



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 972**

51 Int. Cl.:  
**A61L 27/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00959377 .3**

86 Fecha de presentación : **24.08.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1206293**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.05.2002**

54 Título: **Homopolímeros que contienen agentes de entrecruzamiento e implantes oculares obtenidos a partir de ellos.**

30 Prioridad: **26.08.1999 US 383837**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2007**

73 Titular/es: **IOLTECH**  
**10 avenue Paul Langevin**  
**17180 Perigny, FR**

72 Inventor/es: **Liao, Xiuago y**  
**Gulati, Vijay**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 265 972 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**

Homopolímeros que contienen agentes de entrecruzamiento e implantes oculares obtenidos a partir de ellos.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a implantes oculares. Específicamente, se refiere a implantes oculares hechos a partir de homopolímeros que contienen agentes entrecruzadores químicos para interconectar cadenas de polímeros. Más específicamente, la presente invención se refiere a implantes oculares hechos a partir de homopolímeros que contienen agentes entrecruzadores químicos que tienen una capacidad única de producir una elasticidad estable en estos homopolímeros además de la producción de otras combinaciones únicas de propiedades químicas y físicas. La presente invención es particularmente adecuada para la producción de homopolímeros elastoméricos, blandos, ópticamente claros con un alto índice de refracción, baja adherencia y dispositivos médicos, incluyendo lentes intraoculares, implantes de la córnea, recubrimiento de la córnea, y lentes retractivas fáquicas, hechas a partir de tales homopolímeros.

**Antecedentes**

Por lo general, los “polímeros” comúnmente se entiende que son cualquiera de una amplia variedad de compuestos no metálicos u orgánicos sintéticamente producidos, que pueden ser moldeados en varias formas y endurecidos para su uso comercial. Están hechos a partir de productos de macromoléculas de alto peso molecular “polimerizando” o uniendo químicamente subunidades químicas individuales o “monómeros”. Hay esencialmente dos tipos de polímeros: homopolímeros y copolímeros. Los “homopolímeros” están compuestos repitiendo monómeros idénticos químicamente unidos juntos en las cadenas de polímero de varias longitudes. Los “copolímeros” están hechos a partir de combinaciones de al menos dos monómeros diferentes que son polimerizados para formar cadenas de monómeros diferentes alternantes o cadenas en las que diferentes monómeros son dispersados al azar por todas partes.

Ambos pueden ser tanto polímeros naturales como sintéticamente producidos. Los ejemplos de polímeros naturales incluyen, entre otros, proteínas, polisacáridos, el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el caucho, en el que las subunidades de monómero individual son, respectivamente, aminoácidos, azúcares, ácidos nucleicos e isopreno. Los polímeros sintéticos comunes, que incluyen plásticos y silicona, son hechos a partir de monómeros altamente químicamente reactivos incluyendo estirenos, acrilatos, silanoles y muchos otros. Los polímeros sintéticos se han vuelto una de las clases de moléculas más importantes desde su invención a la vuelta del siglo XX. Han tenido un impacto significativo en cada aspecto de la vida humana. Sin embargo, están continuamente en camino esfuerzos significativos para superar nuestro conocimiento, y avanzar en la ciencia de la química de los polímeros. Estos esfuerzos incluyen el desarrollo de materiales poliméricos superiores críticamente necesarios que tengan combinaciones en este momento no disponibles de propiedades físicas y químicas.

Las propiedades físicas y químicas tanto de homopolímeros como de copolímeros son dictadas por el grado y la naturaleza de las interacciones de la cadena del polímero dentro de los propios polímeros. Estas interacciones son, a su vez, una función de los tamaños de las subunidades monoméricas individuales, pesos, cargas y estructuras químicas. Los tipos más importantes de interacciones entre las cadenas del polímero son aquellas interacciones químicas que causan lo que se conoce en la técnica como “entrecruzamiento”. El entrecruzamiento puede ser definido como un procedimiento químico que une cadenas de polímero individuales juntas formando puentes químicos entre sí y entre las cadenas del polímero. Estos “entrecruzamientos” cierran las cadenas del polímero juntas en moléculas individuales inmensas en las que las cadenas de polímero individuales pueden deslizarse más entre sí o con relación a otras.

Hay esencialmente dos mecanismos por los cuales los polímeros pueden ser entrecruzados. El primer método de entrecruzamiento utiliza una fuente de energía externa, tal como una alta radiación de energía o calor, para inducir interacciones entre grupos funcionales químicamente reactivos dentro de los monómeros individuales de cada cadena de polímero formándose nuevos enlaces químicos entre las cadenas del polímero. Los polímeros entrecruzados usando tal fuente de energía externa deben estar compuestos de monómeros que sean susceptibles a tales reacciones químicas. Típicamente, tales monómeros tienen grupos químicos funcionales colgantes expuestos (partes del monómero que son químicamente reactivas y que se extienden desde la cadena de polímero, también llamados “restos”) que son capaces de interactuar con grupos colgantes químicamente compatibles en las cadenas adyacentes del polímero. Un ejemplo de este tipo de entrecruzamiento implica las proteínas naturales encontradas en la piel de animales. Estas proteínas son polímeros complejos compuestos de numerosos monómeros diferentes (aminoácidos) que contienen cada uno grupos químicos colgantes altamente reactivos incluyendo azufre, ácido carboxílico y restos de amina. Cuando el animal madura, los efectos acumulativos de la radiación UV (la exposición al sol) inducen el entrecruzamiento entre estas moléculas de proteína, cambiando la estructura física de estos polímeros y causando que la piel pierda su elasticidad natural y que se endurezca y se arrugue.

El segundo mecanismo de entrecruzamiento utiliza la adición de agentes de entrecruzamiento exógenos (una molécula multifuncional adicional, no parte de una cadena de polímero) en conjunción con la aplicación de un catalizador químico (o “acelerador”) que promueva la reacción entre los agentes de entrecruzamiento y los grupos químicos funcionales dentro de las cadenas del polímero. Tales reacciones químicas entre las cadenas de polímero usando agentes de entrecruzamiento no están limitadas a los polímeros con grupos químicos colgantes. En cambio, esta forma de entrecruzamiento químico funciona igualmente bien con subunidades de monómero más pequeñas (tales como el

## ES 2 265 972 T3

“isopreno” o el caucho natural) en las que el único grupo funcional reactivo es un doble enlace químico que es secuestrado dentro de la parte lineal de la molécula (la parte lineal de la cadena de polímero, que no se extiende desde la macromolécula). Por lo tanto, el uso de agentes de entrecruzamiento, solo o en conjunción con fuentes de energía externas tales como el calor y la radiación, proporciona un mecanismo de entrecruzamiento extremadamente versátil que puede producir cambios profundos de las propiedades del polímero.

Un ejemplo de los cambios drásticos que tales agentes de entrecruzamiento exógenos pueden producir en un polímero es la “vulcanización” del caucho. La vulcanización es el procedimiento de conectar o unir químicamente las cadenas del polímero de caucho natural (poliisopreno) usando azufre elemental como agente de entrecruzamiento exógeno. El calor y compuestos tales como peróxidos, óxidos metálicos, y quinonas cloradas también son usados para catalizar las reacciones químicas entre las cadenas del poliisopreno y el azufre. Sin la vulcanización, el caucho crudo natural es una masa extremadamente pegajosa y amorfa que no mantiene una forma y que es fácilmente solubilizada o disuelta por compuestos orgánicos tales como gasolina, aceite y acetona. Después del entrecruzamiento, el caucho crudo se endurece y se hace menos pegajoso, más resistente al endurecimiento inducido por el frío o el ablandamiento inducido por el calor, y resistente a disolventes orgánicos. Este caucho entrecruzado puede ser conformado en artículos comerciales y productos siempre que esté caliente y sea fluido, y conservará la forma conformada en el enfriamiento. Sin entrecruzamiento, el caucho natural no poseería estas propiedades beneficiosas requeridas para su amplio rango de aplicaciones industriales incluyendo neumáticos, zapatos, aislamientos eléctricos y artículos impermeables.

Estas técnicas de entrecruzamiento son empleadas comúnmente tanto con polímeros naturales como con sintéticos para crear compuestos poliméricos que tengan propiedades optimizadas para aplicaciones particulares. Sin embargo, entrecruzar polímeros es un procedimiento técnicamente difícil que debe ser controlado con precisión para obtener buenos resultados. Los agentes de entrecruzamiento pueden ser simples compuestos inorgánicos tales como el azufre usado para la vulcanización discutida anteriormente, o pueden ser compuestos orgánicos más complejos tales como el divinil-benceno usado en una amplia variedad de plásticos más raros. La cantidad de agente entrecruzador añadido, la velocidad a la que se realiza la reacción de entrecruzamiento y la densidad de los grupos químicos funcionales entrecruzables presentes en las cadenas del polímero todas contribuyen a las propiedades físicas y químicas del polímero resultante.

Por consiguiente, cualquier químico de polímeros afronta una serie de opciones difíciles y contrarias que a menudo causan compromisos necesarios para lograr los compuestos finales apropiados en una aplicación dada u objetivo. Además, es esencial para el químico de polímeros hacerse cargo de las propiedades físicas y químicas exactas que son deseadas en los compuestos del polímero final antes de que puedan ser seleccionados la química de entrecruzamiento y los mecanismos. A menudo, un procedimiento que acentúa una propiedad física deseable, tal como la dureza del polímero, tendrá un efecto adverso sobre otra propiedad deseable, tal como la adherencia superficial o la pegajosidad. Por lo tanto, cada aplicación de entrecruzamiento requiere una formulación de polímero única y un método sintético asociado para la producción incluyendo nuevas combinaciones de agente entrecruzador y monómero. Así, puede ser apreciado que el diseño y el desarrollo de un polímero para una tarea específica es una empresa complicada que puede implicar una sustancia química completamente nueva y dispositivos tecnológicos.

Quizás una de las aplicaciones más demandadas en los polímeros modernos está en el campo médico, tal como el campo de la oftalmología que trata con la estructura, la función, la reparación y las enfermedades del ojo. Cuando el daño o la enfermedad (típicamente las cataratas) requieren el reemplazo de la lente natural humana del ojo, se necesita una lente de polímero que tenga una combinación única de propiedades biológicas y físicas. Además del reemplazo de lentes intraoculares (LIO), las córneas dañadas pueden requerir implantes de la córnea o recubrimientos. Más recientemente, se han propuesto implantes médicos correctivos conocidos como lentes “fáquicas” usadas para aumentar o corregir la función de enfoque de luz de la lente natural. Generalmente, los polímeros usados para producir tales lentes e implantes oculares deben ser ópticamente claras, deben tener un índice de refracción dentro de un intervalo adecuado para la visión humana y ser biocompatibles. Además, tales implantes deben mostrar un equilibrio entre propiedades físicas contrarias de elasticidad y flexibilidad con una alta resistencia y estabilidad.

Las primeras LIO hechas a partir de polímeros tales como polimetilmetacrilato (PMMA) eran rígidas y requerían una incisión grande (mayor de 6 mm) para ser insertadas en el ojo. Esto a menudo causaba un proceso de curación prolongado e incómodo que además estimulaba el desarrollo de LIO blandas que podían ser dobladas e insertadas a través de una abertura bastante más pequeña (aproximadamente del orden de 4,0 mm o menos) para reducir el tiempo de cura y las potenciales complicaciones. Sin embargo, doblar una LIO para una pequeña implantación por incisión, aunque simple en la teoría, ha sido difícil de lograr debido a los fuertes requerimientos físicos contrarios requeridos de los polímeros usados para hacer tales implantes médicos. El plegado de una lente para implantación añade considerablemente más demandas a las dadas en los compuestos de polímero usados por requerir que los polímeros posean todos los atributos antes mencionados, claridad óptica, superficies no pegajosas, estabilidad y biocompatibilidad, entre otros, además de requerir también que el implante posea la flexibilidad suficiente para doblarse al tiempo que sea suficientemente estable para resistirse al daño y a la distorsión inducida por el plegamiento.

Los intentos iniciales para encontrar un compuesto polimérico que pudiera ser adecuado para uso con LIO plegables se centran en los monómeros de silicona. Las LIO de polímero de silicona poseían una excelente claridad óptica, un intervalo de índice de refracción adecuado, eran generalmente biocompatibles, y tenían una resistencia excelente. Sin embargo, estas lentes eran relativamente rígidas y difíciles de doblar requiriendo incisiones ideales más grandes, herramientas y técnicas de implantación especiales, y se sabe que se despliegan con una intensidad casi explosiva, da-

ñando potencialmente estructuras delicadas dentro del ojo. Además, los implantes de silicona han sido desfavorables debido a problemas de biocompatibilidad latentes. Por consiguiente, han sido investigados y desarrollados un número de polímeros alternativos orgánicos sin silicona derivados de acrilato y ésteres de acrilato.

5 Muchos tipos de polímeros de acrilato han sido usados o se han propuesto para la fabricación de LIO plegable. La mayoría de estos polímeros de acrilato propuestos son mezclas copoliméricas de múltiples monómeros que se requieren para producir la combinación deseada de propiedades intrínsecas a cada componente de monómero. Sin embargo, las dificultades técnicas en la fabricación de tales polímeros ópticos blandos y plegables han sido numerosas, reduciéndose enormemente la marcha del progreso en el campo. Los implantes oculares ideales o las lentes oculares, como se discute anteriormente, deben ser ópticamente claros y deben permanecer así durante un período prolongado de tiempo después de la implantación. El índice de refracción debe ser mayor de 1,50 y la lente debe ser establemente elástica y capaz de estirarse hasta un 150% de su tamaño de preextensión antes de la rotura (factor de elongación). El implante debe ser lo bastante blando para permitir un plegado de preinserción fácil y debe tener una superficie no pegajosa de modo que la lente insertada se despliegue de una manera fiable sin requerir una manipulación posterior o difícil.

Estas demandas opuestas a menudo son extremadamente difíciles de combinarse en un solo material. Por ejemplo, los polímeros con superficies de adherencia baja son a menudo demasiado duros y se rompen cuando se doblan. A la inversa, polímeros más blandos que se doblan fácilmente, son por lo general pegajosos, haciéndolos difíciles de manejar y complicando la implantación y el desdoblamiento después de la inserción. Además, el implante ocular ideal debe tener una estructura elástica estable que no será dañada, deformada, o destruida al doblarla, conservando al mismo tiempo todas las cualidades ópticas requeridas para funcionar como un implante acertado, lente o reemplazo córneo. A pesar de los avances casi continuos en la química de polímeros y el diseño de los implantes oculares, los copolímeros de la técnica anterior fallan en proporcionar LIO e implantes oculares que tengan estas combinaciones ideales de propiedades.

La mayoría de polímeros no de silicona usados para LIO e implantes oculares han sido copolímeros de acrilato que contienen generalmente combinaciones de monómeros individuales en concentraciones en el intervalo de aproximadamente 20 por ciento a 80 por ciento. Estos copolímeros se han polimerizado usando una variedad de técnicas conocidas en la técnica incluyendo fuentes de energía externas, agentes entrecruzadores exógenos, catalizadores y aceleradores. El entrecruzamiento, cuando se realiza, se lleva a cabo generalmente para estabilizar los polímeros utilizando concentraciones bajas de diacrilatos de peso molecular bajo, ésteres multifuncionales, epóxidos y dioles.

En contraste con estas técnicas y composiciones químicas conocidas, los presentes inventores, han determinado sorprendentemente que particularizando las configuraciones estructurales de sus agentes de entrecruzamiento conforme a las enseñanzas de la presente invención, se pueden producir materiales de homopolímero que posean combinaciones notablemente superiores de propiedades físicas y químicas que eran antes imposibles de conseguir con los homopolímeros y copolímeros disponibles en la actualidad. Por ejemplo, las lentes hechas a partir de homopolímeros de la presente invención, aunque sean ópticamente claras y notablemente elásticas, son físicamente estables y pueden ser conformadas en estructuras transversales muy delgadas que estaban disponibles antes sólo con polímeros considerablemente más duros.

Los implantes oculares, por consiguiente, incluyendo las LIO pueden ser producidos teniendo bordes periféricos marcadamente cónicos. Esto es particularmente importante con las LIO como la de la presente invención dado que ahora es posible fabricar lentes intraoculares elásticas establemente que tengan bordes bien definidos. Por consiguiente, la migración de células entre la parte trasera de la LIO y la cápsula posterior del ojo [un procedimiento que a menudo causa la opacificación de la cápsula posterior (OCP) impidiendo a la luz alcanzar la retina del ojo y posiblemente conducir a la ceguera], según se cree, es reducida considerablemente. El moldeo de lentes intraoculares de la técnica anterior a partir de polímeros de acrilato convencionales no puede ser realizado con tales bordes circulares cónicos con bordes bien definidos debido a la inestabilidad de los polímeros "blandos" convencionales cuando se conforman en tales configuraciones delgadas. Por consiguiente, los pacientes con LIO conformadas a partir de polímeros convencionales pueden ser más susceptibles a la migración de células y dar como resultado la OCP.

Además, como se sabe en la técnica, un procedimiento común quirúrgico no invasivo para eliminar la opacidad de la cápsula posterior es usar un láser, tal como un láser de itrio dopado con aluminio o YAG, para restaurar la visión del paciente. Este procedimiento, conocido como capsulotomía YAG, produce una incisión u orificio en la cápsula posterior opacificada lo que entonces permite el paso de luz a través de la retina. Sin embargo, una complicación rara del láser de capsulotomía es el daño de la lente que puede ocurrir si una LIO de polímero de acrilato convencional sin querer es golpeada por el láser YAG durante la Capsulotomía. Esto puede causar daño desde el rasgado de la lente hasta la fractura total de la lente lo que hace necesario su eliminación quirúrgica y su reemplazo.

El documento US 5 891 931 describe materiales de un dispositivo oftálmico de índice de refracción alto y plegable que contienen un cromóforo absorbente de UV, curado por exposición a luz azul usando un fotoiniciador de óxido de benzoilfosfina.

Materiales acrílicos blandos de índice de refracción alto que tienen una elongación a la rotura de al menos 150% y que son útiles como materiales de lentes intraoculares se describen en el documento WO 96/40303.

## ES 2 265 972 T3

El documento US 5 674 960 se refiere a polímeros de índice de refracción alto producidos por copolimerización de monómeros acrílicos.

5 En contraste, las LIO hechas a partir de los homopolímeros de la presente invención, además de ser menos susceptibles a la OCP, son menos susceptibles al daño por láser también. En el caso raro de que realmente ocurra la OCP en relación con las lentes de la presente invención, se cree que la consistencia “del tipo goma” de los homopolímeros de la presente invención dará unas LIO hechas a partir de ahí considerablemente menos susceptible a los efectos perjudiciales de los láseres YAG. Se reducirá así considerablemente, el rasgado y la rotura por láseres mal dirigidos. Por lo tanto, se cree que las LIO establemente blandas y elásticas fabricadas a partir de los nuevos homopolímeros de la  
10 presente invención reducirán considerablemente la aparición de la OCP así como se reducirá la aparición de daño de la lente por las capsulotomías con láser, de ser requerido posteriormente. Esto, a su vez, causará una menor incomodidad al paciente y complicaciones y considerablemente menores gastos médicos.

15 Una ventaja más de los homopolímeros estables y elásticos de la presente invención es sus índices de refracción notablemente altos. Por consiguiente, las LIO hechas a partir de estos homopolímeros pueden ser conformadas en formas transversales aún más delgadas que estaban antes disponibles sin prescindir de su resolución óptica. Así, las lentes producidas conforme a las enseñanzas de la presente invención pueden ser dobladas en configuraciones dobladas considerablemente más pequeñas, dando como resultado unas LIO que pueden ser insertadas en el ojo con incisiones más pequeñas (aproximadamente en el intervalo de 3,2 a 4,0 mm) que las LIO hechas a partir de polímeros plegables conocidos. Por lo tanto, debe ser apreciado por los expertos en la técnica que, tal como los polímeros plegables de  
20 silicona y acrilato de la técnica anterior representaron una mejora significativa en las LIO duras e inflexibles que las precedieron, las LIO hechas a partir de los homopolímeros de la presente invención proporcionan aún otro salto tecnológico hacia delante.

25 En consecuencia, como será discutido detalladamente en este documento, un objeto de la presente invención es proporcionar homopolímeros ópticamente claros y establemente elásticos entrecruzados con agentes entrecruzadores que producen una estructura rígida.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar LIO blandas, ópticamente claras y plegables con un alto índice de refracción, que tengan superficies de baja adherencia.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar LIO establemente elásticas que tengan bordes periféricos cuyos bordes de cónicos a bien definidos resistan al desgarro o a la rotura.

35 Es otro objeto de la presente invención proporcionar LIO hechas a partir de homopolímeros “del tipo goma” que sean resistentes al daño producido por láser YAG.

40 Es todavía un objeto más de la presente invención proporcionar LIO estables elásticas plegables que tengan índices de refracción suficientemente altos tal que las LIO pueden ser hechas de un tamaño que permita la inserción con una incisión realmente pequeña en el ojo.

### Sumario de la invención

45 Estos y otros objetos se logran según las composiciones y los artículos de la presente invención que utilizan agentes entrecruzadores que inducen una elasticidad estable que contienen grupos químicos rígidos que están dispuestos entre al menos dos grupos químicos polimerizables etilénicamente insaturados para producir homopolímeros ópticamente claros de alto índice de refracción con adherencia baja como se describe en la presente reivindicación 1. Cuando se hacen conforme a la enseñanza de la presente invención, estos homopolímeros tienen combinaciones únicas de propiedades físicas y químicas incluyendo temperaturas de transición vítrea iguales o menores a aproximadamente 15°C, índices de refracción mayores de 1,50, y elongaciones de rotura de al menos 150%. Estos homopolímeros con  
50 adherencia baja de alto índice de refracción ópticamente claros y establemente elásticos de la presente invención se ajustan particularmente bien para uso en dispositivos médicos tales como implantes oculares, incluyendo lentes intraoculares (LIO), implantes de la córnea o recubrimientos y lentes fáquicas.

55 En contraste con la técnica anterior, las LIO hechas a partir de homopolímeros con adherencia baja de alto índice de refracción ópticamente claros de la presente invención son establemente elásticas y pueden enrollarse o doblarse sin destruirse, deformarse o hacer daño a la forma o a la función resultante de las lentes. Las LIO hechas conforme a las enseñanzas de la presente invención pueden ser conformadas teniendo configuraciones con bordes periféricos cónicos que proporcionen LIO establemente elásticas con bordes bien definidos médicamente deseables. Además, las LIO hechas conforme a las enseñanzas de la presente invención son más delgadas que las lentes plegables conocidas  
60 y pueden enrollarse o doblarse para la inserción por pequeñas incisiones en el ojo de aproximadamente 3 mm o hasta menos. Una vez insertada en el ojo, las superficies de adherencia baja de LIO proporcionadas por los homopolímeros de la presente invención permiten a estas LIO desplegarse naturalmente de una manera fiable reduciéndose así la posibilidad de daño a las estructuras dentro del ojo o la necesidad de una manipulación después de la inserción de las lentes por el cirujano que las implante.

65 Por lo general, los componentes monoméricos de los homopolímeros de la presente invención incluyen fenoxietilacrilato, poli(etilenglicol)feniletilacrilato, 2-feniletilacrilato, 3-feniletilacrilato, 4-feniletilacrilato y derivados de alquilacrilato.

## ES 2 265 972 T3

Los agentes entrecruzadores rígidos que inducen la elasticidad estable de la presente invención incluyen diacrilatos y dimetacrilatos de etoxilato de bisfenol A (1 EO/fenol), etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol), propoxilato de bisfenol A (2 PO/fenol), bisfenol A, 2,2'-dialilbisfenol A, bis(4-(2-acriloiletoxi)fenil)metano, bis(4-(2-metacriloletoxi)fenil)metano, etoxilato de bis(naftol) A (X EO/naftol), bis(2-acriloilalquilfenil)propano, bis(2-metacriloilalquilfenil)propano, etoxilato de 3,3'-(etilendioxi)difenilo A (X EO/fenol), y etoxilato de naft-diol A (2X EO/naftaleno), en los que X=1-5.

En una realización ejemplar de la presente invención son formulados los nuevos homopolímeros para que contengan de aproximadamente 95% a 99,5% de monómero junto con una concentración de entre aproximadamente 0,5 a 5,0% de los agentes entrecruzadores que inducen una elasticidad estable.

En otra realización ejemplar de la presente invención los homopolímeros de la presente invención son formulados para que contengan aproximadamente de 97,1% a 99,5% de monómero y los agentes entrecruzadores que inducen la elasticidad estable están presentes en una concentración de entre aproximadamente 0,5 y 2,9%.

En aún otra realización ejemplar alternativa de la presente invención son utilizados los únicamente homopolímeros estables elásticos para producir LIO que tengan un punto de transición vítrea igual o inferior a aproximadamente 15°C, un índice de refracción de aproximadamente 1,50 o mayor, una elongación a la rotura de al menos aproximadamente 150% y que sean ópticamente claras. Por consiguiente, estas lentes se ajustan particularmente bien para técnicas de implantación de incisión pequeña verdaderas y pueden ser insertadas por una incisión de aproximadamente 3,0 a 3,4 mm o menos.

Otros objetos y ventajas de las composiciones y los artículos de la presente invención que proporcionan los agentes entrecruzadores que inducen una elasticidad estable que contienen grupos químicos rígidos para producir homopolímeros estables elásticos ópticamente claros con un alto índice de refracción de adherencia baja adecuados para uso en dispositivos médicos, así como una mejor explicación de ellos, serán proporcionados para los expertos en la técnica a partir de una consideración de la siguiente descripción detallada de las realizaciones ejemplares que se toman junto con las figuras adjuntas.

### 30 Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

La presente invención proporciona homopolímeros, agentes entrecruzadores rígidos que inducen una elasticidad estable hechos a partir de estos, artículos y dispositivos médicos incluyendo lentes intraoculares y sus métodos asociados. Los homopolímeros de la presente invención tienen índices de refracción de aproximadamente 1,50 o mayores, temperaturas de transición vítrea (Tg) igual o inferiores a aproximadamente 15°C, elongaciones de rotura de al menos aproximadamente 150%, límites de resistencia a la tracción mayores de 250 psi, y una dureza Shore de aproximadamente 25-45. Además, son establemente elásticos y plegables, incluso son ópticamente claros y tienen superficies con baja adherencia. Los agentes entrecruzadores que inducen una elasticidad estable de la presente invención son moléculas multifuncionales tales como, pero no limitadas, a compuestos dietilénicamente insaturados que contienen grupos químicos rígidos dispuestos entre los grupos insaturados.

Los agentes entrecruzadores de la presente invención contribuyen a proporcionar combinaciones únicas de propiedades químicas y físicas beneficiosas disponibles en los homopolímeros producidos conforme a las enseñanzas de la presente invención. Estos homopolímeros inventivos se ajustan inmejorablemente para fabricar dispositivos médicos, específicamente implantes oculares, y más específicamente, lentes intraoculares (LIO), implantes de la córnea o recubrimientos y lentes fáquicas. Los implantes hechos conforme a las enseñanzas de la presente invención pueden ser producidos tal que posean una circunferencia cónica o terminación de bordes periféricos en un borde deseablemente agudo. Además, los altos índices de refracción de los homopolímeros de la presente invención, junto con las combinaciones antes no disponibles de otras propiedades físicas y químicas beneficiosas, permiten la producción de LIO lo bastante delgadas para insertarse por incisiones reales del orden de 3 mm o menos, los mismos tamaños de incisión que son necesarios para retirar una lente natural humana utilizando técnicas quirúrgicas convencionales tales como la facoemulsificación.

Los homopolímeros entrecruzados elásticos estables de la presente invención pueden ser sintetizados polimerizando un monómero y luego entrecruzando las cadenas de polímero resultantes con un agente de entrecruzamiento que tenga al menos un grupo químico rígido. Los ejemplos de grupos químicos rígidos adecuados incluyen, pero no están limitados, a grupos de alcarilo, bifenilo y naftaleno.

Los agentes entrecruzadores de la presente invención tienen pesos moleculares relativamente altos que se extienden desde aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 650 daltons. Estos agentes entrecruzadores nuevos que contienen grupos estructurales rígidos incluyen diacrilatos y dimetacrilatos de etoxilato de bisfenol A (1 EO/fenol), etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol), propoxilato de bisfenol A (2 PO/fenol), bisfenol A, 2,2'-dialilbisfenol A, bis(4-(2-acriloiletoxi)fenil)metano, bis(4-(2-metacriloletoxi)fenil)metano, etoxilato de bis(naftol) A (X EO/naftol), bis(2-acriloilalquilfenil)propano, bis(2-metacriloilalquilfenil)propano, etoxilato de 3,3'-(etilendioxi)difenilo A (X EO/fenol), y etoxilato de naft-diol A (2X EO/naftaleno), en los que X=1-5.

Los pesos moleculares relativamente altos de los agentes entrecruzadores rígidos que inducen la elasticidad estable de la presente invención originan homopolímeros que tienen un porcentaje en peso relativamente alto del agente

## ES 2 265 972 T3

entrecruzador manteniendo una densidad de entrecruzamiento baja. Esto permite a los homopolímeros resultantes hechos conforme a las enseñanzas de la presente invención aumentar las ventajas del agente entrecruzador sin necesidad de introducir una densidad de entrecruzado demasiado alta que resulte en un polímero inflexible y frágil. Una de las ventajas que los agentes entrecruzadores rígidos que inducen la elasticidad estable de la presente invención imparten a los homopolímeros de la presente invención es una mayor hidrofobicidad o repulsión al agua. Esto reduce la adherencia superficial de los homopolímeros, un problema comúnmente asociado con los polímeros acrílicos convencionales "blandos" que limitan considerablemente su utilidad como implantes oculares complicando su fabricación y la manipulación subsecuente así como su recuperación de la forma después de la implantación.

Los homopolímeros estables elásticos con un alto índice de refracción ópticamente claros de adherencia baja de la presente invención se preparan conforme a las enseñanzas de estos usando el agente entrecruzador rígido que induce una elasticidad estable descrito en este documento a concentraciones relativamente bajas de entre aproximadamente 0,5% y 5,0% para modificar de modo controlable las propiedades químicas y físicas del homopolímero. Por ejemplo, estas concentraciones de agente entrecruzador, generalmente dentro de las concentraciones esperadas para agentes entrecruzadores normales o convencionales, dan como resultado homopolímeros establemente elásticos que tienen una elongación a la rotura igual o superior al 150%. Al contrario, cuando la concentración del agente entrecruzador se aumenta excediendo el 5%, o cuando son usados agentes entrecruzadores de pesos moleculares más bajos, aumentándose así la baja densidad de entrecruzamiento, los homopolímeros resultantes se vuelven rígidos y no plegables.

Debe ser apreciado por los expertos en la técnica que, antes de la presente invención, las únicas técnicas disponibles conocidas para producir eficazmente polímeros blandos y plegables debían combinar concentraciones significativas de múltiples monómeros, cada uno conocidos por poseer sus propias propiedades beneficiosas como homopolímero, en un copolímero individual que, se esperaría, manifestaría una combinación deseable de estas propiedades múltiples individuales. Lamentablemente, estas técnicas raras veces producían los resultados deseados. Por ejemplo, aumentando el grado de reblandecimiento del copolímero o la elasticidad disminuyendo la cantidad de agente entrecruzador usada generalmente causaba un aumento de su adherencia superficial. La disminución de la adherencia superficial aumentando la concentración del agente entrecruzador generalmente causaba un aumento de la dureza del copolímero haciéndolo rígido. Además, aumentando el grado de reblandecimiento del polímero y la elasticidad se reduce generalmente la estabilidad física del copolímero tal que elongaciones extremas mayores del 100% causarían un desgarro real y distorsiones permanentes dentro del polímero. Al mismo tiempo, la claridad óptica puede verse afectada por variaciones en cualquiera de estas propiedades. Aunque algunos en la técnica hayan tratado de sustituir concentraciones relativamente grandes de lo que generalmente se consideraban compuestos para entrecruzar para uso como uno o varios monómeros en una mezcla de copolímero, estos esfuerzos han fracasado también. Por consiguiente, hay muy pocos compuestos poliméricos conocidos en la técnica que exhiban tales combinaciones deseadas de propiedades y que funcionen así como materiales apropiados para implantes oculares y lentes.

Por lo tanto, a diferencia de los copolímeros de la técnica anterior formados a partir de monómeros múltiples y diferentes, los monómeros individuales utilizados para producir los nuevos homopolímeros presentes son aquellos cuyos homopolímeros, hechos conforme a las enseñanzas de la presente invención, tienen una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de entre aproximadamente  $-40^\circ\text{C}$  y  $+15^\circ\text{C}$ . Homopolímeros ejemplares adecuados para la práctica de la presente invención incluyen fenoxietilacrilato, poli(etilenglicol)feniletilacrilato, 2-feniletilacrilato, 3-feniletilacrilato, 4-feniletilacrilato y derivados de alquilacrilato.

Además de los agentes entrecruzadores que inducen una elasticidad estable de la presente invención, pueden ser añadidos otros componentes a los homopolímeros dentro del alcance y las enseñanzas de la presente invención. Estos pueden incluir, pero no están limitados, a compuestos absorbentes de UV e iniciadores de polimerización. Los ejemplos no restrictivos de tales componentes adicionales incluyen absorbentes UV conocidos tales como acrilato, metacrilato y benzotriazoles vinilo funcionalizados y benzofenoles. Asimismo, los compuestos que inician la polimerización que pueden ser añadidos a los homopolímeros de ser deseados, incluyen, sin restricción, peróxidos, peroxidicarbonatos, iniciadores de radical libre azo tales como el azobisisobutironitrilo (AIBN), y los iniciadores UV tales como Irgacure<sup>®</sup> 1850, Irgacure<sup>®</sup> 369 y Darocur<sup>®</sup> 1700 (estos iniciadores UV son productos de Ciba Specialty Chemicals, Basilea, Suiza).

Una comprensión más profunda de los agentes entrecruzadores que inducen una elasticidad estable, los homopolímeros modificados producidos a partir de ellos, los artículos fabricados a partir de los homopolímeros modificados, y los métodos asociados de la presente invención serán proporcionados para los expertos en la técnica a partir de los siguientes ejemplos no restrictivos. Los ejemplos 1-8 muestran materiales representativos y métodos asociados para la fabricación de homopolímeros establemente elásticos, ópticamente claros con un alto índice de refracción de adherencia baja producidos conforme a las enseñanzas de la presente invención. El ejemplo 9 ilustra el uso de materiales de nuevos homopolímeros ejemplares y métodos asociados para formar LIO de pequeña incisión estables y elásticas conforme a las enseñanzas de la presente invención.

### Ejemplo 1

Una mezcla que contenía 46,5 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 3,5 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA) y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro.

## ES 2 265 972 T3

Los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas adicionales. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,559 con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 2

Una mezcla que contenía 47,5 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 2,5 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA), y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultra puro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. Como en el Ejemplo 1, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,558 con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 3

Una mezcla que contenía 48,0 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 2,0 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA) y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. Como antes, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,556 con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 4

Una mezcla que contenía 48,5 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 1,5 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA) y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. Los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble

## ES 2 265 972 T3

punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,557 con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### 15 Ejemplo 5

Una mezcla que contenía 49,0 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 1,0 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA) y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. Otra vez, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,558 con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 6

Una mezcla que contenía 47,5 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 2,5 g de diacrilato de propoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPPDA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA) y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. De nuevo, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,558 con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 7

Una mezcla que contenía 47,5 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 2,5 g de dimetacrilato de bisfenol A (BPMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA) y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en lámina (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. De nuevo, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una

## ES 2 265 972 T3

estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,556 con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 8

Una mezcla que contenía 47,5 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 2,5 g de diacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPEA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA) y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. De nuevo, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenados con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,557 y una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 9

Una mezcla que contenía 45,0 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 5,0 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA), y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. De nuevo, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenados con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,559 y una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 10

Una mezcla que contenía 40,0 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 10,0 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA), y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. Como en el Ejemplo 1, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenados con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta

## ES 2 265 972 T3

temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,558 y una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 11

Una mezcla que contenía 49,5 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 0,5 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA), y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. Como antes, los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,556 y una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

### Ejemplo 12

Una mezcla que contenía 49,75 g de acrilato de etilenglicol-fenil-éter (PEA), 0,25 g de dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol) (BPDMA), 0,65 g de acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo (BHPEA), y 50 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) fue burbujeada con gas nitrógeno ultrapuro durante 15 a 20 minutos y luego fue transferida a moldes de vaciado en láminas (moldes) usando una cánula bajo presión de gas nitrógeno ultrapuro. Los moldes consistían en dos placas de vidrio separadas por una junta de anillo en O de fluorosilicona de 2,5 mm fijada con cuatro abrazaderas. Los moldes fueron rellenos con la mezcla de monómero usando una cánula de doble punta. Un extremo de la cánula fue insertado a través de la junta de fluorosilicona del molde y el otro extremo fue colocado en un matraz que contenía la mezcla de monómero. Los moldes llenos fueron calentados a 75°C durante un mínimo de 16 horas en una estufa seguido de un calentamiento a 120°C durante 8 horas más. Después de que el procedimiento de polimerización hubo terminado, los moldes fueron enfriados a 55°C y fueron mantenidos a esta temperatura durante un mínimo de 20 minutos. Los moldes fueron abiertos y las láminas acrílicas fueron curadas a 120°C durante 16 horas. El residuo potencialmente tóxico que permanece en la lámina acrílica totalmente curada fue eliminado antes de secarla. La lámina acrílica fue sometida a extracción Soxhlet con alcohol isopropílico durante 48 horas. Después del procedimiento de extracción, la lámina acrílica fue retirada de la cámara de extracción Soxhlet, cubierta y transferida a una estufa de aire forzado y fue secada durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la lámina acrílica parcialmente seca fue colocada en una estufa al vacío y fue calentada a 45°C bajo una atmósfera reducida durante 24 horas, después fue calentada a 75°C durante 48 horas más para completar el procedimiento de secado. El homopolímero acrílico resultante era blando, tenía un índice de refracción tan alto como 1,557 y una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 5-10°C.

TABLA 1 Un resumen de los Ejemplos 1-12.

N°	Agentes entrecruzadores				Iniciador		Propiedades				
	Monómero	BPMA	BPEA	BPPDA	AIBN	RI	Tg (°C)	Shore A	Índice de tracción (psi) [Pa]	% Elongación	Índice de desgarro (lb/in)
1	93,00%	7,00%			0,10%	1,558		45	295 [2,033 x 10 <sup>6</sup> ]	109	69 [7,797]
2	95,00%	5,00%			0,10%	1,558	7,8	40	369 [2,544 x 10 <sup>6</sup> ]	150	47 [5,311]
3	96,00%	4,00%			0,10%	1,558		36	282 [1,944 x 10 <sup>6</sup> ]	157	55 [6,215]
4	97,00%	3,00%			0,10%	1,558	7,3	33	276 [1,902 x 10 <sup>6</sup> ]	165	44 [4,972]
5	98,00%	2,00%			0,10%	1,557	6,2	29	255 [1,758 x 10 <sup>6</sup> ]	203	52 [5,876]
6	95,00%				5,00%	1,556	6,6	35	255 [1,758 x 10 <sup>6</sup> ]	157	43 [4,859]
7	95,00%	5,00%			0,10%	1,557		26	209 [1,440 x 10 <sup>6</sup> ]	175	
8	95,00%		5,00%		0,10%	1,558	6,7	37	200 [1,378 x 10 <sup>6</sup> ]	147	54 [6,102]
9	90,00%	10,00%			0,10%	1,557		51	192 [1,323 x 10 <sup>6</sup> ]	80	36 [4,068]
10	80,00%	20,00%			0,10%	1,557		64	224 [1,544 x 10 <sup>6</sup> ]	51	52 [5,876]
11	99,00%	1,00%			0,10%	1,556		17	196 [1,351 x 10 <sup>6</sup> ]	246	37 [4,181]
12	99,50%	0,50%			0,10%	1,556		14	309 [2,130 x 10 <sup>6</sup> ]	309	34 [3,842]

\* PEA - Acrilato de etilenglicol-fenil-éter

\* BPDMA- dimetacrilato de etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol)

\* AIBN- azobisisobutironitrilo

\* BPMA- dimetacrilato de bisfenol A

\* BPPDA- diacrilato de propoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol)

\* La temperatura de transición vítrea del homopolímero de acrilato de etilenglicol-fenil-éter es -22°C

## Ejemplo 13

Una variedad de LIO acrílicos que tenían diferentes propiedades diópticas fueron preparadas a partir de homopolímeros ópticamente claros, de baja adherencia con un alto índice de refracción, establemente elásticos ejemplares de la presente invención detallados en los Ejemplos 1-12. Cada lente fue formada por inyección o mezcla por moldeo de compresión o pregeles de los monómeros ejemplares, agentes entrecruzadores y aditivos opcionales de la presente invención a una temperatura de aproximadamente 65°C durante aproximadamente 16 horas seguido calentando a aproximadamente 120°C durante 8 horas más. Después, los moldes fueron colocados sobre una placa caliente a aproximadamente 55°C durante al menos 10 minutos. Los residuos potencialmente tóxicos fueron extraídos de las lentes terminadas con alcohol isopropílico en condiciones de extracción Soxhlet durante 5 horas. Después las lentes fueron enfriadas y secadas con aire en una estufa de aire forzado a temperatura ambiente durante 24 horas. El secado final fue logrado en una estufa al vacío bajo una atmósfera reducida a 45°C durante otras 4 horas seguido por calentamiento de las lentes a 75°C durante 24 horas. Las LIO acrílicas de homopolímero establemente elástico resultantes eran blandas, tenían superficies no pegajosas, se doblaban fácilmente o se enrollaban y tenían índices de refracción en el intervalo de aproximadamente 1,556 a 1,559. Cada una de estas LIO fue configurada como una lente óptica biconvexa con un espesor del borde de 0,5 mm, un espesor central de 0,6-1,2 mm, y un diámetro de 6,0 mm. Dependiendo del espesor central respectivo, cada lente proporcionó correcciones de visión en el intervalo de 6 a 30 dioptrías.

En resumen, será apreciado por los expertos en la técnica que la presente invención se refiere a la necesidad por una larga impresión de proporcionar materiales ópticamente claros con un alto índice de refracción de baja adherencia, biocompatibles, elásticos, estables y blandos que se ajusten bien a la producción de dispositivos médicos incluyendo implantes ópticos y capas tales como LIO, implantes de la córnea y recubrimientos de la córnea, derivaciones de glaucoma, lentes de contacto y lentes fáquicas. A diferencia de los compuestos de copolímero de la técnica anterior que utilizaban materiales de entrecruzamiento tradicionales para producir copolímeros blandos con combinaciones limitadas de propiedades físicas, estas combinaciones antes imposibles de conseguir de propiedades físicas y químicas deseables que existen en una composición sola son producidas conforme a las enseñanzas de la presente invención utilizando compuestos de agente entrecruzador que inducen una elasticidad única y estable para modificar homopolímeros acrílicos de modo que los homopolímeros modificados resultantes posean y exhiban estas combinaciones de, a menudo, propiedades contrarias. La presente invención no sólo produce estos nuevos compuestos por primera vez, sino que hace esto de una manera enormemente simplificada que puede ser adaptada fácilmente y ajustada para producir cualquiera de una amplia variedad de compuestos que tienen combinaciones específicas de propiedades físicas y químicas, como se desee. Estos compuestos facilitan la producción de mejores dispositivos médicos e implantes que son relativamente baratos y fáciles de fabricar y manipular durante el procesamiento y durante los procedimientos de implantación quirúrgica subsecuentes también. Además, se ajustan particularmente bien para la fabricación de mejores lentes intraoculares que sean pequeñas lentes de incisión verdaderas.

40

45

50

55

60

65

# ES 2 265 972 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Homopolímeros de baja adherencia que tienen un índice de refracción mayor que 1,5, comprendiendo del 95% al 99,5% en peso de monómero y del 0,5% al 5,0% en peso de agente entrecruzador que tiene un grupo químico rígido dispuesto entre una pluralidad de grupos químicos insaturados etilénicamente y polimerizables,

en el que dicho monómero se selecciona a partir del grupo que consiste en:

10 fenoxietilacrilato, poli(etilenglicol)feniletilacrilato, 2-feniletilacrilato, 3-feniletilacrilato, 4-feniletilacrilato y derivados de alquilacrilato, y

en el que dicho agente entrecruzador se selecciona a partir del grupo que consiste en diacrilatos y dimetacrilatos de:

15 etoxilato de bisfenol A (1 EO/fenol),

etoxilato de bisfenol A (2 EO/fenol),

20 propoxilato de bisfenol A (2 PO/fenol),

bisfenol A, 2,2'-dialilbisfenol A,

bis(4-(2-acriloiletoxi)fenil)metano,

25 bis(4-(2-metacriloletoxi)fenil)metano,

etoxilato de bis(naftol) A (X EO/naftol),

30 bis(2-acriloilalquilfenil)propano,

bis(2-metacriloilalquilfenil)propano,

etoxilato de 3,3'-(etilendioxi)difenilo A (X EO/fenol),

35 etoxilato de naft-diol A (2X EQ/naftalona),

en el que X=1-5.

40 2. Los homopolímeros de la reivindicación 1, que comprenden además un absorbente UV.

3. Los homopolímeros de la reivindicación 2, en el que dicho absorbente UV se selecciona a partir del grupo que consiste en:

45 acrilato, metacrilato y benzotriazoles vinilo funcionalizados y benzofenoles.

4. Los homopolímeros de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos homopolímeros tienen una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 15°C o menos y una elongación a la rotura de al menos el 150%.

50 5. Los homopolímeros de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dichos homopolímeros comprenden de 97,1% a 99,5% en peso de dicho monómero y de 0,5% a 2,9% en peso de dicho agente entrecruzador.

6. Un implante óptico que comprende homopolímeros de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

55 7. El implante óptico de la reivindicación 6, en el que dichos implantes tienen una temperatura de transición vítrea de 15°C o menos y una elongación a la rotura de al menos 150%.

8. El implante óptico de la reivindicación 6 ó 7, en el que dicho implante óptico es una lente intraocular.

60 9. El implante óptico de la reivindicación 8, en el que dicha lente intraocular tiene un índice de refracción superior a 1,50, una dureza Shore entre 25-42, una temperatura de transición vítrea igual o inferior a 15°C, una elongación a la rotura de al menos 150%, y un límite de resistencia a la tracción de al menos 1,72 kPa (250 libras por pulgada cuadrada).

65 10. El implante óptico de las reivindicaciones 8 ó 9, en el que dicha lente intraocular tiene un borde periférico cónico que forma un borde que tiene un espesor máximo de 0,5 mm.

## ES 2 265 972 T3

11. El implante óptico de las reivindicaciones 6 ó 7, en el que dicho implante óptico es un implante córneo o un recubrimiento de la córnea.

5

12. El implante óptico de las reivindicaciones 6 a 10, en el que dicho implante óptico es una lente fáquica.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65