



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 272**

51 Int. Cl.:
C08G 18/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05851722 .8**

96 Fecha de presentación : **14.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1831278**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Prepolímeros de polisiloxano para dispositivos biomédicos.**

30 Prioridad: **29.12.2004 US 640159 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2009

73 Titular/es: **BAUSCH & LOMB INCORPORATED**
One Bausch & Lomb Place
Rochester, New York 14604-2701, US

72 Inventor/es: **Lai, Yu-chin;**
Lang, Weihong y
Quinn, Edmond, T.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 329 272 T3

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

DESCRIPCIÓN

Prepolímeros de polisiloxano para dispositivos biomédicos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a copolímeros de hidrogel que son útiles para fabricar dispositivos biomédicos, particularmente dispositivos oftálmicos incluyendo lentes de contacto, lentes intraoculares e implantes oftálmicos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los hidrogeles representan una clase deseable de materiales para la fabricación de diversos dispositivos biomédicos, incluyendo dispositivos oftálmicos tales como lentes de contacto. Un hidrogel es un sistema polimérico reticulado hidratado que contiene agua en un estado de equilibrio. Las lentes de hidrogel ofrecen una biocompatibilidad y comodidad deseables. Los hidrogeles de silicona son una clase conocida de hidrogeles y se caracterizan por la inclusión de un material que contiene silicona. Típicamente, un monómero que contiene silicona se copolimeriza por polimerización de radicales libres con un monómero hidrófilo, funcionando el monómero que contiene silicona o el monómero hidrófilo como un agente reticulante (definiéndose un reticulante como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables), o puede emplearse un reticulante diferente. Una ventaja de los hidrogeles de silicona sobre los hidrogeles que no son de silicona es que, típicamente, los hidrogeles de silicona tienen mayor permeabilidad al oxígeno debido a la inclusión del monómero que contiene silicona.

Se han descrito diversos prepolímeros basados en polisiloxano con enlaces urea o uretano como monómeros que contienen silicona potenciales para hidrogeles de silicona. Estos diversos prepolímeros pueden diferir en sus métodos de preparación y en sus características/propiedades físicas y, por lo tanto, pueden presentar un comportamiento divergente cuando se combinan con otros monómeros para copolímeros de hidrogel.

Una clase de prepolímeros de polisiloxano que contienen uretano o urea implica proteger terminalmente un polisiloxano-diol o polisiloxano-diamina con un monómero etilénicamente insaturado que tiene un grupo isocianato tal como metacrilato de isocianatoetilo (IEM). Por ejemplo, haciendo reaccionar el IEM con polidimetilsiloxano terminado en hidroxilo, se forma un prepolímero. En general, esta clase de prepolímero presenta una compatibilidad similar con monómeros hidrófilos como el prepolímero correspondiente sin el enlace uretano, especialmente para prepolímeros de mayor peso molecular. Además, en general, estos prepolímeros son líquidos a temperatura ambiente. Se encuentran ejemplos de dichos prepolímeros en la Patente de Estados Unidos N° 4.605.712 (Mueller *et al.*).

Una segunda clase de prepolímeros de polisiloxano que contienen uretano emplea un diisocianato para generar enlaces uretano. En general, estos prepolímeros se preparan por reacción de 2 moles de diisocianato con un polidimetilsiloxano terminado en hidroxilo, seguido de protección terminal con metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA). Esta clase presenta una ligera mejora en la compatibilidad con monómeros hidrófilos tales como N,N-dimetilacrilamida (DMA), dependiendo del peso molecular del polisiloxano. Además, en general, es líquido a temperatura ambiente. Se encuentran ejemplos de dichos prepolímeros en la Patente de Estados Unidos N° 4.136.250 (Mueller *et al.*).

La Patente de Estados Unidos N° 5.034.461 (Lai *et al.*) describe diversos prepolímeros de uretano o urea que contienen polisiloxano. Generalmente, estos prepolímeros proceden de un diol de cadena corta, un polidimetilsiloxano terminado en hidroxilo y un diisocianato, de modo que las estructuras recuerdan a un elastómero de poliuretano segmentado; estos prepolímeros están protegidos terminalmente con radicales etilénicamente insaturados polimerizables, tales como HEMA que ha reaccionado con isocianato. Estos prepolímeros pueden copolimerizarse con un comonómero hidrófilo para formar un copolímero de hidrogel de silicona que sea útil como un material de lente de contacto u otra aplicación de dispositivo biomédico. Los prepolímeros preferidos del documento US 5.034.461 están compuestos por segmentos de polisiloxano blandos (representados por A en las fórmulas de patente) y segmentos duros fuertes (representados por *D*G*D* en las fórmulas de patente) y están protegidos terminalmente con radicales etilénicamente insaturados polimerizables.

Los prepolímeros que contienen polisiloxano de esta invención comprenden más enlaces polares uretano o urea por peso molecular de polisiloxano en comparación con las Patentes de Estados Unidos N° 4.136.250 ó 4.605.712 y el segmento blando del polisiloxano se une a grupos polimerizables a través de un diisocianato que proporciona dos enlaces uretano/urea en lugar de un enlace uretano/urea en el caso de la 4.605.712 y, por lo tanto, son más compatibles con monómeros hidrófilos.

Los prepolímeros que contienen polisiloxano de esta invención comprenden segmentos duros relativamente más débiles que los prepolímeros preferidos en el documento US 5.034.461. Se ha descubierto que esto conduce a varias ventajas. En primer lugar, los presentes prepolímeros tienden a tener una menor viscosidad a temperatura ambiente; de hecho son fluidos, haciéndolos más fáciles de procesar en dispositivos biomédicos de moldeo en comparación con prepolímeros con solamente segmentos duros fuertes tales como los descritos en el documento US 5.034.461. En segundo lugar, esta disposición permite formar un prepolímero de mayor contenido de silicona, permitiendo de este modo la formación de copolímeros con mayores permeabilidades de oxígeno en comparación con prepolímeros descritos en los documentos US 4.126.205 ó 4.605.712. En los prepolímeros descritos en estas patentes, el uso de mayores cantidades de polisiloxano conduce con frecuencia a incompatibilidad cuando se mezclan mezclas de monómeros para

moldeo. En tercer lugar, en algunos casos, pueden obtenerse copolímeros que ofrezcan las mayores permeabilidades de oxígeno sin un alto módulo.

Sumario de la invención

La invención proporciona un copolímero de hidrogel que es útil para formar dispositivos biomédicos. El copolímero de hidrogel que es el producto de polimerización hidratado de una mezcla monomérica, que comprende un prepolímero representado por la fórmula general:



en la que:

cada M es de forma independiente un radical etilénicamente insaturado polimerizable;

cada Dii es de forma independiente un resto dirradical de un diisocianato;

cada PS es de forma independiente un resto dirradical de un polisiloxano-diol o -diamina;

cada * es de forma independiente -NH-CO-NH-, -NH-COO- o -OCO-NH; y

x es al menos 2, y un comonomero hidrófilo, y en el que el copolímero de hidrogel tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos 100 barrer.

Se prefieren especialmente copolímeros de hidrogel que tienen un contenido de agua de al menos el 20 por ciento en peso, un módulo no superior a 100 g/mm² y/o una permeabilidad al oxígeno de al menos 100 barrer.

Esta invención proporciona además un dispositivo biomédico compuesto por el copolímero de hidrogel, especialmente un dispositivo oftálmico tal como una lente de contacto o una lente intraocular.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Los prepolímeros de esta invención están representados por la fórmula:



en la que:

cada M es de forma independiente un radical etilénicamente insaturado polimerizable;

cada Dii es de forma independiente un resto dirradical de un diisocianato;

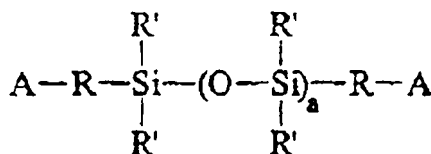
cada PS es de forma independiente un resto dirradical de un polisiloxano-diol o una polisiloxano-diamina;

cada * es de forma independiente -NH-CO-NH-, -NH-COO- o -OCO-NH; y

x es al menos 2.

En general, los bloques *Dii*PS de fórmula (I) pueden caracterizarse como compuestos por segmentos duros relativamente débiles (representados por *Dii*) y segmentos blandos (representados por PS).

Los prepolímeros incluyen segmentos blandos que contienen polisiloxano, representados por PS en la fórmula (I). Más particularmente, este segmento que contiene polisiloxano procede de polisiloxanos protegidos terminalmente con radicales hidroxilo o amino:



en los que cada A es un radical hidroxilo o amino;

cada R se selecciona de forma independiente de un grupo alquileo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, donde los átomos de carbono pueden incluir enlaces éter, uretano o ureído entre los mismos;

ES 2 329 272 T3

cada R' se selecciona de forma independiente de hidrógeno, radicales hidrocarburo monovalentes o radicales hidrocarburo monovalentes sustituidos con halógeno en los que los radicales hidrocarburo tienen de 1 a 20 átomos de carbono que pueden incluir enlaces éter entre los mismos y

5 a es al menos 1.

Son radicales R preferidos alquileo opcionalmente sustituido con radicales éter. Los radicales R' preferidos incluyen: grupos alquilo, grupos fenilo, grupos alquilo fluorosustituidos y grupos alqueno, grupos éter opcionalmente sustituidos. Los radicales R' especialmente preferidos incluyen: alquilo, tal como metilo; o fluoroalquilo que incluye opcionalmente enlaces éter, tal como $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_z-\text{H}$ donde z es de 1 a 6.

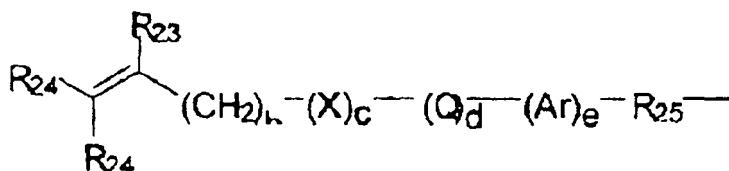
Preferiblemente, a es de aproximadamente 10 a aproximadamente 100, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 60. El Mn de PS varía de 1000 a 8000, más preferiblemente de 2000 a 6000.

15 Están disponibles en el mercado diversos polisiloxano-dioles y polisiloxano-diaminas. Además, se proporcionan síntesis representativas de polisiloxanos en los Ejemplos.

Los segmentos que contienen polisiloxano mencionados anteriormente se unen mediante diisocianatos que reaccionan con la funcionalidad hidroxilo o amino de los segmentos que contienen polisiloxano. En general, puede emplearse cualquier diisocianato. Estos diisocianatos pueden ser alifáticos o aromáticos e incluyen alquilo, alquil cicloalquilo, cicloalquilo, aromático de alquilo y diisocianatos aromáticos, que tienen preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono en el resto alifático o aromático. Los ejemplos específicos incluyen diisocianato de isofozona, hexametileno-1,6-diisocianato, diisocianato de 4,4'-d ciclohexilmetano, diisocianato de tolueno, diisocianato de 4,4'-difenilo, diisocianato de 4,4'-difenilmetano, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de 1,4-fenileno-4,4'-difenilo, 1,3-bis-(4,4'-isocianato metil)ciclohexano y diisocianato de ciclohexano.

En la fórmula (I), x es al menos dos, más preferiblemente al menos tres.

30 Los prepolímeros están protegidos terminalmente en ambos extremos con un radical etilénicamente insaturado polimerizable representado por M en la fórmula (I). Pueden representarse radicales M representativos mediante la fórmula:



en la que:

45 R₂₃ es hidrógeno o metilo;

cada R₂₄ es hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical $-\text{CO}-\text{Y}-\text{R}_{26}$ en el que Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$;

50 R₂₅ es un radical alquileo divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

R₂₆ es un radical alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

Q indica $-\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$ o $-\text{COO}-$;

55 X indica $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$;

Ar indica un radical aromático que tiene de 6 a 30 átomos de carbono; b es de 0 a 6; c es 0 ó 1; d es 0 ó 1; y e es 0 ó 1.

60 Los precursores de protección terminal adecuados para formar los radicales M incluyen: (met)acrilatos terminados en hidroxilo, tales como 2-hidroxietilmetacrilato, 2-hidroxietilacrilato y 3-hidroxipropilmetacrilato; y (met)acrilatos terminados en amino, tales como t-butilaminoetilmetacrilato y aminoetilmetacrilato; y ácido (met)acrílico. (Como se usa en este documento, el término "(met)" indica un sustituyente metilo opcional. Por lo tanto, los términos tales como
65 "(met)acrilato" indican metacrilato o acrilato, y "ácido (met)acrílico" indica ácido metacrílico o ácido acrílico).

ES 2 329 272 T3

Un esquema de reacción representativo para formar los prepolímeros es el siguiente. En primer lugar, se hace reaccionar un diisocianato con el polisiloxano-diol.



En este esquema, * designa un radical uretano -NH-COO- o -OCO-NH-. En general, esta reacción se realiza en presencia de un catalizador, tal como dilaurato de dibutilestaño y en un disolvente, tal como cloruro de metileno y con calentamiento a reflujo.

Por último, este producto se protege terminalmente con el radical etilénicamente insaturado polimerizable.



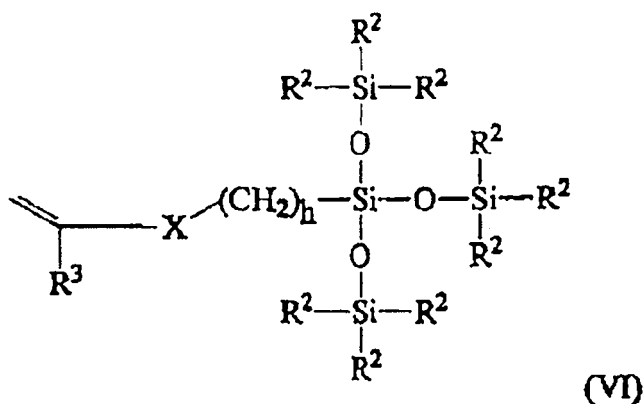
En el esquema de reacción anterior, la reacción del polisiloxano-diol con el diisocianato produce radicales uretano (-NH-COO- o -OCO-NH-). Como alternativa, la reacción de polisiloxano-diaminas con diisocianatos produciría radicales urea (NH-CO-NH-). Se conocen en la técnica otros métodos para formar polímeros de uretano o urea y se ilustran síntesis representativas en los Ejemplos.

Los copolímeros de hidrogel de esta invención se forman por copolimerización de los prepolímeros de esta invención con uno o más comonómeros hidrófilos. Puesto que los prepolímeros están protegidos terminalmente con radicales etilénicamente insaturados polimerizables, son polimerizables por polimerización de radicales libres. Las mezclas monoméricas empleadas en la invención incluyen monómeros formadores de lentes o formadores de dispositivos convencionales. (Como se usa en este documento, el término "monómero" o "monomérico" y términos similares indican compuestos de peso molecular relativamente bajo que son polimerizables por polimerización de radicales libres, así como compuestos de mayor peso molecular también denominados "prepolímeros", "macromonómeros" y términos relacionados). Para copolímeros, los presentes prepolímeros se incluyen en la mezcla de monómeros a del 5 al 95 por ciento en peso, preferiblemente del 20 al 70 por ciento en peso.

Se incluye un comonómero hidrófilo en la mezcla monomérica inicial que contiene el presente prepolímero para formar un copolímero de hidrogel. Los comonómeros hidrófilos representativos incluyen: ácidos carboxílicos insaturados, tales como ácidos metacrílico y acrílico; alcoholes sustituidos con (met)acrílico, tales como 2-hidroxietilmetacrilato, 2-hidroxietilacrilato y metacrilato de glicerilo; lactamos de vinilo, tales como N-vinil pirrolidona; y (met)acrilamidas, tales como metacrilamida y N,N-dimetilacrilamida. Un hidrogel es un sistema polimérico reticulado que puede absorber y retener agua en un estado de equilibrio. Para copolímeros de hidrogel, se incluye al menos un monómero hidrófilo en la mezcla de monómeros a del 20 al 60 por ciento en peso, preferiblemente del 25 al 50 por ciento en peso.

Otra clase de monómeros formadores de lentes o formadores de dispositivos son monómeros que contienen silicona. En otras palabras, puede incluirse otro comonómero que contiene silicona además del presente prepolímero en la mezcla monomérica inicial, por ejemplo, si se desea obtener un copolímero con mayor permeabilidad al oxígeno.

Una clase adecuada de monómeros que contienen silicona incluyen monómeros de polisiloxanilalquilo monofuncionales voluminosos representados por la Fórmula (VI):



X indica -COO-, -CONR⁴-, -OCOO- o -OCONR⁴- donde cada R⁴ es H o alquilo inferior; R³ indica hidrógeno o metilo; h es de 1 a 10; y cada R² indica de forma independiente un radical alquilo inferior o alquilo halogenado, un radical fenilo o un radical de la fórmula



ES 2 329 272 T3

en la que cada R⁵ es de forma independiente un radical alquilo inferior o un radical fenilo. Dichos monómeros voluminosos incluyen específicamente metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), metilmetacrilato de pentametilsiloxano, tris(trimetilsiloxi)metacriloxipropilsilano, metildi(trimetilsiloxi)metacriloximetil silano, carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil] propil vinilo y carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil] propil vinilo.

Se conocen en la técnica diversos monómeros que contienen silicona difuncionales y multifuncionales y pueden usarse como un comonómero si se desea. Las mezclas de monómeros pueden incluir el monómero de silicona, además de los presentes prepolímeros, a del 0 al 50 por ciento en peso, preferiblemente del 5 al 30 por ciento en peso cuando estén presentes.

En el caso de hidrogeles de silicona, la mezcla de monómeros incluye un monómero reticulante (definiéndose un monómero reticulante como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables). Puesto que los presentes prepolímeros están protegidos terminalmente en ambos extremos con un radical polimerizable, los prepolímeros funcionarán como un reticulante. Opcionalmente, puede añadirse un monómero reticulante complementario a la mezcla monomérica inicial. Los monómeros reticulantes representativos incluyen: divinilbenceno, metacrilato de alilo, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol, derivados de carbonato de vinilo de los dimetacrilatos de glicol y metacrilato de 1-etileno, 2-vinilcarbonato. Cuando se emplea un agente reticulante complementario, este material monomérico puede incluirse en la mezcla monomérica a del 0,1 al 20 por ciento en peso, más preferiblemente a del 0,2 al 10 por ciento en peso.

En el caso de lentes intraoculares, las mezclas de monómeros pueden incluir además un monómero para aumentar el índice de refracción del copolímero resultante. Son ejemplos de dichos monómeros (met)acrilatos aromáticos, tales como (met)acrilato de fenilo, (met)acrilato de feniletilo y (met)acrilato de bencilo.

Puede incluirse un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial. Como se usa en este documento, la expresión "diluyente orgánico" incluye compuestos orgánicos que son sustancialmente no reactivos con los componentes de la mezcla inicial y, con frecuencia, se usa para minimizar la incompatibilidad de los componentes monoméricos en esta mezcla. Los diluyentes orgánicos representativos incluyen: alcoholes monohídricos, tales como alcoholes monohídricos C₂-C₁₀; dioles tales como etilenglicol; polioles tales como glicerina; éteres tales como éter monoetilico de dietilenglicol; cetonas tales como metiletilcetona; ésteres tales como heptanoato de metilo; e hidrocarburos tales como tolueno.

En la formación de lentes u otros dispositivos biomédicos, las mezclas monoméricas pueden cargarse en un molde y después someterse a calor y/o radiación luminosa, tal como radiación UV, para efectuar el curado, o polimerización de radicales libres de la mezcla de monómeros en el molde. Se conocen diversos procesos para curar una mezcla monomérica en la producción de lentes de contacto u otros dispositivos biomédicos, incluyendo moldeo por centrifugación y moldeo estático. Los métodos de moldeo por centrifugación implican cargar la mezcla de monómeros en un molde y centrifugar el molde de una forma controlada al tiempo que se expone la mezcla de monómeros a la luz. Los métodos de moldeo estático implican cargar la mezcla de monómeros entre dos secciones de molde que forman una cavidad de molde que proporciona una forma de artículo deseada y curar la mezcla de monómeros por exposición a calor y/o luz. En el caso de lentes de contacto, una sección de molde se conforma para formar la superficie de lente anterior y la otra sección de molde se conforma para formar la superficie de lente posterior. Si se desea, el curado de la mezcla monomérica en el molde puede seguirse de una operación de fabricación a máquina para proporcionar una lente de contacto o artículo que tenga una configuración final deseada. Dichos métodos se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 3.408.429, 3.660.545, 4.113.224, 4.197.266, 5.271.875 y 5.260.000, cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia. Además, las mezclas de monómeros pueden moldearse en forma de barras o botones, que después se cortan en un torno en una forma deseada, por ejemplo, en un artículo en forma de lente.

Una aplicación preferida de los presentes prepolímeros son lentes de contacto de hidrogel. Para aplicaciones de lentes de contacto, se prefiere que el copolímero de hidrogel, cuando está completamente hidratado, tenga un contenido de agua de al menos el 20 por ciento en peso, según se mide gravimétricamente.

Además, en algunos casos, se prefiere que el copolímero de hidrogel tenga un módulo de elasticidad a tracción no superior a 100 g/mm². El módulo puede medirse con un instrumento Instron (Modelo 4502) de acuerdo con la norma ASTM D-1708a, en el que la muestra de película de copolímero de hidrogel se sumerge en solución salina tamponada con borato. Un tamaño apropiado de la muestra de película es una longitud de medida de 22 mm y una anchura de 4,75 mm, donde la muestra tiene además extremos que conforman una forma de hueso de perro para alojar la sujeción de la muestra con pinzas del instrumento Instron y espesor de 200 ± 50 micrómetros.

Se prefiere que el copolímero de hidrogel tenga una permeabilidad al oxígeno de al menos 100 barrer, más preferiblemente, de al menos 150 barrer. La permeabilidad al oxígeno (también denominada Dk) se determina mediante el siguiente procedimiento. La permeabilidad al oxígeno de hidrogeles de silicona se mide por el método polarográfico (ANSI Z80.20-1998) usando un instrumento Permeámetro de O₂ Modelo 201T (Createch, Albany, California Estados Unidos) que tiene una sonda que contiene un cátodo de oro circular central en su extremo y un ánodo de plata aislado del cátodo. Sólo se toman mediciones en muestras de películas de hidrogel de silicona planas previamente inspeccionadas sin agujeros de alfiler de tres espesores de centro diferentes que varían de 150 a 600 micrómetros. Pueden medirse mediciones del espesor central de las muestras de película usando un indicador de espesor electrónico

ES 2 329 272 T3

Rehder ET-1. En general, las muestras de película tienen la forma de un disco circular. Se toman mediciones con la muestra de película y la sonda sumergida en un baño que contiene solución salina tamponada con fosfato (PBS) circulante equilibrada a 35°C +/- 0,2°C. Antes de sumergir la sonda y la muestra de película en el baño de PBS, la muestra de película se coloca y se centra en el cátodo previamente humedecido con el PBS equilibrado, asegurándose de que no existan burbujas de aire ni PBS excesivo entre el cátodo y la muestra de película y después la muestra de película se fija en la sonda con una tapa de montaje, contactando la porción de cátodo de la sonda solamente con la muestra de película. Para películas de hidrogel de silicona, frecuentemente es útil emplear una membrana de polímero de Teflón, por ejemplo, que tiene una forma de disco circular, entre el cátodo de la sonda y la muestra de película. En dichos casos, la membrana de Teflón se coloca primero en el cátodo humedecido previamente y después se coloca la muestra de película en la membrana de Teflón, asegurándose de que no existan burbujas de agua ni PBS en exceso por debajo de la membrana de Teflón o de la muestra de película. Una vez que se recogen las mediciones, sólo deberían introducirse en el cálculo del valor Dk los datos con un valor de coeficiente de correlación (R²) de 0,97 o superior. Se obtienen al menos dos mediciones de Dk por espesor y que cumplen el valor de R². Usando análisis de regresión conocidos, se calcula la permeabilidad al oxígeno (Dk) de las muestras de película que tienen al menos tres espesores diferentes. Cualquier muestra de película hidratada con soluciones distintas de PBS se empapa primero en agua purificada y se deja equilibrar durante al menos 24 horas y después se empapa en PHB y se deja equilibrar durante al menos 12 horas. Los instrumentos se limpian frecuentemente y se calibran frecuentemente usando patrones RGP. Se establecen los límites superior e inferior por cálculo de un +/- 8,8% de los valores de Reposición establecidos por William J. Benjamin, *et al.*, *The Oxygen Permeability of Reference Materials*, *Optom Vis Sci* 7 (12s): 95 (1997), cuya descripción se incorpora en este documento en su totalidad:

Nombre del Material	Valores de Reposición	Límite Inferior	Límite Superior
Fluoroperm 30	26,2	24	29
Menicon EX	62,4	56	66
Quantum II	92,9	85	101

Los siguientes Ejemplos ilustran diversas realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de α,ω -bis(4-hidroxibutil)polidimetilsiloxano (Mn de aproximadamente 3600)

Se cargó lo siguiente en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con un condensador de reflujo: 51,26 gramos de 1,3-bis(hidroxibutil) tetrametildisiloxano; 863 gramos de dimetoxidimetilsilano; 126 gramos de agua destilada; y 14,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Después se separó por destilación el metanol durante un periodo de 5 horas. Después, se añadieron 279 ml de agua destilada y 279 ml de HCl concentrado y el contenido se calentó a reflujo a 100°C durante 3 horas. El producto bruto se separó después de la fase acuosa. Después, se añadieron 600 ml de éter dietílico y 400 ml de agua destilada y la solución se extrajo dos veces con 400 ml de solución de bicarbonato sódico (0,5%) y después con agua destilada hasta que el lavado tenía un pH neutro. Después, el producto se añadió lentamente en una mezcla de metanol/agua (406 g/118 g). Se separó la fase orgánica del fondo, se le añadió éter dietílico y se secó con sulfato de magnesio. Después, el éter se separó al vacío a temperatura ambiente y el residuo se separó adicionalmente al vacío (0,07 mm torr) a 80°C. Se recuperó el producto final. El peso molecular (Mn) según se determinó por valoración era de 3598.

Ejemplo 2

Preparación de prepolímero de α,ω -polidimetilsiloxano usando PDMS del Ejemplo 1

Se conectó un matraz de fondo redondo de 500 ml de 3 bocas seco a un tubo de entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo. Se añadió lo siguiente al matraz al mismo tiempo: diisocianato de isoforona (9,188 g, 41,333 mmol) (IPDI); α,ω -bis(4-hidroxibutil)-polidimetilsiloxano del Ejemplo 1 (114,68 g, 31,873 mmol) (PDMS); dilaurato de dibutilestano (0,327 g); y 180 ml de cloruro de metileno. El contenido se calentó a reflujo. Después de una noche, se determinó que la cantidad de isocianato disminuía hasta el 22,0% por valoración. El contenido se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se añadió 1,1'-bi-2-naftol (0,0144 g) y metacrilato de 2-hidroxietilo (2,915 g, 22,399 mmol) y el contenido se agitó a temperatura ambiente hasta que el pico de isocianato a 2267 cm⁻¹ desaparecía del espectro de IR del producto. Después se separó el disolvente a presión reducida y se recuperó el producto (126 g). Teóricamente, el prepolímero tenía 3 bloques que contenían PDM (x aproximadamente 3).

ES 2 329 272 T3

Ejemplo 3

Preparación de prepolímero de α,ω -polidimetilsiloxano usando PDMS del Ejemplo 1

5 Se sigue el procedimiento general del Ejemplo 2, excepto por que la proporción molar de PDMS respecto a IPDI es de 4:5, respectivamente. Se recuperaron 149,6 g de prepolímero. Teóricamente, el prepolímero tenía 4 bloques que contenían PDMS (x aproximadamente 4).

Ejemplo 4

10

Preparación de prepolímero de α,ω -polidimetilsiloxano usando PDMS del Ejemplo 1

15 Se sigue el procedimiento general del Ejemplo 2, excepto por que la proporción molar de PDMS respecto a IPDI es de 5:6, respectivamente. Se recuperaron 159,9 g de prepolímero. Teóricamente, el prepolímero tenía 5 bloques que contenían PDMS (x aproximadamente 5).

Ejemplos 5-14

Copolímeros

20

25 Se realizaron mezclas de monómeros por mezcla de los siguientes componentes enumeradas en las Tablas 1 y 2 en cantidades por peso: prepolímeros de los Ejemplos 2, 3 y 4; metacriloxipropil tri(metilsiloxi)silano de (TRIS); N,N-dimetilacrilamida (DMA); metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), N-vinil pirrolidona (NVP); y/o vinilcarbonato de metacriloxietilo (HemaVC). Además, cada mezcla de monómeros incluía: 1,4-bis(2-metacrilamidoetilamino)antraquinona como un tinte (150 ppm); hexanol como diluyente (10 partes en peso); e iniciador UV Darocur™ (Ciba Specialty Chemical, Ardsley NY) (0,5% en peso).

30 Las mezclas de monómeros se moldearon entre placas de vidrio tratadas con silano y después se curaron bajo luz UV durante 1 hora. Cada mezcla de monómeros se moldeó entre tres conjuntos de placas de vidrio, cada conjunto de placas separado por cintas de polímero de Teflon™ de diferentes espesores, de modo que se obtienen tres conjuntos de muestras de película para cada mezcla de monómeros, con espesores de película de aproximadamente 200, 400 y 600 micrómetros. Después, las películas curadas se extrajeron con isopropanol durante una noche, seguido de hidratación en agua desionizada (DI), se llevaron a ebullición en agua DI durante 4 horas y después se saturaron en solución salina tamponada con borato o solución salina tamponada con fosfato para dar películas de hidrogel. El contenido de agua se midió gravimétricamente. Se realizaron ensayos mecánicos en solución salina tamponada con borato de acuerdo con la norma ASTM D-1708a, analizada anteriormente. Las permeabilidades al oxígeno, indicadas en unidades Dk (o barrer) se midieron en solución tamponada con fosfato a 35°C usando películas aceptables con tres espesores diferentes, como se ha analizado anteriormente.

40

TABLA 1

Ejemplo	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
Ej. de prepolímero 2	65	65	60	65	--
Ej. de prepolímero 3	--	--	--	--	65
Tris	10	10	15	10	10
DMA	15	12	12	25	25
NVP	10	10	10	--	--
Hema	--	5	5	--	--
HemaVC	0,5	0,5	0,5	--	--
% Agua	19,6	18,4	19,1	19,3	22,3
Dk (barrer)	224	300	224	219	257
Módulo (g/mm ²)	187	180	143	152	102

65

TABLA 2

Ejemplo	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>
Ej. de prepolímero 3	65	60	--	--	--
Ej. de prepolímero 4	--	--	65	65	60
Tris	10	15	10	10	15
DMA	12	12	25	12	15
NVP	10	10	--	5	10
Hema	5	5	--	--	2
HemaVC	0,5	0,5	--	0,5	0,5
% Agua	ND	ND	25,9	ND	23,9
Dk (barrer)	ND	ND	171	ND	159
Módulo (g/mm ²)	ND	ND	85	ND	79

Las mezclas de monómeros preparadas en los Ejemplos 10, 11 y 13 eran turbias por lo que no se moldearon películas. Puesto que el prepolímero en estos ejemplos era menos polar, esto sugiere que los prepolímeros de menor polaridad son menos compatibles con monómeros hidrófilos. Todas las películas de hidrogel eran ópticamente transparentes.

Habiéndose descrito por lo tanto diversas realizaciones preferidas de la invención, los especialistas en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversas modificaciones, adiciones, y cambios en la misma sin alejarse de la invención, como se expone en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un copolímero de hidrogel que es el producto de polimerización hidratado de una mezcla monomérica que comprende un prepolímero representado por la fórmula general:



en la que:

cada M es de forma independiente un radical etilénicamente insaturado polimerizable;

cada Dii es de forma independiente un resto dirradical de un diisocianato;

cada PS es de forma independiente un resto dirradical de un polisiloxano-diol o una polisiloxano-diamina;

cada * es de forma independiente -NH-CO-NH-, -NH-COO- o -OCO-NH; y

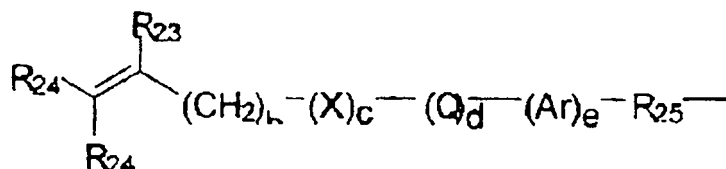
x es al menos 2, y un comonomero hidrófilo, y en el que el copolímero de hidrogel tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos 100 barrer.

2. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, en el que cada Dii es un resto dirradical de un diisocianato seleccionado del grupo que consiste en diisocianato de isoforona, hexametileno-1,6-diisocianato, diisocianato de 4,4'-d ciclohexilmetano, diisocianato de tolueno, diisocianato de 4,4'-difenilo, diisocianato de 4,4'-difenilmetano, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de 1,4-fenileno-4,4'-difenilo, 1,3-bis-(4,4'-isocianato metil)ciclohexano y diisocianato de ciclohexano.

3. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, en el que el Mn de PS varía de 1000 a 8000.

4. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, en el que x es al menos 3.

5. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, en el que cada M es de forma independiente un radical etilénicamente insaturado polimerizable de la fórmula:



en la que:

R²³ es hidrógeno o metilo;

cada R²⁴ es hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical -CO-Y-R₂₆ en el que Y es -O-, -S- o -NH-;

R²⁵ es un radical alquilenos divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

R²⁶ es un radical alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

Q es -CO-, -OCO- o -COO-;

X es -O- o -NH-;

Ar es un radical aromático que tiene de 6 a 30 átomos de carbono;

b es de 0 a 6; c es 0 ó 1; d es 0 ó 1; y e es 0 ó 1.

6. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, en el que:

cada M es 2-etilenmetacrilato;

cada Dii es el resto dirradical de diisocianato de isoforona;

ES 2 329 272 T3

cada PS es un resto dirradical de un polidimetilsiloxano-diol que tiene un Mn de al menos 2000; y

cada * es -NH-COO- o -OCO-NH-.

5

7. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, en el que el comonomero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en: ácidos carboxílicos insaturados; alcoholes sustituidos con (met)acrílico; lactamos de vinilo; y (met) acrilamidas.

10

8. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 7, en el que el comonomero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en: ácido metacrílico; ácido acrílico; 2-hidroxietilmetacrilato; metacrilato de glicerilo; N-vinil pirrolidona; metacrilamida; y N,N-dimetilacrilamida.

15

9. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, en el que la mezcla monomérica comprende además un monómero que contiene silicona monofuncional.

10. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 8, en el que la mezcla monomérica comprende además metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano.

20

11. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, que tiene un contenido de agua de al menos el 20% en peso.

12. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, que tiene un módulo no superior a 100 g/mm².

25

13. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, que tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos 150 barrer.

14. El copolímero de hidrogel de la reivindicación 1, que tiene un contenido de agua de al menos el 20 por ciento en peso, un módulo no superior a 100 g/mm² y una permeabilidad al oxígeno de al menos 150 barrer.

30

15. Un dispositivo biomédico que comprende un copolímero de hidrogel de la reivindicación 1.

16. Un dispositivo oftálmico que comprende un copolímero de hidrogel de la reivindicación 1.

35

17. El dispositivo oftálmico de la reivindicación 16, que es una lente de contacto o una lente intraocular.

40

45

50

55

60

65