de un compuesto de fórmula (4a)-(4e) que tiene un grupo haluro de ácido carboxílico, un grupo anhídrido de ácido carboxílico, un grupo epoxi, un grupo azlactona o un grupo isocianato con un grupo amino o hidroxi del copolímero formado en la etapa (a) son bien conocidas en el arte y se pueden llevar a cabo como se describe en

ES 2 346 812 T3

los libros de texto de química orgánica. En general, el copolímero de acuerdo a la etapa (a) reacciona con cantidades estequiométricas o preferiblemente con un exceso de los componentes de fórmula (4a)-(4e).

Por ejemplo, se puede llevar a cabo la reacción del haluro de ácido carboxílico de fórmula (4a) con un grupo hidroxi

- 5 o amino del copolímero de la etapa (a) bajo las condiciones que son habituales para la formación de éster o de amida, por ejemplo a temperatura, por ejemplo, de -40 a 80°C, preferiblemente de 0 a 50°C y lo más preferible de 0 a 25°C, en un solvente aprótico dipolar, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, DMSO o un alcano C₁-C₄, o en una mezcla de agua y uno o más de los solventes mencionados, en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, y cuando sea necesario, en presencia de un componente amortiguador tal como carbonato de hidrógeno 10 o un estabilizador. Los estabilizadores adecuados son, por ejemplo, 2,6-dialquilfenoles, derivados de hidroquinona, por ejemplo hidroquinona o hidroquinona monoalquil éteres, o N-óxidos, por ejemplo 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-ilo. Los tiempos de reacción pueden variar dentro de amplios límites, un período, por ejemplo de 5 minutos 15 a 12 horas, preferiblemente de 15 minutos a 6 horas y especialmente de 20 minutos a 3 horas, generalmente que hayan sido declarados viables.

15 Se puede llevar a cabo la reacción de un anhídrido de ácido carboxílico o epóxido de fórmula (4b) o (4c) con un grupo hidroxi o amino del copolímero de la etapa (a) como se describe en libros de texto de orgánica, por ejemplo en un medio ácido o básico.

20 La reacción de una azlactona de fórmula (4d) con un grupo hidroxi o amino del polímero de acuerdo con la etapa (a) puede ser llevada a cabo a elevada temperatura, por ejemplo de 50 a 75°C, en un solvente orgánico adecuado, por ejemplo un solvente polar aprótico tal como DMF, DMSO, dioxano y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo en presencia de una amina terciaria tal como trietil amina o una sal orgánica de estaño tal como dibutilestaño dilaurato, o en particular en presencia de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

25 La reacción de un compuesto de fórmula (4e) con un grupo hidroxi o amino del polímero de acuerdo con la etapa (a) se puede llevar a cabo bajo las condiciones que son habituales para la formación de uretanos o ureas. En caso de formación de uretano, es conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente inerte. Los amino-copolímeros de la etapa (a) pueden reaccionar con el isocianato de fórmula (4e) también en un medio acuoso.

30 Los solventes inertes adecuados para la reacción de un copolímero de la etapa (a) con un compuesto de fórmula (4e) son solventes apróticos, preferiblemente polares, por ejemplo hidrocarburos (éter de petróleo, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (cloroformo, cloruro de metileno, tricloroetano, tetracloroetano, clorobenceno), éteres (dietil éter, dibutil éter, etilén glicol dimetil éter, dietilén glicol dimetil éter, tetrahidrofurano, 35 dioxano), cetonas (acetona, dibutil cetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona), ésteres de ácido carboxílico y lactonas (acetato de etilo, butirolactona, valerolactona), amidas alquiladas de ácido carboxílico (N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), nitrilos (acetonitrilo), sulfonas y sulfóxidos (dimetil sulfóxido, tetrametilsulfona). Se utilizan preferiblemente solventes polares. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de -40 a 200°C. Cuando se utilizan catalizadores, las temperaturas pueden estar convenientemente en el rango de 0 a 50°C, preferiblemente a temperatura 40 ambiente. Los catalizadores adecuados son, por ejemplo, sales metálicas, tales como cloruro férrico o sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos, aminas terciarias, por ejemplo (alquilo C₁-C₆)₃N (trietilamina, tri-n-butilamina), N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilpiperidina, piridina y 1,4-diaza-biciclooctano. Se ha encontrado que las sales de estaño son especialmente efectivas, especialmente sales de alquilestaño de ácidos carboxílicos, por ejemplo dibutilestaño dilaurato y dioctoato de estaño. El aislamiento y purificación de los compuestos de preparados se 45 lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por medio de métodos de extracción, cristalización, recristalización o purificación cromatográfica.

Los compuestos de la fórmula (4a), (4b), (4c), (4d) y (4e) son compuestos conocidos que se encuentran comercialmente disponibles o que pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos.

50 Otro grupo de compuestos orgánicos adecuados que tienen un doble enlace etilénicamente insaturado en la etapa (b) son aquellos que tienen un grupo amino, hidroxi o epoxi que reacciona también con el grupo carboxi o un derivado del mismo del copolímero de la etapa (a). Los ejemplos son alil amina, alil alcohol, 2-hidroetil acrilato y metacrilato o preferiblemente un compuesto de fórmula (9c) anterior, por ejemplo glicidil acrilato o metacrilato. La reacción puede 55 llevarse a cabo como se describió anteriormente para la formación de éster o amida.

A través de los términos de aplicación tales como carboxi, ácido carboxílico, -COOH, sulfo, -SO₃H, amino, -NH₂ y similares siempre se incluyen el ácido o la amina libre así como una sal adecuada de los mismos, por ejemplo una sal aceptable desde el punto de vista biomédico o en particular para los ojos, por ejemplo, una sal de sodio, potasio, 60 amonio o similar (de un ácido), o un hidrohaluro tal como un clorhidrato (de una amina).

Los copolímeros que pueden obtenerse de acuerdo con la invención son prepolímeros y son por lo tanto entrelazables, pero no reticulados o, al menos, sustancialmente no reticulados; además, son estables, es decir que no tiene lugar el entrelazamiento espontáneo como resultado de la homopolimerización. En particular, la cantidad de extraíbles 65 no volátiles que quedan después de dichas operaciones de elaboración es muy baja, de modo que los copolímeros entrelazables pueden ser procesados adicionalmente hasta artículos biomédicos sin procesos adicionales demorados de purificación.

ES 2 346 812 T3

Los prepolímeros de la invención pueden entrelazarse en forma controlada y extremadamente efectiva, especialmente por medio de fotoentrecruzamiento.

- La presente invención se relaciona además, por lo tanto, con un polímero que se puede obtener por medio de entrecruzamiento térmico o preferiblemente, por medio de fotoentrecruzamiento de un prepolímero que se puede obtener por medio del proceso descrito anteriormente, en presencia o, preferiblemente, en ausencia de un comonómero adicional de vinilo. Estos polímeros entrecruzados son insolubles en agua.

En el fotoentrecruzamiento, se añade convenientemente un fotoiniciador capaz de iniciar el entrecruzamiento por radicales libres. Los ejemplos de los mismos serán familiares para la persona capacitada en el arte, siendo los fotoiniciadores adecuados aquellos que pueden ser específicamente mencionados benzoina metil éter, 1-hidroxi-ciclohexilfenil cetona, Darocure® 1173 ó 2959 o tipos de Irgacure®. El entrecruzamiento puede efectuarse puede lograrse luego por medio de radiación actínica, por ejemplo luz visible, luz UV, o radiación ionizante, por ejemplo rayos gamma o rayos X. Se puede seleccionar la cantidad de fotoiniciador dentro de límites amplios, una cantidad de 0,01 hasta 1,5% en peso y especialmente de 0,05 hasta 0,5% en peso, en cada caso con base en los contenidos de prepolímero, que tienen un beneficio probado.

El polímero entrecruzable de la invención es introducido en el proceso de entrecruzamiento preferiblemente en forma pura, particularmente sustancialmente libre de constituyentes no deseados, tales como, por ejemplo, libre de compuestos de partida monoméricos, oligoméricos o poliméricos utilizados para la preparación del prepolímero, y/o libres de productos secundarios formados durante la preparación del prepolímero. Dichos prepolímeros en forma pura se obtienen convenientemente purificándolos previamente en una forma ya conocida, por ejemplo por medio de precipitación con un solvente adecuado, filtración y lavado, extracción en un solvente adecuado, diálisis, ósmosis inversa (RO) o ultrafiltración, siendo especialmente preferidos la ósmosis inversa y la ultrafiltración.

Los procesos preferidos de purificación para los prepolímeros de la invención, ósmosis inversa y ultrafiltración, se pueden llevar a cabo en una forma ya conocida. Es posible llevar a cabo la ultrafiltración y la ósmosis inversa en forma repetida, por ejemplo de dos a diez veces. Alternativamente, se pueden llevar a cabo la ultrafiltración y la ósmosis inversa en forma continua hasta lograr el grado seleccionado de pureza. El grado seleccionado de pureza puede ser en principio tan alto como se desee. En particular, ha resultado que los copolímeros entrecruzables de la presente invención, debido a su composición química específica, incluyen una cantidad muy baja de extraíbles no volátiles, que son subproductos indeseables que no pueden ser removidos por medio de dichos procesos de elaboración pero pueden filtrarse con el tiempo; debido a esto, los copolímeros entrecruzables de la presente invención pueden ser procesados adicionalmente hasta artículos biomédicos sin ser necesarios procesos adicionales demorados de purificación para dichos artículos biomédicos.

Los prepolímeros de la invención pueden ser entrecruzados convenientemente en forma de una solución.

La solución utilizada para entrecruzamiento es preferiblemente una solución acuosa o una solución que contenga uno o más solventes orgánicos diferentes. Los disolventes orgánicos adecuados son en principio todos los disolventes que disuelvan los polímeros de acuerdo con la invención y un comonómero opcional de vinilo que puede ser utilizado adicionalmente, por ejemplo alcoholes, tales como alcanoles C₁-C₆, por ejemplo n o isopropanol, etanol o metanol, glicoles tales como etilén glicol, dietilén glicol, propilén glicol, butilén glicol, amidas de ácido carboxílico, tales como dimetilformamida, o dimetil sulfóxido, y mezclas de solventes adecuados, por ejemplo mezclas de agua con un alcohol, por ejemplo una mezcla de agua/propanol, agua/etanol o agua/metanol, o mezclas de agua con un glicol.

Debe entenderse que una solución que contiene un prepolímero de la invención para la elaboración de lentes puede incluir también diferentes componentes, tales como, por ejemplo, iniciadores de polimerización (por ejemplo, fotoiniciador o iniciador térmico), un agente de tinción para hacer visible (por ejemplo, tintas, pigmentos, o mezclas de los mismos), un agente bloqueador (absorbente) de UV, fotosensibilizadores, inhibidores, agentes antimicrobianos (por ejemplo, preferiblemente nanopartículas de plata o nanopartículas estabilizadas de plata), un agente bioactivo, lubricantes lixiviables, rellenos, y similares, como los conocidos por una persona capacitada en el arte.

Se pueden incluir iniciadores, por ejemplo, seleccionados entre los materiales conocidos para tal uso en el arte de la polimerización, en el material para formación de los lentes con el propósito de promover, y/o incrementar la velocidad de la reacción de polimerización. Un iniciador es un agente químico capaz de iniciar reacciones de polimerización. El iniciador puede ser un fotoiniciador o un iniciador térmico.

Los ejemplos de pigmentos preferidos incluyen a cualquier colorante permitido en dispositivos médicos y aprobados por la FDA, tales como D&C Azul No. 6, D&C Verde No. 6, D&C Violeta No. 2, violeta de carbazol, ciertos complejos de cobre, ciertos óxidos de cromo, diferentes óxidos de hierro, verde de ftalocianina, azul de ftalocianina, dióxidos de titanio, etc. Ver Marmiom DM Handbook of U.S. Colorants para una lista de colorantes que pueden ser utilizados con la presente invención. Una modalidad más preferida de un pigmento incluye (C.I. es el índice de color no.), sin limitación, para un color azul, azul de ftalocianina (pigmento azul 15:3, C.I. 74160), azul cobalto (pigmento azul 36, C.I. 77343), Toner cyan BG (Clariant), Permajet azul B2G (Clariant); para un color verde, verde de ftalocianina (Pigmento verde 7, C.I. 74260) y sesquióxido de cromo; para colores amarillo, rojo, marrón y negro, diferentes óxidos de hierro; PR122, PY154, para violeta, violeta de carbazol; para negro, negro Monolito C-K (CIBA Specialty Chemicals).

ES 2 346 812 T3

El agente bioactivo incorporado en la matriz polimérica es cualquier compuesto que pueda evitar una enfermedad en el ojo o reducir los síntomas de un ojo enfermo. El agente bioactivo puede ser un fármaco, un aminoácido (por ejemplo, taurina, glicina, etc.), un polipéptido, una proteína, un ácido nucleico, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de fármacos útiles aquí incluyen, pero no se limitan a, rebamipida, ketotifeno, olaptidina, cro-moglicolato, ciclosporina, nedocromil, levocabastina, lodoxamida, ketotifeno, o la sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos. Otros ejemplos de agentes bioactivos incluyen ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA), ácidos alfa hidroxilo (por ejemplo, ácidos glicólico, láctico, mágico, tartárico, mandélico y cítrico y sales de los mismos, etc.), ácidos linoléico y gamma linoléico, y vitaminas (por ejemplo, B5, A, B6, etc.).

Los ejemplos de lubricantes lixiviados incluyen sin limitación materiales como la mucina y polímeros hidrofílicos no entrecruzables (es decir, sin grupos etilénicamente insaturados). Los ejemplos de materiales como la mucina incluyen sin limitación ácido poliglicólico, poliláctidos, colágeno, ácido hialurónico, y gelatina.

Cualquiera de los polímeros hidrofílicos o copolímeros sin grupos etilénicamente insaturados puede ser utilizado como lubricante lixiviable. Los ejemplos preferidos de polímeros hidrofílicos no entrecruzables incluyen, pero no se limitan a, polivinil alcoholes (PVA), poliamidas, poliimidadas, polilactona, un homopolímero de una vinil lactama, un copolímero de al menos una vinil lactama en presencia o en ausencia de uno o más comonómeros vinil hidrofílicos, un homopolímero de acrilamida o metacrilamida, un copolímero de acrilamida o metacrilamida con uno o más monómeros vinil hidrofílicos, óxido de polietileno (es decir, polietilén glicol (PEG)), un derivado de polioxietileno, poli-N-20 N-dimetilacrilamida, ácido poliacrítico, poli 2 etil oxazolina, polisacáridos de heparina, polisacáridos, y mezclas de los mismos.

El peso molecular promedio M_n del polímeros hidrofílico no entrecruzable es preferiblemente de 20.000 a 500.000, más preferiblemente de 30.000 a 100.000, incluso más preferiblemente de 35.000 a 70.000.

De acuerdo con esta modalidad de la invención, el fotoentrecruzamiento se efectúa preferiblemente a partir de una solución que contiene (i) uno o más copolímeros entrecruzables de acuerdo con la invención que se pueden obtener como resultado de la etapa preferida de purificación, ultrafiltración, (ii) uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de un alcano C_1-C_6 , un glicol, una amida de ácido carboxílico, dimetil sulfóxido y agua, y opcionalmente (iii) un comonómero vinílico adicional. Por ejemplo, el fotoentrecruzamiento de los polímeros se lleva a cabo en agua, en etanol o n o isopropanol, o en una mezcla de agua y etanol o n o isopropanol.

El comonómero vinílico que puede ser utilizado adicionalmente de acuerdo con la invención en el fotoentrecruzamiento puede ser hidrofílico o hidrófobo o puede ser una mezcla de un monómero vinílico hidrofílico y uno hidrófobo. Los monómeros vinílicos adecuados incluyen especialmente aquellos que son habitualmente utilizados en la fabricación de lentes de contacto. La expresión "monómero vinílico hidrofílico" se entiende que significa un monómero que produce típicamente como homopolímero un polímero que es soluble en agua o capaz de absorber al menos 10% en peso de agua. En forma análoga, la expresión "monómero vinílico hidrófobo" se entiende que significa un monómero que produce típicamente como homopolímero un polímero que es insoluble en agua o capaz de absorber menos del 10% en peso de agua.

La proporción de comonómeros vinílicos, si se utiliza, es preferiblemente de 5 a 60% en peso, especialmente de 10 a 30% en peso, de comonómero vinílico con relación al peso de los prepolímeros de la invención.

También se prefiere el uso de un comonómero vinílico hidrófobo o una mezcla de un comonómero vinílico hidrófobo con un comonómero vinílico hidrofílico, conteniendo la mezcla al menos 50% en peso de comonómero vinílico hidrófobo. En esta forma, se pueden mejorar las propiedades mecánicas del polímero sin reducir apreciablemente el contenido de agua. En principio, sin embargo, tanto los comonómeros vinílicos hidrófobos convencionales como los comonómeros vinílicos hidrofílicos convencionales son adecuados para copolimerización con un prepolímero de la invención.

Los comonómeros vinílicos hidrófobos adecuados incluyen, sin ser la siguiente una lista exhaustiva, acrilatos y metacrilatos de alquilo C_1-C_{18} , alquilacrilamidas C_3-C_{18} y metacrilamidas, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, vinilalcanoatos C_1-C_{18} , alquenos C_2-C_{18} , haloalquenos C_2-C_{18} , estreno, alquilestireno C_1-C_6 , vinil alquil éteres en los cuales la fracción alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, acrilatos de perfluoroalquilo C_2-C_{10} y metacrilatos o los correspondientes acrilatos parcialmente fluorados y metacrilatos, pefluoroalquil C_3-C_{12} -etil-tiocarbonilaminoetil acrilatos y metacrilatos, acriloxi- y metacriloxi-alquilsiloxanos, N-vinilcarbazol, alquil C_1-C_{12} ésteres de ácido malélico, ácido fumárico, ácido itaconíco, ácido mesacárgico y similares. Los preferidos son, por ejemplo, alquil C_1-C_4 ésteres de ácidos carboxílicos vinílicamente insaturados que tienen de 3 a 5 átomos de carbono o vinil ésteres de ácidos carboxílicos que tienen hasta 5 átomos de carbono.

Los ejemplos de comonómeros vinílicos hidrófobos adecuados incluyen metil acrilato, etil acrilato, propil acrilato, isopropil acrilato, ciclohexil acrilato, 2-ethylhexil acrilato, metil metacrilato, etil metacrilato, propil metacrilato, vinil acetato, vinil propionato, vinil butirato, vinil valerato, estreno, cloropreno, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, acrilonitrilo, 1-buteno, butadieno, metacrilonitrilo, viniltolueno, vinil etil éter, perfluorohexiletil tiocarbonilamino etilmacrilato, isobornil metacrilato, trifluoroetil metacrilato, hexafluoroisopropil metacrilato, hexafluorobutil metacrilato, tris-trimetilsiloxi-silil-propil metacrilato, 3-metacriloxipropilpentametildisiloxano y bis(metacriloxi propil)-tetrametildisiloxano.

ES 2 346 812 T3

Los comonómeros vinílicos hidrofílicos adecuados incluyen, sin ser la siguiente una lista exhaustiva, alquil acrilatos inferiores sustituidos con hidroxi y metacrilatos, acrilamida, metacrilamida, alquilacrilamida inferior y metacrilamida, acrilatos etoxilados y metacrilatos, alquilacrilamidas inferiores sustituidos con hidroxi y metacrilamidas, alquil vinil éteres inferiores sustituidos con hidroxi, etilénsulfonato de sodio, estirenosulfonato de sodio, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico, N-vinilpirrol, N-vinilsuccinimida, N-vinilpirrolidona, 2- ó 4-vinilpiridina, ácido acrílico, ácido metacrílico, amino- (el término "amino" también incluye amonio cuaternario), alquil acrilatos inferiores de monoalquilamino inferior o dialquilamino inferior y metacrilatos, alil alcohol y similares. Los preferidos son, por ejemplo, alquil C₂-C₄ (met)acrilatos sustituidos con hidroxi, N-vinil lactamas de cinco a siete miembros, N,N-di-alquil C₁-C₄ (met)-acrilamidas y ácidos carboxílicos vinílicamente insaturados que tienen un total de 3 a 5 átomos de carbono.

Los ejemplos de comonómeros vinílicos hidrofílicos adecuados incluyen hidroxietil metacrilato, hidroxietil acrilato, acrilamida, metacrilamida, dimetilacrilamida, alil alcohol, vinilpiridina, vinilpirrolidina, glicerol metacrilato, N-(1,1-dimetil-3-oxobutil)-acrilamida y similares.

Los comonómeros vinílicos hidrófobos preferidos son metil metacrilato y vinil acetato.

Los comonómeros vinílicos hidrofílicos preferidos son 2-hidroxietil metacrilato, N-vinilpirrolidona y acrilamida. Lo más preferible, el entrecruzamiento de los polímeros de la invención se lleva a cabo en ausencia de un comonómero vinílico.

La solución que contiene un prepolímero de la invención puede ser procesada en una forma ya conocida para formar molduras, especialmente molduras oftálmicas tales como lentes de contacto, por ejemplo llevando a cabo el fotoentrecruzamiento de los polímeros de la invención en un molde adecuado, en particular, un molde para lentes de contacto. Por ejemplo, se introduce la solución en un molde oftálmico en una forma ya conocida, tal como, especialmente, por medio de medición convencional, por ejemplo por introducción gota a gota. Los moldes adecuados son generalmente moldes habituales para lentes de contacto como se conoce en el estado del arte. Por lo tanto, los lentes de contacto de acuerdo con la invención se pueden fabricar, por ejemplo, en una forma ya conocida, por ejemplo en un "molde convencional para piezas fundidas por centrifugación", como se describe, por ejemplo, en US-A-3 408 429, o por medio del así llamado proceso de Molde de Fundición Completa en un molde estático, como se describe, por ejemplo, en US-A-4347 198. Los moldes apropiados pueden ser, por ejemplo, moldes plásticos, por ejemplo aquellos elaborados de polipropileno, poliestireno, Topas, o similares, o moldes de cristal, por ejemplo aquellos elaborados de Cuarzo, cristal de zafiro u otros tipos de cristal. Se prefiere el uso de moldes reutilizables.

Se puede activar el entrecruzamiento en el molde, por ejemplo por medio de radiación actínica, tal como, por ejemplo, luz visible o luz UV, o por medio de radiación ionizante, tal como, por ejemplo, radiación gamma, radiación de electrones o radiación X. El entrecruzamiento puede ser activado también cuando sea conveniente en forma térmica o electroquímica. Llama la atención el hecho de que el fotoentrecruzamiento se puede llevar a cabo en un período de tiempo muy corto, por ejemplo en ≤ 30 minutos, preferiblemente en ≤ 20 minutos, más preferiblemente en ≤ 5 minutos, incluso más preferiblemente en ≤ 1 minuto, especialmente en 10 a 45 segundos, especialmente preferiblemente, como se describe en los ejemplos.

La apertura del molde para que la moldura pueda ser removida del molde se puede llevar a cabo en una forma ya conocida.

Si la moldura fabricada de acuerdo con la invención es un lente de contacto y este último ha sido fabricado a partir de un prepolímero previamente purificado de la invención, entonces normalmente no es necesario para la remoción de la moldura que sea seguida por etapas de purificación, por ejemplo extracción, ya que los prepolímeros utilizados no contienen ningún constituyente no deseado de bajo peso molecular; en consecuencia, el producto entrecruzado también está libre o sustancialmente libre de tales constituyentes y se puede prescindir de una extracción posterior. Por lo tanto se puede convertir al lente de contacto en un lente de contacto listo para ser utilizado directamente en forma convencional por medio de intercambio de solvente e hidratación. Las formas adecuadas de hidratación capaces de producir lentes de contacto listos para ser usados con una amplia variedad de contenidos de agua son conocidas por la persona capacitada en el arte. El lente de contacto se hincha, por ejemplo, en agua, en una solución salina acuosa, especialmente en una solución salina acuosa que tiene una osmolaridad aproximadamente de 200 a 450 miliosmol en 1000 ml (unidad: mosm/l), preferiblemente aproximadamente de 250 a 350 mosm/l y especialmente aproximadamente 300 mosm/l, o en una mezcla de agua o una solución salina acuosa con un solvente orgánico polar fisiológicamente tolerable, por ejemplo glicerol. Se prefiere el hinchamiento del prepolímero en agua o en soluciones salinas acuosas.

Las soluciones salinas acuosas utilizadas para la hidratación son convenientemente soluciones de sales fisiológicamente tolerables, tales como sales amortiguadoras habituales en el campo del cuidado de las lentes de contacto, por ejemplo sales de fosfato, o agentes isotónicos habituales en el campo del cuidado de las lentes de contacto, tales como, especialmente, haluros de metal alcalino, por ejemplo cloruro de sodio, o soluciones de mezclas de los mismos. Un ejemplo de una solución salina especialmente adecuada es un fluido lagrimal sintético preferiblemente amortiguado que ha sido adaptado al fluido lagrimal natural con relación al valor de pH y la osmolaridad, por ejemplo una solución de cloruro de sodio no amortiguada o preferiblemente amortiguada, por ejemplo amortiguada con amortiguador de fosfato, cuya osmolaridad y valor de pH corresponde a la osmolaridad y valor de pH de fluido lagrimal humano.

ES 2 346 812 T3

Los fluidos de hidratación definidos anteriormente son preferiblemente puros, es decir libres o sustancialmente libres de constituyentes no deseados. Lo más preferible, el fluido de hidratación es agua pura o un fluido lagrimal sintético como se describió anteriormente.

5 Si la moldura fabricada de acuerdo con la invención es un lente de contacto y este último ha sido fabricado a partir de una solución acuosa o mesofase de un prepolímero previamente purificado de la invención, el producto entrecruzado tampoco contendrá ninguna impureza molesta. Normalmente no se requiere, por lo tanto, una extracción posterior. Ya que el entrecruzamiento se lleva a cabo en un medio acuoso, tampoco se requiere una hidratación posterior. De acuerdo con una modalidad conveniente, por lo tanto las lentes de contacto que se pueden obtener por medio de este proceso se 10 distinguen por el hecho de que son adecuadas para el uso según lo previsto sin extracción o hidratación. La expresión “uso según lo previsto” se entiende que significa en este contexto especialmente que las lentes de contacto pueden ser insertadas en el ojo humano.

15 Los prepolímeros de la invención son especialmente adecuados para la fabricación de artículos producidos en masa, tales como, por ejemplo, lentes de contacto que se deterioran en un corto período de tiempo, por ejemplo en un mes, una semana o tan solo un día, entonces son remplazadas por lentes nuevas. Esto es especialmente cierto si las lentes de contacto se preparan a partir de una solución acuosa de un copolímero de la invención que puede ser utilizado sobre el ojo sin etapas de tratamiento posteriores, tales como extracción o hidratación.

20 La invención se relaciona además con lentes de contacto que comprenden o, preferiblemente, consisten sustancialmente de un prepolímero entrecruzado de la invención.

25 Los lentes de contacto que pueden ser obtenidos de acuerdo con la invención tienen un rango de propiedades inusuales y extremadamente convenientes. Entre estas propiedades, se pueden citar, por ejemplo, su excelente compatibilidad con la córnea humana, lo cual es debido a una balanceada proporción del contenido de agua, permeabilidad al oxígeno y propiedades mecánicas. Los lentes de contacto de la invención tienen adicionalmente una alta estabilidad dimensional. Incluso después del autoclavado, por ejemplo, aproximadamente a 120°C no se pueden detectar cambios de forma.

30 Las molduras que pueden obtenerse a partir de los prepolímeros de la invención son preferiblemente al menos parcialmente bicontinuos, es decir que las molduras tienen al menos dos fases parcialmente bicontinuas, en particular una fase permeable al oxígeno y una permeable a los iones, que están entremezcladas. Debido a esta característica estructural, los lentes de contacto que pueden obtenerse a partir de dichos prepolímeros tienen un rango de propiedades inusuales y extremadamente convenientes y son por lo tanto adecuadas para períodos prolongados de uso (verdadero uso prolongado, es decir, siete días o más). Entre estas propiedades están, por ejemplo, su excelente compatibilidad con la córnea humana y con fluido lagrimal, si es necesario después de un tratamiento superficial adecuado (por ejemplo un recubrimiento), que se basa en una proporción balanceada entre el contenido de agua, la permeabilidad al oxígeno, la permeabilidad a los iones y las propiedades mecánicas y de absorción. Esto resulta en una gran comodidad y la ausencia de irritación y de efectos alergénicos. Debido a sus propiedades favorables de permeabilidad con respecto 40 a los gases (CO_2 y O_2), diferentes sales, nutrientes, agua y otros componentes diversos de fluido lagrimal, las lentes de contacto preparadas de acuerdo con el proceso de la invención no tienen efecto, o virtualmente no tienen efecto, sobre los procesos metabólicos naturales en la córnea. Además, las lentes de contacto que pueden ser obtenidas de acuerdo con el proceso son ópticamente claras y transparentes, tienen larga vida durante almacenamiento y buenas propiedades mecánicas, por ejemplo relacionadas con el módulo de elasticidad, alargamiento hasta rompimiento o 45 estabilidad dimensional.

Los lentes de contacto moldeados pueden ser sometidos adicionalmente a otros procesos, tales como, por ejemplo tratamiento superficial, esterilización, y similares.

50 Una lente de contacto de la invención tiene una permeabilidad al oxígeno preferiblemente al menos de 40 barrers, más preferiblemente al meno 60 barrers, incluso más preferiblemente al menos 80 barrers; y un módulo elástico de 1,5 MPa o menos, preferiblemente 1,2 MPa o menos, más preferiblemente 1,0 MPa o menos. De acuerdo con la invención, una permeabilidad al oxígeno es una permeabilidad aparente al oxígeno (medida directamente cuando se analiza una muestra con un espesor de 100 micrones) de acuerdo a procedimientos descritos en los Ejemplos.

55 Una lente de contacto de la invención tiene además un Coeficiente de Difusión Ionoflux, D, de, preferiblemente al menos $1,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$, más preferiblemente al menos $2,6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$, incluso más preferiblemente al menos $6,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$.

60 Una lente de contacto de la invención tiene además un contenido de agua preferiblemente de 15% a 55%, más preferiblemente de 20% a 38% en peso cuando está completamente hidratada. El contenido de agua de una lente de contacto de hidrogel de silicona puede ser medido de acuerdo con la Técnica a Granel como se describe en la patente estadounidense No. 5.849.811.

65 En los Ejemplos que siguen, las cantidades son en peso, a menos que se especifique otra cosa, y las temperaturas se dan en grados Celsius.

Ejemplo 1

Preparación de un entrecruzador de PDMS

5 En un vaso de precipitados de 4 L, se mezclan 24.13 g de Na_2CO_3 , 80 g de NaCl y 1.52 kg de agua desionizada hasta disolución. En un vaso de precipitados separado de 4 L, se disuelven 700 g de bis-3-aminopropil-polidimetilsiloxano (Shin-Etsu, peso molecular aproximadamente de 11500) en 1000 g de hexano. Se equipa un reactor de 4 L con agitación desde la parte superior con un agitador de turbina y un embudo de adición de 250 mL con controlador de microflujo. Se cargan luego las dos soluciones al reactor, y se mezcla durante 15 minutos con agitación fuerte hasta producir una emulsión. Se disuelven 14.5 g de cloruro de acriloilo en 100 mL de hexano y se cargan en el embudo de adición. Se añade gota a gota la solución de cloruro de acriloilo a la emulsión bajo agitación fuerte durante una hora. Se agita la emulsión durante 30 minutos después de completar la adición y luego se la detiene y se permite que se separen las fases durante la noche. Se decanta la fase acuosa y se lava la fase orgánica dos veces con una mezcla de 2.0 kg de NaCl al 2.5% en agua. Se seca luego la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra hasta 1.0 μm de exclusión, y 10 se concentra sobre un evaporador rotatorio. Se purifica adicionalmente el aceite resultante secando a alto vacío hasta pesar constante. El análisis del producto resultante por medio de titulación revela 0.175 mEq/g de dobles enlaces C=C.

15

Ejemplo 2

20 *Preparación de entrecruzador de PDMS*

En un vaso de precipitados de 4 L, se mezclan 61.73 g de Na_2CO_3 , 80 g de NaCl y 1.52 kg de agua desionizada hasta disolución. En un vaso de precipitados separado de 4 L, se disuelven 700 g de bis-3-aminopropil-polidimetilsiloxano (Shin-Etsu, peso molecular aproximadamente de 4500) en 1000 g de hexano. Se equipa un reactor de 4 L con agitación desde la parte superior con un agitador de turbina y un embudo de adición de 250 mL con controlador de microflujo. Se cargan luego las dos soluciones al reactor, y se mezcla durante 15 minutos con agitación fuerte hasta producir una emulsión. Se disuelven 36.6 g de cloruro de acriloilo en 100 mL de hexano y se cargan en el embudo de adición. Se añade gota a gota la solución de cloruro de acriloilo a la emulsión bajo agitación fuerte durante una hora. Se agita la emulsión durante 30 minutos después de completada la adición y luego se la detiene y se permite que las fases se separen durante la noche. Se decanta la fase acuosa y se lava dos veces la fase orgánica con una mezcla de 2.0 kg de NaCl al 2.5% en agua. Se seca luego la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra hasta 1.0 μm de exclusión, y 25 se concentra sobre un evaporador rotatorio. Se purifica adicionalmente el aceite resultante secando a alto vacío hasta pesar constante. El análisis del producto resultante por medio de titulación revela 0.435 mEq/g de dobles enlaces C=C.

35

Ejemplo 3

40 Ejemplo Comparativo

A. *Preparación del copolímero entrecruzable*

Se equipa un reactor con chaqueta de 2 L con un circuito de calentamiento/enfriamiento, un adaptador de entrada de septo, un condensador de reflujo con adaptador de entrada de N_2 , y agitación desde la parte superior. Se genera una 45 solución por disolución de 48.76 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 17.71 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en 150 g de 1-propanol. Se carga esta solución en el reactor y se enfriá a 8°C. Se desgasifica la solución por evacuación hasta menos de 5 mBar, manteniendo el vacío durante 15 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno seco. Se repite este procedimiento de desgasificación un total de 5 veces.

50

En un recipiente separado de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador para entrada de vacío con válvula, se disuelven 1.93 g de clorhidrato de cisteamina en 300 mL de 1-propanol. En otro recipiente de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disuelve una solución de 31.27 g de N,N-dimetilacrilamida (DMA) en 300 mL de 1-propanol. En un tercer recipiente, equipado en forma similar, 55 se disuelven 0.35 g de azo-bis(isobutironitrilo) (AIBN) en 150 g de 1-propanol. Se desgasifican dos veces las tres soluciones por evacuación hasta 60 mBar, manteniendo el vacío durante 5 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno.

Bajo un flujo positivo de nitrógeno, se abre el reactor y se cargan el clorhidrato de cisteamina, soluciones de DMA, y AIBN en el reactor. Estando aún a 8°C, se desgasifica el reactor por evacuación a menos de 5 mBar y 60 manteniendo durante 5 minutos, presurizando nuevamente luego con nitrógeno. Se llevan a cabo un total de cuatro ciclos de desgasificación. Se calienta luego el reactor a 68°C y se mantiene a esa temperatura bajo atmósfera de nitrógeno con agitación durante 16 horas. Se transfiere luego la mezcla de reacción a un recipiente y se despoja de vacío a 40°C/100 mBar en un evaporador rotatorio para remover 1-propanol. Después de remover los primeros 65 500 g de 1-propanol, se añaden lentamente 500 g de agua con agitación para crear una emulsión. Se despoja luego adicionalmente la emulsión de 1-propanol hasta recoger 200 g de destilado. Se añaden nuevamente 200 g de agua a la emulsión, y se continúa el intercambio de solvente hasta recolectar 200 g finales de destilado. Se diluye luego la emulsión hasta 2.0 kg.

ES 2 346 812 T3

Se carga luego esta emulsión a un rector de 2 L equipado con agitación dese la parte superior, un circuito de refrigeración, termómetro, y el medidor de pH y una punta dispensadora de un titulador Metrohm Modelo 718 STAT Titrino. Se enfriá luego la mezcla de reacción a 1°C. Se cargan 1.5 g de NaHCO₃ a la emulsión y se agita hasta disolución. Se programa el Titrino para mantener un pH a 9.5 por medio de adición intermitente de una solución de hidróxido de sodio al 15%. Se añaden luego 6.2 mL de cloruro de acriloilo durante una hora utilizando una bomba tipo jeringa. Se agita la emulsión durante otra hora, luego se programa el Titrino para neutralizar la mezcla de reacción por medio de la adición de una solución al 15% de ácido clorhídrico. Se drena luego la emulsión del reactor, se diluye hasta 3.5 L y se filtra hasta 16 µm de exclusión. Se purifica la emulsión por medio de diafiltración (corte de peso molecular nominal, 10.000 D) con agua desionizada hasta que la conductividad del filtrado esté por debajo de 2.5 µS/cm, y se aísla el polímero por medio de liofilización.

B. Preparación de lentes de contacto

Se disuelven 18.83 g del polímero obtenido de acuerdo a la etapa A anterior en aproximadamente 200 mL de 1-propanol, se concentra hasta aproximadamente 70 g de peso total de solución, y se filtra hasta 0.45 µm de exclusión. Se recuperan 67.94 g de solución con 26.53% de sólidos. Se añaden 4,503 g de una solución al 1% de 2-hdrox-4'-hidroxietil-2-metilpropiofenona (IRGACURE®-2959, Ciba Specialty Chemicals), y luego se concentra la solución hasta un peso final de 25.74 g (70.0% de sólidos).

Se dosifican 200 mg de la formulación en moldes de lentes de contacto de poli(propileno) y se cierran los moldes. Se irradian luego estos durante 15 s con una fuente de luz ultravioleta que tiene una intensidad de 2.18 mW/cm². Se abren luego los moldes, y se enjuagan las mitades de los moldes que tienen una lente unida en una mezcla de 80% de isopropanol, 20% de agua (v/v) durante la noche. Se enjuagan las lentes de los moldes con esta mezcla disolvente, luego se enjuaga dos veces durante 2 horas cada vez en alicuotas frescas de mezcla de isopropanolagua. Se drenan las lentes y luego se hidrata por inmersión en agua desionizada. Se enjuagan luego tres veces durante 2 h en agua pura (3.0 mL/lente).

C. Medición de extraíbles no volátiles (NVE)

40 lentes, que se moldean por fundición en moldes, se remueven de los moldes, y no se los someta a extracción, son secados luego al vacío (0.1 mBar) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se transfieren luego las lentes a botes tarados. Se determina el peso seco de las lentes como peso inicial de las mismas y se las transfiere a un contenedor, y se añaden 25 ml de isopropanol o metanol. Se colocan las muestras en un agitador (por ejemplo, una placa rotatoria) aproximadamente durante 16 horas a temperatura ambiente. Se enjuagan los lentes dos veces con isopropanol o metanol frescos y luego se los transfiere a botes tarados y se secan en horno a 50°C y un vacío <10 mBar durante aproximadamente 16 horas. Se remueven luego los botes del horno de vacío y se mide el peso de las lentes (peso final de la lente). El valor “% de NVE” citado es expresado como un valor en porcentaje.

40 Ejemplo 4

A. Preparación del copolímero entrecruzable

Se equipa un reactor con chaqueta de 2 L con un circuito de calentamiento/enfriamiento, un adaptador de entrada de septo, un condensador de reflujo con adaptador de entrada de N₂, y agitación desde la parte superior. Se genera una solución por disolución de 48.76 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 17.71 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en 150 g de 1-propanol. Se carga esta solución en el reactor y se enfriá a 8°C. Se desgasifica la solución por evacuación hasta menos de 5 mBar, manteniendo el vacío durante 15 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno seco. Se repite este procedimiento de desgasificación un total de 5 veces.

En un recipiente separado de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador para entrada de vacío con válvula, se disuelven 1.93 g de clorhidrato de cisteamina en 300 mL de 1-propanol. En otro recipiente de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disuelven una solución de 36.63 g de hidroxietil acrilato (HEA) y 2.14 g de ácido acrílico (AA) en 300 mL de 1-propanol. En un tercer recipiente, equipado en forma similar, se disuelven 0.35 g de AIBN en 150 g de 1-propanol. Se desgasifican dos veces las tres soluciones por evacuación hasta 60 mBar, manteniendo el vacío durante 5 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno.

Bajo un flujo positivo de nitrógeno, se abre el reactor y se cargan el clorhidrato de cisteamina, soluciones de HEA/AA, y AIBN en el reactor. Estando aún a 8°C, se desgasifica el reactor por evacuación a menos de 5 mBar y manteniendo durante 5 minutos, presurizando nuevamente luego con nitrógeno. Se llevan a cabo un total de cuatro ciclos de desgasificación. Se calienta luego el reactor a 68°C y se mantiene a esa temperatura bajo atmósfera de nitrógeno con agitación durante 16 horas. Se cambia luego el solvente de la mezcla de reacción por agua de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Se diluye luego la emulsión resultante hasta 2.0 kg.

Se acrilata luego la emulsión con 6.2 mL de cloruro de acriloilo por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Se drena luego la emulsión del reactor, se diluye con 3.5 L y se filtra hasta 16 µm de exclusión. Se purifica

ES 2 346 812 T3

la emulsión por medio de diafiltración (corte de peso molecular nominal, 10.000 D) con agua desionizada hasta que la conductividad del filtrado esté por debajo de $2.5 \mu\text{S}/\text{cm}$, y se aísla el polímero por medio de liofilización.

B. Preparación de lentes de contacto

5 Se disuelven 15.73 g del polímero obtenido de acuerdo a la etapa A en aproximadamente 320 mL de 1-propanol, luego se seca con 1,5 g de sulfato de magnesio y se filtra hasta $17 \mu\text{m}$ de exclusión utilizando un filtro de frita de vidrio. Se recuperan 312.25 g de solución con 4,61% de sólidos. Se añaden 3,61 g de una solución al 1% de 2-hdrox-4'-hidroxietil-2-metilpropiofenona (IRGACURE®-2959, Ciba Specialty Chemicals), y luego se concentra la solución
10 hasta un peso final de 20.57 g (70.0% de sólidos).

Se utiliza la formulación anterior para fundir lentes de la siguiente manera. Se dosifican 200 mg de la formulación en moldes de poli(propileno) y se cierran los moldes. Se irradian luego los moldes durante 18 s con una fuente de luz ultravioleta que tiene una intensidad de $2.01 \text{ mW}/\text{cm}^2$. Se abren luego los moldes, y se desbloquen y enjuagan los
15 lentes por medio del procedimiento del Ejemplo 3. Se someten luego 40 lentes a la determinación de % de NVE como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

A. Preparación del copolímero entrecruzable

20 Se equipa un reactor con chaqueta de 2 L con un circuito de calentamiento/enfriamiento, un adaptador de entrada de septo, un condensador de reflujo con adaptador de entrada de N_2 , y agitación desde la parte superior. Se genera una
25 solución por disolución de 48.76 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 17.71 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en 150 g de 1-propanol. Se cargó esta solución en el reactor y se enfrió a 8°C . Se desgasifica la solución por evacuación hasta menos de 5 mBar, manteniendo el vacío durante 15 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno seco. Se repite este procedimiento de desgasificación un total de 5 veces.
30

En un recipiente separado de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador para entrada de vacío con válvula, se disuelven 1.93 g de clorhidrato de cisteamina en 300 mL de 1-propanol. En otro recipiente de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disuelven una solución de 36.63 g de HEA y 3,06 g de AA en 300 mL de 1-propanol. En un tercer recipiente, equipado en forma similar, se disuelven 0.35 g de AIBN en 150 g de 1-propanol. Se desgasifican dos veces las tres soluciones por evacuación hasta 60 mBar, manteniendo el vacío durante 5 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno.
35

40 Bajo un flujo positivo de nitrógeno, se abre el reactor y se cargan el clorhidrato de cisteamina, soluciones de HEA/AA, y AIBN en el reactor. Estando aún a 8°C , se desgasifica el reactor por evacuación a menos de 5 mBar y manteniendo durante 5 minutos, presurizando nuevamente luego con nitrógeno. Se llevan a cabo un total de cuatro ciclos de desgasificación. Se calienta luego el reactor a 68°C y se mantiene a esa temperatura bajo atmósfera de nitrógeno con agitación durante 16 horas. Se cambia luego el solvente de la mezcla de reacción por agua de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Se diluye luego la emulsión resultante hasta 2.0 kg.
45

50 Se acrilata luego la emulsión con 6.2 mL de cloruro de acriloilo por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Se drena luego la emulsión del reactor, se diluye con 3.5 L y se filtra hasta $16 \mu\text{m}$ de exclusión. Se purifica la emulsión por medio de diafiltración (corte de peso molecular nominal, 10.000 D) con agua desionizada hasta que la conductividad del filtrado esté por debajo de $2.5 \mu\text{S}/\text{cm}$, y se aísla el polímero por medio de liofilización.

B. Preparación de lentes de contacto

55 Se disuelven 18.59 g del polímero de la etapa A en aproximadamente 200 mL de 1-propanol, luego se seca con 1,5 g de sulfato de magnesio y se filtra hasta $17 \mu\text{m}$ de exclusión utilizando un filtro de frita de vidrio. Se recuperan 154.5 g de solución con 10,26% de sólidos. Se añaden 3,96 g de una solución al 1% de 2-hdrox-4'-hidroxietil-2-metilpropiofenona (IRGACURE®-2959, Ciba Specialty Chemicals), y luego se concentra la solución hasta un peso final de 22.64 g (70.0% de sólidos).

60 Se utiliza la formulación anterior para fundir lentes de la siguiente manera. Se dosifican 200 mg de la formulación en moldes de poli(propileno) y se cierran los moldes. Se irradian luego los moldes durante 23 s con una fuente de luz ultravioleta que tiene una intensidad de $1.6 \text{ mW}/\text{cm}^2$. Se abren luego los moldes, y se desbloquen y enjuagan los lentes por medio del procedimiento del Ejemplo 3. Se someten luego 40 lentes a la determinación del % de NVE como se describe en el Ejemplo 3.
65

ES 2 346 812 T3

La Tabla 1 en lista las características de los lentes producidos en los Ejemplos 3, 4 y 5:

Ejemplo	Alargamiento hasta Rompimiento	Módulo E'	% de NVE (IPA)
Ejemplo 3 (Estado del Arte)	330%	0.48 MPa	24%
Ejemplo 4	265%	0.74 MPa	13%
Ejemplo 5	220%	0.70 MPa	5.8%

Como se puede observar a partir de la tabla, existe una gran ventaja inesperada positiva que surge simplemente de la sustitución de cantidades equimolares de otros monómeros, tales como ácido acrílico o hidroxietil acrilato, para N,N-dimetilacrilamida en el estado del arte. Se pueden lograr extracciones menores sin una pérdida sustancial de dureza o flexibilidad por parte de los lentes.

Ejemplo 6

A. Preparación de copolímero entrecruzable

Se equipa un reactor con chaqueta de 2 L con un circuito de calentamiento/enfriamiento, un condensador de reflujo, un adaptador para entrada de N₂/vacío, un adaptador para un tubo de alimentación y agitación mecánica desde la parte superior. Se genera una solución por disolución de 90.00 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 30.00 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en 480 g de 1-propanol. Se carga esta solución en el reactor y se enfriá a 8°C. Se desgasifica la solución por evacuación hasta menos de 15 mBar, manteniendo el vacío durante 15 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno seco. Se repite este procedimiento de desgasificación un total de 3 veces. Se mantiene el reactor bajo una capa de nitrógeno seco.

En un recipiente separado, se prepara una solución de monómero por medio de la mezcla de 1.50 g de clorhidrato de cisteamina, 0.3 g de AIBN, 55.275 g de DMA, 18.43 g de HEA y 364.5 g de 1-propanol en la misma forma descrita en el Ejemplo 4. Se filtra esta solución con un papel de filtro Waterman 540, y luego se la añade al reactor a través de una unidad de desgasificación y una bomba de HPLC con una velocidad de flujo de 3.0 mL/minuto. Se eleva luego la temperatura de la reacción a 68°C con una rampa de calentamiento aproximadamente durante una hora.

En un segundo recipiente se prepara una solución alimentadora mezclando 4.5 g de clorhidrato de cisteamina y 395.5 g de 1-propanol y luego se filtra con papel filtro Waterman 540. Cuando la temperatura del reactor alcanza 68°C, se dosifica lentamente esta solución en el reactor a través de la bomba de HPLC/de desgasificación durante 3 horas. Se continúa luego la reacción a 68°C durante 3 horas adicionales, después de las cuales se descontinúa el calentamiento y se permite que el reactor se enfríe hasta temperatura ambiente.

Se transfiere la mezcla de reacción a un recipiente y se la despoja del solvente a 40°C al vacío en un evaporador rotatorio hasta que quedan 1000 g de muestra. Se mezcla luego lentamente la solución con 2000 g de agua desionizada con agitación rápida. Se remueve luego el solvente adicional hasta que quedan aproximadamente 2000 g de muestra. Durante este proceso de despojo la solución se convierte gradualmente en una emulsión. Se purifica el material resultante por medio de ultrafiltración sobre una membrana de corte de peso molecular de 10 kD hasta que la conductividad del filtrado es menor a 2.5 µS/cm.

Se acrilata la solución purificada de copolímero en la misma forma descrita en el Ejemplo 3 excepto porque se utilizan 7.99 g de NaHCO₃ y 11.59 mL de cloruro de acriloilo para la reacción. Se purifica el producto por medio de ultrafiltración nuevamente con una membrana de corte peso molecular de 10 kD hasta que la conductividad del filtrado es menor a 2.5 µS/cm. Se aísla el macromonómero final por medio de liofilización.

B. Preparación de lentes de contacto

Se formula el macromonómero de la etapa A en la misma forma como se describe en el Ejemplo 3 excepto porque se concentra la solución hasta un peso final de 65.0% de contenido de sólidos.

Se utiliza la formulación anterior para fundir lentes y para determinar los extraíbles por medio del proceso del Ejemplo 3.

ES 2 346 812 T3

Ejemplo 7

A. Preparación del copolímero entrecruzable

5 Se equipa un reactor con chaqueta de 2 L con un circuito de calentamiento/enfriamiento, un condensador de reflujo, un adaptador para entrada de N₂/vacío, un adaptador para un tubo de alimentación y agitación mecánica desde la parte superior. Se genera una solución por disolución de 60.00 g del entrecruzador de PDMS producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 en 241.6 g de 1-propanol. Se carga esta solución en el reactor y se enfriá a 8°C. Se desgasifica la solución por evacuación hasta menos de 15 mBar, manteniendo el vacío durante 15 minutos, 10 y luego presurizando nuevamente con nitrógeno seco. Se repite este procedimiento de desgasificación un total de 3 veces. Se mantiene el reactor bajo una capa de nitrógeno seco.

En un recipiente separado, se prepara una solución de monómero por medio de la mezcla de 1.50 g de clorhidrato de cisteamina, 25.83 g de DMA y 11.07 g de metoxi poli(etilén glicol) acrilato (peso molecular = 454) y 140 g de 15 1-propanol en la misma forma descrita en el Ejemplo 4. Se filtra esta solución con un papel de filtro Waterman 540, y luego se la añade al reactor a través de una unidad de desgasificación y una bomba de HPLC con una velocidad de flujo de 3.0 mL/minuto. Se eleva luego la temperatura de la reacción a 68°C con una rampa de calentamiento aproximadamente durante una hora.

20 En un segundo recipiente se prepara una solución iniciadora disolviendo 0.1 g de AIBN en 40 mL de 1-propanol. Se desgasifica la solución 3 veces por medio de evacuación hasta 80 mBar, manteniendo al vacío durante 5 minutos, y presurizando luego nuevamente con nitrógeno.

25 En un tercer recipiente, se prepara una solución alimentadora mezclando 1.95 g de clorhidrato de cisteamina 198.4 g de 1-propanol y luego se filtra con papel filtro Waterman 540. Se recicla esta solución a través de la bomba de HPLC/de desgasificación durante varios minutos.

30 Cuando la temperatura del reactor alcanza los 68°C, se inyecta la solución iniciadora en el recipiente de reacción, y se activa la bomba de dosificación, alimentando la cisteamina en el reactor a través de la bomba de HPLC/de desgasificación durante 2 horas. Se continúa luego la reacción a 68°C durante 6 horas más, después de las cuales se descontinúa el calentamiento y se permite que el reactor se enfríe hasta temperatura ambiente.

35 Se transfiere la mezcla de reacción a un recipiente y se la despoja del solvente a 40°C al vacío en un evaporador rotatorio hasta que quedan 1000 g de muestra. Se mezcla luego lentamente la solución con 1000 g de agua desionizada con agitación rápida. Se remueve luego el solvente adicional hasta que quedan aproximadamente 1000 g de muestra. Durante este proceso de despojo la solución se convierte gradualmente en una emulsión. Se purifica el material resultante por medio de ultrafiltración sobre una membrana de corte de peso molecular de 10 kD hasta que la conductividad del filtrado es menor a 2.5 µS/cm.

40 Se acrilata la solución purificada de copolímero en la misma forma descrita en el Ejemplo 3 excepto porque se utilizan 7.99 g de NaHCO₃ y 11.59 mL de cloruro de acriloilo para la reacción. Se purifica el producto por medio de ultrafiltración nuevamente con una membrana de corte peso molecular de 10 kD hasta que la conductividad del filtrado es menor a 2.5 µS/cm. Se aísla el macromonómero final por medio de liofilización.

B. Preparación de lentes de contacto

Se formula el macromonómero de la etapa A anterior en la misma forma como se describe en el Ejemplo 4 excepto porque se concentra la solución hasta un peso final con 65.0% de sólido.

50 Se utiliza la formulación anterior para fundir lentes por medio del proceso descrito en el Ejemplo 4.

La Tabla 2 enlista las características de los lentes producidos en los Ejemplos 6 y 7:

Ejemplo	Alargamiento hasta Rompimiento, %	Módulo E' MPa	% de NVE (en IPA)
Ejemplo 6	240%	1.11	4.6%
Ejemplo 7	295%	0.73	8.4%

Ejemplo 8

A. Preparación del copolímero entrecruzable

65 Se equipa un reactor con chaqueta de 2 L con un circuito de calentamiento/enfriamiento, un adaptador de entrada de septo, un condensador de reflujo, con un adaptador para entrada de N₂ y agitación desde la parte superior. Se genera

ES 2 346 812 T3

una solución por disolución de 54.86 g de PDMS-DAm producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 6.24 g del PDMS-DAm producido por medio del Ejemplo 2 en 200 g de 1-propanol. Se carga esta solución en el reactor y se enfriá a 8°C. Se desgasifica la solución por evacuación a menos de 5 mBar, manteniendo el vacío durante 15 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno seco. Se repite este procedimiento de desgasificación un total de 5 veces.

En un recipiente separado de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disuelven 2.84 g de clorhidrato de cisteamina en 140 g de 1-propanol. En otro recipiente de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disolvieron una solución de 28.84 g de N,N-dimetilacrilamida (Bimax Corporation) y 7.21 g de hidroxietil acrilato (Aldrich) en 210 g de 1-propanol. En un recipiente de 125 mL, equipado en forma similar, se disuelven 0.14 g de azo-bis(isobutironitrilo) (Aldrich) en 14 g de 1-propanol. Y en un cuarto recipiente de 100 mL, se disolvieron 0.72 g de hidroxietil acrilato y 2.88 g de N,N-dimetilacrilamida en 21 g de 1-propanol. Se desgasificaron las 4 soluciones dos veces por evacuación a 60 mBar, manteniendo el vacío durante 5 minutos, y presurizando luego nuevamente con nitrógeno.

Bajo un flujo positivo de nitrógeno, se abre el reactor y se cargaron el clorhidrato de cisteamina y la mayor de las dos soluciones de N,N-dimetilacrilamida/hidroxietilacrilato en el reactor. Manteniendo aún la temperatura en 8°C, se desgasifica el reactor por medio de evacuación a menos de 5 mBar y manteniendo durante 5 minutos, luego presurizando nuevamente con nitrógeno. Se llevaron a cabo un total de cuatro ciclos de desgasificación. Se carga la solución que contiene 0.72 g de hidroxietil acrilato y 2.88 g de N,N-dimetilacrilamida en el reservorio de una bomba de HPLC Alltech 301 equipada con una unidad de desgasificación en línea Alltech 590516. Se posiciona la salida para retorno del fluido al reservorio, y se opera la bomba a una velocidad de 0.146 mL/min durante 30 minutos para desoxigenar adicionalmente la solución.

Se calienta luego el reactor a 68°C, y se detiene la bomba de HPLC y se fija su salida para que el fluido caiga dentro de la mezcla de reacción sin hacer contacto con las paredes del recipiente. Cuando se alcanza la temperatura, se inyecta la solución de azo-bis(isobutironitrilo) dentro del reactor con una jeringa y se prende la bomba de HPLC. Se dosifica la solución en el reactor durante tres horas, y luego se corren 10 mL de propanol filtrado a través de las líneas del HPLC dentro del reactor como enjuague. Se enfriá luego el reactor a temperatura ambiente.

Se transfiere luego la mezcla de reacción a un recipiente y se aplica vacío a 40°C/100 mBar en un evaporador rotatorio para remover el 1-propanol. Después de remover los primeros 344 g de 1-propanol, se añadieron lentamente 500 g de agua con agitación para crear una emulsión. Se retira luego adicionalmente de la emulsión más 1-propanol hasta recolectar 473 g de destilado. Se añadieron nuevamente 600 g de agua a la emulsión, y se continuó el intercambio de solvente para recolectar 150 g finales del destilado. Se acrilata luego esta emulsión con 6.2 mL de cloruro de acriloilo por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Se drena luego la emulsión del reactor, se diluye con 3.5 L y se filtra hasta 16 µm de exclusión. Se purifica la emulsión por medio de diafiltración (corte de peso molecular nominal, 10.000 D) con agua desionizada hasta que la conductividad del filtrado esté por debajo de 2.5 µS/cm, y se aísla el polímero por medio de liofilización.

B. Preparación de lentes de contacto

Se disuelven 20.71 g del polímero producido por medio del método anterior en 107.34 g de 1-Propanol y se filtra hasta 17 µm por exclusión. Se recuperan 117.83 g de producto con 16.22% de sólidos. Se añadieron 4.78 g de una solución de Irgacure-2959 al 1% en 1-Propanol, y se concentra la solución en un evaporador rotatorio hasta un peso total de 29.40 g.

Se dosifica la formulación anterior en moldes de polipropileno y se irradia durante 13.22 segundos bajo una luz UV que tiene una intensidad de 1.89 mW/cm². Se desbloquean los lentes con una mezcla 80/20 (v/v) de isopropanol y agua, y luego se hidrata humectando en agua durante un día.

Los lentes tienen las siguientes propiedades:

La Tabla 3 enlista las características de los lentes producidos en el Ejemplo 8:

Ejemplo	Contenido de agua en %	Módulo E' MPa	% de NVE (en metanol)
Ejemplo 8	24.5%	0.7	4.5%

Se mide el Módulo E' en un instrumento para ensayo de tensión Vitrodyne. Se mide el contenido de agua pesando las lentes en húmedo, secando luego a 50°C al vacío (<10 mBar), y pesando las lentes secas. La diferencia expresada como un porcentaje del peso de una lente humectada es el contenido de agua.

Se miden los extractables de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Se usa metanol en la extracción para este Ejemplo 8.

ES 2 346 812 T3

Ejemplo 9

Se equipa un reactor con chaqueta de 2 L con un circuito de calentamiento/enfriamiento, un adaptador de entrada de septo, un condensador de reflujo, con un adaptador para entrada de N₂ y agitación desde la parte superior. Se genera una solución por disolución de 48.76 g de PDMS-DAm producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 17.71 g del PDMS-DAm producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en 150 g de 1-propanol. Se carga esta solución en el reactor y se enfria a 8°C. Se desgasifica la solución por evacuación a menos de 5 mBar, manteniendo el vacío durante 15 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno seco. Se repite este procedimiento de desgasificación un total de 5 veces.

En un recipiente separado de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disuelven 1.93 g de clorhidrato de cisteamina en 300 mL de 1-propanol. En otro recipiente de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disuelve una solución de 31.27 g de N,N-dimetilacrilamida (Bimax Corporation) en 300 mL de 1-propanol. En un tercer recipiente, equipado en forma similar, se disuelven 0.35 g de azo-bis(isobutironitrilo) en 150 g de 1-propanol. Se desgasifican las 3 soluciones dos veces por evacuación a 60 mBar, manteniendo el vacío durante 5 minutos, y presurizando luego nuevamente con nitrógeno.

Bajo un flujo positivo de nitrógeno, se abre el reactor y se cargan el clorhidrato de cisteamina, N,N-dimetilacrilamida, y azo-bis(isobutironitrilo) en el reactor. Manteniendo aún la temperatura en 8°C, se desgasifica el reactor por medio de evacuación a menos de 5 mBar y manteniendo durante 5 minutos, luego presurizando nuevamente con nitrógeno. Se llevaron a cabo un total de cuatro ciclos de desgasificación. Se toma una muestra de la mezcla de reacción. Se calienta luego el reactor a 68°C y se mantiene a esa temperatura bajo atmósfera de nitrógeno con agitación. Se muestrea el reactor tan pronto como la temperatura alcanza 68°C, y nuevamente después de 0.5 horas, 1.63 horas, 2.5 horas, 4.5 horas, y 19 horas de alcanzar los 68°C. Se almacenan estas muestras a -10°C hasta que se llevan a cabo los análisis.

Se analizan las muestras por medio de cromatografía de gases para determinar el consumo de N,N-dimetilacrilamida. Se realiza la cromatografía en un equipo Agilent 6890, utilizando inyección split-less en una entrada a 250°C, utilizando una columna DB-1, una fase móvil de helio, isocrática a 7.7 psi. Se utiliza un detector de ionización de llama. Se programa el horno del GC para iniciar y mantener una temperatura de 100°C durante 10 minutos; para ascender a razón de 5°C/min hasta 175°C; para ascender luego a razón de 15°C/min hasta 325°C; y luego para mantenerse a 325°C durante cinco minutos. Se cuantifican las cantidades de N,N-dimetilacrilamida por medio del área bajo la curva contra estándares conocidos, por medio de métodos conocidos por aquellos capacitados en el arte.

Ejemplo 10

Se equipa un reactor con chaqueta de 2 L con un circuito de calentamiento/enfriamiento, un adaptador de entrada de septo, un condensador de reflujo, con un adaptador para entrada de N₂ y agitación desde la parte superior. Se genera una solución por disolución de 50.83 g de PDMS-DAm producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 12.93 g del PDMS-DAm producido por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en 150 g de 1-propanol. Se carga esta solución en el reactor y se enfria a 8°C. Se desgasifica la solución por evacuación a menos de 5 mBar, manteniendo el vacío durante 15 minutos, y luego presurizando nuevamente con nitrógeno seco. Se repite este procedimiento de desgasificación un total de 5 veces.

En un recipiente separado de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disuelven 2.86 g de clorhidrato de cisteamina en 300 mL de 1-propanol. En otro recipiente de 500 mL equipado con agitación magnética y un adaptador de entrada de vacío con válvula, se disuelve una solución de 20.53 g de hidroxietil acrilato y 17.57 g de N,N-dimetilacrilamida en 300 mL de 1-propanol. En un tercer recipiente, equipado en forma similar, se disuelven 0.12 g de azo-bis(isobutironitrilo) en 150 g de 1-propanol. Se desgasifican las 3 soluciones dos veces por evacuación a 60 mBar, manteniendo el vacío durante 5 minutos, y presurizando luego nuevamente con nitrógeno.

Bajo un flujo positivo de nitrógeno, se abre el reactor y se cargan soluciones de clorhidrato de cisteamina y del monómero en el reactor. Manteniendo aún la temperatura en 8°C, se desgasifica el reactor por medio de evacuación a menos de 5 mBar y manteniendo durante 5 minutos, luego presurizando nuevamente con nitrógeno. Se llevaron a cabo un total de cuatro ciclos de desgasificación. Se calienta luego el reactor a 68°C y se mantiene a esa temperatura bajo atmósfera de nitrógeno con agitación. Se inyecta la solución desgasificada de azo-bis(isobutironitrilo) en la mezcla de reacción y se retira una muestra. Se muestrea nuevamente el reactor una hora después de alcanzar los 68°C, las dos horas, 5 horas, 18.75 horas y 21 horas. Se almacenan estas muestras a -10°C hasta que se llevan a cabo los análisis. Se analizan las muestras por medio de cromatografía de gases para determinar el consumo de N,N-dimetilacrilamida como para el método descrito en el Ejemplo Comparativo 8. Se muestran los datos en la siguiente tabla:

ES 2 346 812 T3

La Tabla 4 en lista el consumo de DMA, en % con respecto al tiempo para los Ejemplos 9 y 10:

Tiempo (Hr)	Ejemplo 9: Consumo de DMA, (%)	Ejemplo 10: Consumo de DMA, (%)
0	10	0
0.5	20	--
1	90	30
2	95	55
3	95	--
5	--	70
18	--	90

En el Ejemplo 10, la mezcla de monómero es equimolar HEA: DMA. Los datos anteriores indican que la reactividad del DMA en el Ejemplo 10 DMA es mucho menor que cuando DMA es el único monómero en el Ejemplo 9.

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 0171392 A [0002] [0003]
- US 6627124 B [0030]
- US 6719929 B [0032] [0035]
- US 6367929 B [0032]
- US 6822016 B [0032]
- US 811949 P [0032]
- US 4312575 A [0032]
- US 4632844 A [0032].
- US 6451871 B [0035]
- US 6793973 B [0035]
- US 6811805 B [0035]
- US 6896926 B [0035]
- US 3408429 A [0116]
- US 4347198 A [0116]
- US 5849811 A [0130]

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un prepolímero actínicamente entrecruzable que se obtiene por medio de: (a) copolimerización de una mezcla polimerizable para obtener un copolímero con los primeros grupos funcionales, en donde la mezcla polimerizable incluye un primer monómero hidrofílico, al menos un entrelazador que contiene polisiloxano, un agente de transferencia de cadena que tiene un primer grupo funcional, un segundo monómero hidrofílico; y (b) la reacción de un compuesto orgánico con el producto de copolimerización para formar el prepolímero entrecruzable que tiene grupos etilénicamente insaturados,

10 en donde el compuesto orgánico incluye un grupo etilénicamente insaturado y un segundo grupo funcional, en donde el segundo grupo funcional del compuesto orgánico reacciona con uno de los primeros grupos funcionales del producto de copolimerización, en donde el segundo monómero hidrofílico está presente en una cantidad suficiente para producir el prepolímero resultante que, después de la purificación, puede ser actínica o térmicamente entrecruzado para formar un material de hidrogel de silicona, en donde el material de hidrogel de silicona tiene una cantidad de 10% o menos de extraíbles no volátiles.

15 2. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el material de hidrogel de silicona tiene un 10% o menos de extractables no volátiles, en donde el segundo monómero hidrofílico seleccionado del grupo que consiste de 2-hidroxietil acrilato (HEA), glicidil metacrilato (GMA), N-vinilpirrolidona (NVP), ácido acrílico (AA), y un alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol (met)acrilato que tiene un peso molecular promedio de 200 a 1500.

20 3. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 2, en donde el material de hidrogel de silicona tiene un 5% o menos de extractables no volátiles.

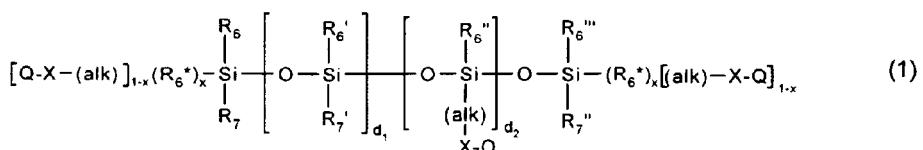
25 4. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 2, en donde el primer monómero hidrofílico es (alquil C₁-C₄) acrilamida, N,N-di-(alquil C₁-C₄)acrilamida, o una mezcla de los mismos.

30 5. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 2, en donde el primer monómero hidrofílico es DMA y el segundo monómero hidrofílico es un alcoxi C₁-C₄ polietilén glicol(met)acrilato que tiene un peso molecular promedio de 300 a 1000.

35 6. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 2, en donde el primer monómero hidrofílico es DMA y el segundo monómero hidrofílico es HEA.

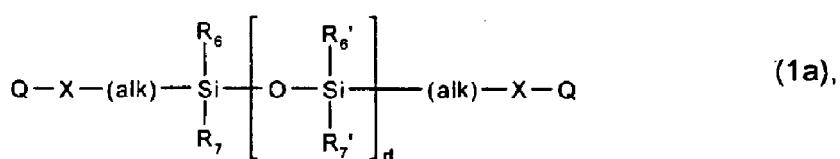
40 7. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 2, en donde el primer monómero hidrofílico es DMA y el segundo monómero hidrofílico es una mezcla de HEA y AA.

45 8. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 2, en donde el entrecruzador que contiene polisiloxano es un polisiloxano de fórmula



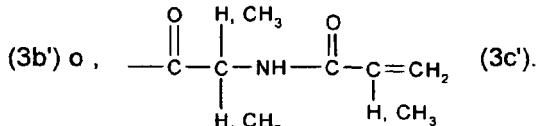
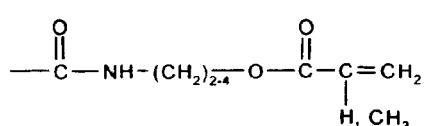
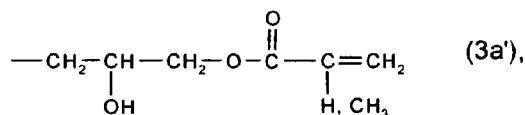
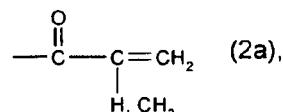
en el cual (alk) es alquíleno que tiene hasta 20 átomos de carbono que pueden estar interrumpidos por -O-; X es -O- o -NR₈-; R₈ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; Q es un radical orgánico que contiene un grupo entrecruzable o polimerizable, 80-100% de los radicales R₆, R₆', R₆"', R₆*', R₇, R₇' y R₇"', independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₈ y 0-20% de los radicales R₆, R₆', R₆"', R₆*', R₇, R₇' y R₇"', independientemente entre sí, son fenil alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ sustituidos, fluoro(alquilo C₁-C₁₈), ciano(alquilo C₁-C₁₂); hidroxialquilo C₁-C₆ o aminoalquilo C₁-C₆; x es el número 0 ó 1, d₁ es un entero de 5 a 700, d₂ es un entero de 0 a 8 si x es 0, y es 2 a 10 si x es 1, y la suma de (d₁+d₂) es de 5 a 700.

9. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 2, en donde el entrecruzador que contiene polisiloxano es un polisiloxano de fórmula



ES 2 346 812 T3

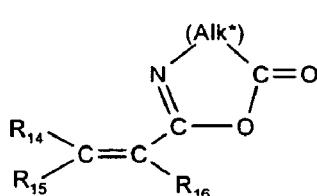
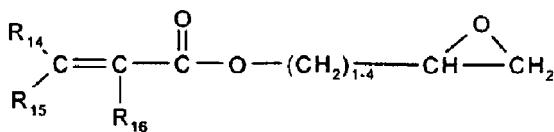
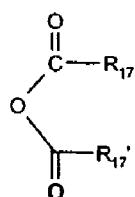
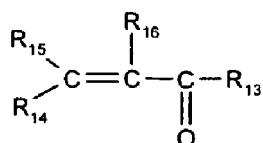
en donde R_6 , R_6' , R_7 y R_7' son cada uno metilo, d_1 es un entero de 10 a 300, (alk) es alquíleno C_2-C_6 lineal o ramificado o un radical $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, X es -O- o -NH- y Q es un radical de la fórmula

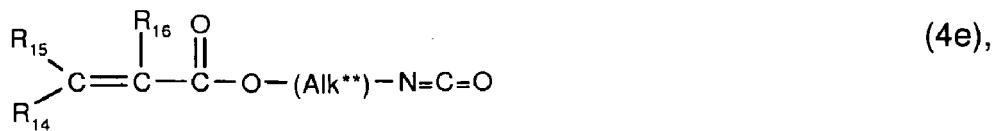


10. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el agente de transferencia de cadena es un tiol orgánico primario que tiene un grupo hidroxi, amino, N-alquilamino C₁-C₆ o un grupo carboxi.

11. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 1, en donde los componentes en la etapa (a) se utilizan en una proporción molar de 0,5 a 5 equivalentes de agente de transferencia de cadena: 1 equivalente de entrecruzador que contiene polisiloxano: 5 a 60 equivalentes de monómero(s) hidrofílico(s).

25 12. Un prepolímero de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el copolímero de la etapa (a) reacciona en la etapa
(b) con un compuesto de fórmula





en donde R_{13} es halógeno, hidroxi, alcoxi $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ no sustituido o sustituido con hidroxio fenoxi, R_{14} , y R_{15} son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$, fenilo, carboxi o halógeno, R_{16} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ o halógeno, R_{17} y R_{17}' son cada uno un radical etilénicamente insaturado que tiene de 2 a 6 átomos de C, o R_{17} y R_{17}' forman juntos un radical bivalente $-\text{C}(\text{R}_{14})=\text{C}(\text{R}_{16})-$ en donde R_{14} y R_{16} son como se definió anteriormente, y (Alk^{**}) es alquíleno $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$, y (Alk^{**}) es alquíleno $\text{C}_2\text{-}\text{C}_{12}$.

10 13. Un lente de contacto blando, que comprende un material de hidrogel de silicona que se obtiene por curado de un material que forma una lente en un molde, en donde el material que forma la lente incluye un prepolímero polimerizable o actínicamente entrecruzable de una de las reivindicaciones 1 a 12,

20 en donde se obtiene el prepolímero por medio de: (a) copolimerización de una mezcla polimerizable para obtener un copolímero con los primeros grupos funcionales, en donde la mezcla polimerizable incluye un primer monómero hidrofílico, al menos un entrelazador que contiene polisiloxano, un agente de transferencia de cadena que tiene un primer grupo funcional, un segundo monómero hidrofílico; y (b) la reacción de un compuesto orgánico con el producto de copolimerización para formar el prepolímero entrecruzable que tiene grupos etilénicamente insaturados, en donde el compuesto orgánico incluye un grupo etilénicamente insaturado y un segundo grupo funcional,

25 en donde el segundo grupo funcional del compuesto orgánico reacciona con uno de los primeros grupos funcionales del producto de copolimerización, en donde el segundo monómero hidrofílico está presente en una cantidad suficiente para producir el prepolímero resultante que, después de la purificación, puede ser actínica o térmicamente entrecruzado para formar un material de hidrogel de silicona, en donde el material de hidrogel de silicona tiene una cantidad reducida de extraíbles no volátiles.

30 14. Un proceso para la fabricación de un prepolímero actínicamente entrecruzable, que comprende:

(1) obtener una mezcla de reacción que comprende un primer monómero hidrofílico, al menos un entrelazador que contiene polisiloxano, un segundo monómero hidrofílico, y un agente de transferencia de cadena que tiene un primer grupo funcional y presente en una cantidad que tiene una concentración inicial deseada;

35 (2) ajustar la temperatura de la mezcla de reacción con el propósito de iniciar la reacción de polimerización;

(3) dosificar el agente de transferencia de cadena a la mezcla de reacción a una tasa suficiente para tener una concentración comparable a la concentración inicial deseada hasta añadir una cantidad total deseada del agente de transferencia de cadena;

40 (4) después de completar la dosificación del agente de transferencia de cadena manteniendo la mezcla de reacción a la temperatura de reacción con el propósito de completar la reacción para obtener un producto de copolimerización con los primeros grupos funcionales; y

45 (5) la reacción de un compuesto orgánico con el producto de copolimerización para formar el polímero entrecruzable que tiene grupos etilénicamente insaturados en donde el compuesto orgánico incluye un grupo etilénicamente insaturado y un segundo grupo funcional,

50 en donde el segundo grupo funcional del compuesto orgánico reacciona con uno de los primeros grupos funcionales del producto de copolimerización, en donde dicho prepolímero entrecruzado puede ser entrecruzado para formar un material de hidrogel de silicona;

55 en donde la porción del agente de transferencia de cadena que está presente en la mezcla inicial de reacción de acuerdo a (1) es de 10 a 40% en peso del peso total del agente de transferencia de cadena, y el restante 60 a 90% en peso se dosifica en la etapa (3), en donde el segundo monómero hidrofílico seleccionado del grupo que consiste de 2-hidroxietil acrilato (HEA), glicidil metacrilato (GMA), N-vinilpirrolidona (NVP), ácido acrílico (AA), y un alcoxi $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ polielénil glicol (met)acrilato que tiene un peso molecular promedio de 200 a 1500; y

60 en donde la temperatura de la mezcla de reacción se ajusta a una temperatura entre 35 a 80°C en la etapa (2) y se mantiene en las etapas (3) y (4).