

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
30 de septiembre de 2010 (30.09.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/109043 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C08F 220/06 (2006.01) A61F 2/16 (2006.01)
C08F 226/02 (2006.01) A61L 31/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2010/070137

(22) Fecha de presentación internacional:

9 de marzo de 2010 (09.03.2010)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P200900828 26 de marzo de 2009 (26.03.2009) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES];
C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **PARRA RUIZ, Francisco Jesús** [ES/ES]; Instituto De Ciencia Y Tecnología De Polímeros (ictp), C/ Juan de La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **VÁZQUEZ LASA, Blanca** [ES/ES]; Instituto De Ciencia Y Tecnología De Polímeros (ictp), C/ Juan de La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **SAN ROMÁN DEL BARRIO, Julio** [ES/ES]; Instituto De Ciencia Y Tecnología De Polímeros (ictp), C/ Juan de La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Dario, 4, E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: HYDROPHILIC ACRYLIC SYSTEMS WITH A HIGH REFRACTIVE INDEX FOR PRODUCING INTRAOCULAR LENSES

(54) Título : SISTEMAS ACRÍLICOS HIDRÓFILOS DE ELEVADO ÍNDICE DE REFRACCIÓN PARA PREPARACIÓN DE LENTES INTRAOCULARES

(57) Abstract: The present invention relates to the preparation of hydrophilic acrylic systems with a high refractive index and bactericidal properties for producing flexible intraocular lenses (IOL) that can be inserted via small incisions. Intraocular lenses moulded from said materials can be made thinner or with smaller diameters than known intraocular lenses, such that the incision required for the implantation thereof can be reduced. Furthermore, said systems have antiseptic properties against strains specific to the eye environment.

(57) Resumen: La presente invención describe la preparación de sistemas acrílicos hidrófilos de alto índice de refracción y propiedades bactericidas para la fabricación de lentes intraoculares (LIO) flexibles que se pueden insertar a través de pequeñas incisiones. Las lentes intraoculares moldeadas a partir de estos materiales se pueden hacer más delgadas o reducir su diámetro con relación a las lentes intraoculares flexibles conocidas, permitiendo disminuir la incisión necesaria para la implantación de las mismas. Además, estos sistemas presentan propiedades antisépticas frente a cepas específicas del ambiente ocular.



WO 2010/109043 A1

SISTEMAS ACRÍLICOS HIDRÓFILOS DE ELEVADO ÍNDICE DE REFRACCIÓN PARA PREPARACIÓN DE LENTES INTRAOCULARES

Esta presente invención se refiere a la preparación de sistemas acrílicos
5 hidrófilos de alto índice de refracción adecuados para la fabricación de lentes
intraoculares (LIO) flexibles que se utilizan en cirugía mínimamente invasiva
para el tratamiento de cataratas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10

La cirugía de cataratas consiste en la eliminación del cristalino cuando éste se
vuelve parcialmente opaco o pierde flexibilidad con la edad y es una de las
operaciones más comunes en los países desarrollados en personas mayores
de 65 años, operación que habitualmente se combina con la implantación de
15 lentes intraoculares (LIO). La implantación de la lente permite restablecer las
capacidades refractivas del ojo.

Actualmente el empleo de lentes blandas que puedan doblarse e implantarse a
través de incisiones de 3.5 mm se puede decir que se encuentra generalizado
20 debido a las ventajas que supone. Se han fabricado lentes de este tipo a partir
de diferentes materiales entre los que cabe resaltar por su mayor repercusión,
las lentes de silicona y las lentes acrílicas, y de estos dos tipos, las lentes
acrílicas presentan algunas ventajas, ya que pueden doblarse de una forma
más controlable que las de silicona, y debido al alto índice de refracción de los
25 materiales acrílicos, las lentes pueden llegar a fabricarse con espesores más
delgados. Así, en el mercado se pueden encontrar dos tipos de lentes acrílicas
blandas. Aquellas que están formadas por materiales flexibles pero que
presentan grados de hidratación inferiores al 1%, o bien aquellas que están
formadas de hidrogeles de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA) con
30 grados de hidratación alrededor del 20% en agua. Dentro del primer tipo, se
han fabricado lentes en base a copolímeros de acrilato de 2-fenetilo -
metacrilato de 2-fenetilo (PEA/PEMA) comercializadas con el nombre de Alcon

- Acrylsof®, o en base a copolímeros de acrilato de etilo - metacrilato de etilo - metacrilato de 2,2,2-trifluoretilo (EA/EMA/TFEMA) comercializadas con el nombre de Allergan Clariflex®, con índices de refracción de 1.55 y 1.47, respectivamente. Dentro del segundo tipo se encuentran las lentes de PHEMA
- 5 que presentan un grado de hidratación alrededor del 38% y un índice de refracción de 1.41 (Alcon HydroSof®). Estas lentes se han modificado mediante introducción de otros monómeros acrílicos hidrófobos para aumentar el índice de refracción, y en algunos casos la flexibilidad. Así se han fabricado lentes de copolímeros de HEMA con metacrilato de metilo (HEMA/MMA) con un índice
- 10 de refracción de 1.47 y grado de hidratación del 20% comercializadas con el nombre ORC MemoryLens®, y de copolímeros de HEMA con metacrilato de 6-hidroxihexilo (HEMA/HEXMA) con un índice de refracción de 1.47 y una hidratación del 18% (Storz Hydroview®).
- 15 Diversos materiales para preparación de lentes intraoculares que intentan llegar a un compromiso entre el grado de hidratación y el índice de refracción se han desarrollado en los últimos años bien mediante la introducción de monómeros hidrófobos o bien mediante la introducción de monómeros hidrófilos, y algunos de estos materiales se encuentran patentados.
- 20 Comonómeros hidrófobos de alto índice de refracción que se han utilizado en la preparación de lentes intraoculares son metacrilatos con grupos aromáticos (Patente estadounidense US5693095) que dan lugar a copolímeros con un índice de refracción de 1.53 en estado hidratado o metacrilatos con grupos etenilaromáticos (Patente estadounidense US 2007010883) que dan lugar a
- 25 copolímeros con un índice de refracción de 1.52 a 1.55 una vez hidratado. También se han empleado comonómeros hidrófobos aromáticos derivados de anilina, bencilamina, fenol, fenilmetanol, feniletanol, naftol, bencilmercaptano y feniletilmercaptano (Patente estadounidense US2002037984) que dan lugar a copolímeros con un índice de refracción de 1.46 a 1.52 en estado seco, así
- 30 como comonómeros hidrófobos derivados del fenol y del tiofenol (WO2007062864) y los derivados del fenoxietanol y del tiofenoxietanol (WO2007094664). Comonómeros hidrófilos de alto índice de refracción que se

han utilizado en la preparación de lentes intraoculares blandas son los derivados del feniletanol funcionalizado en la posición para del anillo aromático (WO2006130402), los derivados de *N*-bencil-*N*-metilacrilamida (Patente estadounidense US 5717049) que dan lugar a copolímeros que tienen un

5 índice de refracción de 1.42 a 1.49 en estado hidratado. En la patente estadounidense US5480950 se describe la utilización de comonómeros hidrófilos de *N*-vinilpirrolidona y 2, 3, o 4-vinilpiridina junto con ésteres diacrílicos, que dan lugar a copolímeros que tienen un índice de refracción de 1.42 a 1.49 en estado hidratado, y en la patente estadounidense US5439950

10 se describe la utilización de comonómeros vinílicos hidrófilos de heterociclos tales como 4,6-divinilpirimidina, 2,5-divinilpirazina, 1,4 y 1,5-divinilimidazol que dan copolímeros que tienen un índice de refracción de 1.40 a 1.60 en estado hidratado.

15 Por otra parte, la endoftalmitis post-quirúrgica sigue siendo una de las complicaciones más importantes de la cirugía de cataratas. La adhesión bacteriana que sigue a la implantación de la lente intraocular es una de sus principales causas. A la adhesión le sigue la proliferación bacteriana hasta ir formándose varias capas de microcolonias que constituyen la estructura básica

20 del posterior *biofilm*. Una vez formado, el biofilm puede sobrevivir el ataque de antibióticos en concentraciones de cien o mil veces superiores a las que pueden soportar las bacterias aisladas de la misma especie de forma que, llegado a este estadio, la única forma de atacar la infección es extraer la lente intraocular infectada. Por tanto, prevenir la adhesión bacteriana se ha

25 considerado como el primer paso que hay que dar para atacar las infecciones post-quirúrgicas. De las composiciones poliméricas descritas anteriormente para su uso como LIOs, ninguna de ellas presenta actividad bactericida. Con la finalidad de obtener composiciones con esta actividad se han llevado a cabo algunas modificaciones superficiales en LIOs comerciales para dotar a la

30 superficie de la lente de propiedades bactericidas. Así se han modificado superficialmente LIOs de PMMA con heparina, comercializadas por Pharmacia Production B.V. que han demostrado eficacia en la disminución de la adhesión

bacteriana post-implantación (cfr. A. M. A. *El-Asrar* et al., Intern Ophthalmol 21, 71-74, 1997). También se han modificado superficialmente materiales tipo hidrogel mediante unión electrostática de porfirinas a copolímeros de HEMA con ácido metacrílico o con metacrilato de 2-dietilamino etilo, con grupos
5 colgantes aniónicos o catiónicos respectivamente (cfr. C. *Brady*, et al., J Phys Chem B 111, 527-534, 2007). Otros desarrollos han consistido en el recubrimiento de LIOs acrílicas con copolímeros de poli(2-metacrililoiloxietil fosforil colina –co- n-butil metacrilato) que ha resultado efectivo en la inhibición de la adhesión tanto de bacterias
10 como de fibroblastos (cfr. M. *Shigeta* et al., J Cataract Refract Surg 32, 859-866, 2006).

15

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona la preparación de sistemas acrílicos hidrófilos de alto índice de refracción y propiedades bactericidas para la
20 fabricación de lentes intraoculares flexibles que comprende principalmente un monómero o mezclas de monómeros acrílicos hidrófilos de alto índice de refracción que pertenecen a la familia de los haluros de metacrilatos de n-alquilamonio y uno o varios monómeros acrílicos hidrófilos de la familia de los acrilatos o metacrilatos de n-hidroxialquilo. Además puede comprender otros
25 monómeros acrilatos o metacrilatos que modulen la flexibilidad y otros monómeros de metacrilatos portadores de grupos azol. Estos sistemas también pueden incluir una cierta cantidad de un agente de absorción UV, polimerizable o no, como benzofenonas sustituidas y benzotriazoles.

30 La presente invención está relacionada con la preparación de sistemas acrílicos hidrófilos de alto índice de refracción y propiedades bactericidas para la fabricación de lentes intraoculares acrílicas flexibles.

Estos sistemas o composiciones poliméricas presentan las siguientes características:

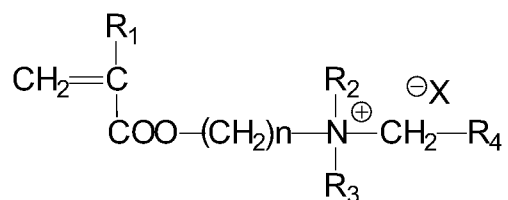
1.- Su elevado índice de refracción hace que pueda disminuir el espesor o diámetro de las lentes intraoculares con relación a las lentes intraoculares acrílicas flexibles conocidas en el estado de la técnica, permitiendo, de esta manera, disminuir la incisión necesaria para la implantación de la misma.

2.- Los sistemas acrílicos derivados de haluros de metacrilatos de n-alquilamonio presentan propiedades bactericidas provenientes de la sal de amonio cuaternario, con actividad frente a cepas frecuentemente encontradas en la cavidad ocular.

3.- Los sistemas acrílicos derivados de haluros de metacrilatos de n-alquilamonio actúan como filtros de luz UV.

Así, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición polimérica que consiste en un sistema acrílico hidrófilo de alto índice de refracción y carácter bactericida, en adelante composición de la invención, que comprende al menos un monómero de fórmula general (I) y que pertenecen a la familia de los haluros de acrilatos o metacrilatos de n-alquilamonio y al menos un monómero acrílico hidrófilo.

Los monómeros de acrilatos o metacrilatos de n-alquilamonio utilizados en la presente invención pertenecen a la fórmula general (I):



(I)

donde:

n es un valor de 1 a 12, preferiblemente n es un valor de 2, 3, 4, 5, ó 6, más preferiblemente n es 2;

X es un anión que se selecciona del grupo que comprende un halógeno o un sulfonato,

5 R₁ es un hidrógeno o un grupo metilo;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes entre sí, y representan un radical alquilo (C₁-C₃).

R₄ es un radical arilo, sustituido o no sustituido, o un radical acetilo, sustituido o no sustituido.

10

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo. Preferiblemente el grupo alquilo es un metilo.

15 El término “arilo” se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Un ejemplo, no limitante, de arilo es un grupo fenilo, naftilo, antracenilo o pirenilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más
20 sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo amino, amido, éster, acilo, éter, tiol, alcóxilo o tiol.

El término “acilo” se refiere, en la presente invención, a un derivado de ácido carboxílico por eliminación de un grupo hidroxilo. Los derivados de ácido
25 carboxílico tienen como fórmula general R⁵-CO-, donde R⁵ es un grupo arilo con las acepciones anteriores, como por ejemplo, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, antracenilo o pirenilo. Preferiblemente R⁵ es un grupo fenilo o naftilo.

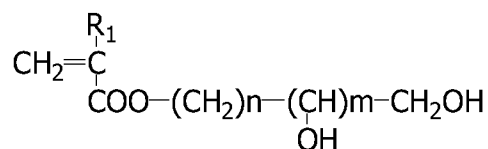
Por “halógeno” se entiende en la presente invención a un átomo de bromo,
30 cloro, yodo o flúor. Preferiblemente el halógeno es bromo.

Por "sulfonato" se entiende en la presente invención a un ión que contiene el grupo funcional $-\text{SO}_3^-$. Su fórmula general es R^6SO_3^- , donde R^6 se refiere a grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado, arilo, sustituidos o no sustituidos. Ejemplos, no limitantes, de sulfonato son el ión mesilato (metanosulfonato) (MsO), el ión triflato (trifluorometanosulfonato) (TfO), el ión tosilato (p-toluenosulfonato) (TsO) o el ión nonafluorobutanossulfonato (ONf).

Una realización preferida de la composición de la invención, comprende los monómeros de fórmula (I) seleccionados de la lista que comprende bromuro de metacrilato de 2-(N-bencil, N,N-dimetilamonio) etilo, metacrilato de 2-(N-metilennaftil, N,N-dimetilamonio) etilo, metacrilato de 2-(N-metilenpirenil, N,N-dimetilamonio) etilo, metacrilato de 2-(N-metilenacetofenil, N,N-dimetilamonio) etilo, metacrilato de 2-(N-metilenacetonaftil, N,N-dimetilamonio) etilo o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de la composición de la invención, el monómero acrílico hidrófilo es un acrilato y/o metacrilato de n-hidroxialquilo, o cualquiera de sus combinaciones.

Los monómeros hidrófilos acrilatos y/o metacrilatos de n-hidroxialquilo utilizados en la presente invención pertenecen a la fórmula general (II):



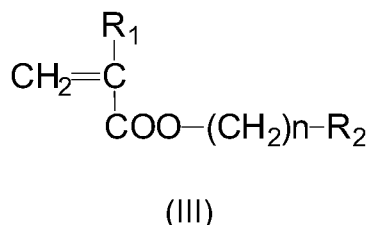
(II)

donde:

n es un valor de 0 a 4, preferiblemente n es 2
m es un valor de 0 a 1, preferiblemente m es 0; y
 R_1 es un hidrógeno o un grupo metilo.

En una realización más preferida el monómero de fórmula (II) es el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).

En otra realización preferida de la composición de la invención, además
5 comprende al menos un monómero acrilato o metacrilato de fórmula general (III) que puede modular la flexibilidad de la composición final:



10 donde:

n es 1 ó 2,

R₁ es un hidrógeno o un grupo metilo; y

R₂ se selecciona de la lista que comprende un hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆),
arilo o un alcoxilo.

15

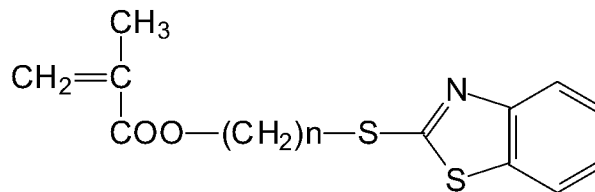
El término “alcoxilo” se refiere, en la presente invención, a un grupo de fórmula general R⁷-O-, donde R⁷ es un grupo alquilo con las acepciones anteriores y preferiblemente se refiere a grupos alquilo (C₁-C₆), lineal o ramificado, o un grupo arilo con las acepciones anteriores. Como ejemplo de grupo alcoxilo,
20 pero sin limitarse, son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, fenoxi o naftiloxi.

En una realización preferida, R₂ de la fórmula general (III) es un alquilo, seleccionado de la lista que comprende metilo, etilo, propilo o butilo.

25 En otra realización preferida, R₂ de la fórmula general (III) es un fenilo o naftilo.

En otra realización preferida de la composición de la invención, el monómero de fórmula (III) es el metacrilato de 2-etoxietilo, metacrilato de bencilo, metacrilato de 2-fenoxietilo o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de la composición de la invención, además comprende al menos un monómero de metacrilato portador de grupos azol, de fórmula general (IV),



(IV)

donde:

n es un valor de 1 a 6, preferiblemente n es un valor de 1, 2, 3 o 4, más preferiblemente n es 2, es decir, el monómero de fórmula (IV) es el metacrilato de (benzotiazoliltio) etilo.

En otra realización preferida de la composición de la invención, además comprende un agente de absorción de UV, que puede ser polimerizable o no, preferiblemente de la familia de benzofenonas sustituidas y benzotriazoles.

Estos agentes de absorción UV son compuestos que absorben luz de una longitud de onda inferior a 400 nm. Este compuesto se incorpora a la mezcla de monómeros y queda atrapado en la matriz polimérica una vez que se ha producido la polimerización. Es preferible utilizar un compuesto que aparte de absorber la luz UV sea además polimerizable, de esta manera se evitará el riesgo de lixiviación del agente UV en el medio biológico a largo plazo.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de la composición de la invención que comprende los siguientes pasos (a partir de ahora procedimiento de la invención):

- i) consiste en mezclar los monómeros de fórmula general (I) con los monómeros de fórmula general (II) y opcionalmente, monómeros de fórmula general (III) y/o (IV) y/o agentes de absorción UV, con un iniciador de polimerización radical,
- ii) la mezcla de reacción del paso (i) se desoxigena,

iii) a continuación se somete a tratamiento térmico a una temperatura entre 45°C y 70°C, durante el tiempo necesario hasta alcanzar la conversión total, y

iv) posteriormente el material se somete a un post-curado a una temperatura entre 60°C y 80°C durante un tiempo de entre 24 y 96 horas. El post curado es un tratamiento térmico a una temperatura superior a la de reacción con el fin de hacer reaccionar el monómero residual y eliminar algún resto de reacción.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, los compuestos que se mezclan en i) son uno o varios de los monómeros haluros de metacrilatos de n-alquilamonio de Fórmula (I) en una cantidad comprendida entre un 1-30 %-p para maximizar el índice de refracción y poder bactericida, uno o varios monómeros hidrófilos acrílicos de fórmula (II) en una cantidad comprendida entre un 40-60 %-p, uno o varios monómeros acrílicos de fórmula (III) en una cantidad comprendida entre un 5-20 %-p, y opcionalmente, uno o varios monómeros portadores de grupos azol de fórmula (IV) en una cantidad comprendida entre un 1-30 %-p y/o agentes de absorción UV en una proporción preferiblemente entre 0.1-5%-p (en peso de la composición final).

En otra realización del procedimiento de la invención, el iniciador de polimerización radical es el azobisisobutironitrilo (AIBN) en una proporción entre 0.3 y 2% en peso de la composición.

En otra realización del procedimiento de la invención, la mezcla de reacción del paso (ii) se desoxigena con corriente de nitrógeno

En otra realización preferida del procedimiento de la invención, la mezcla del paso (ii) se somete a tratamiento térmico de 50-70°C durante 16-24 horas y seguidamente a un post-curado a una temperatura entre 60-80°C durante 24 h.

- De esta forma, por adición de la mezcla de reacción del paso (ii) sobre moldes cilíndricos con posterior desmoldeo en el paso iv) del procedimiento de la invención, se pueden obtener pequeños cilindros o varillas. A partir de las varillas se pueden procesar numerosos discos que tienen cada uno un grosor de aproximadamente 4 mm. Aunque se pueden obtener discos de espesores comprendidos entre 0.5 y 4 mm dependiendo del volumen de reacción utilizado. Estos discos son adecuados para la fabricación de lentes intraoculares flexibles, para su implantación en el tratamiento de cataratas con cirugía mínimamente invasiva.
- Por tanto, un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición de la invención como sistemas acrílicos hidrófilos de elevado índice de refracción y propiedades bactericidas, para la fabricación de lentes flexibles intraoculares.
- A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Fig. 1.** Muestra los espectros de absorción UV de los bromuros de los metacrilatos de etilamonio derivados de antracenilo, naftilo, acetonaftilo y pirenilo junto con el espectro del metacrilato portador del grupo benzotiazol.

- Fig. 2.** Muestra los resultados del ensayo MTT. *: Análisis estadístico respecto al TMX ($p < 0.05$). **: Análisis estadístico respecto al material HEMA/EEMA 80:20 ($p < 0.05$).

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

Ejemplo 1.- Síntesis de monómeros.

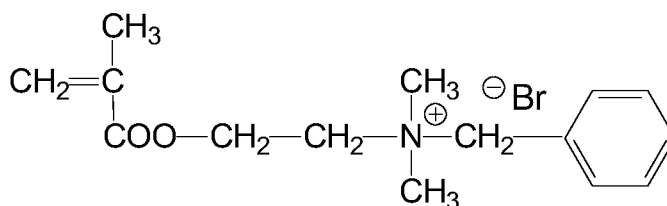
5 Síntesis de monómeros pertenecientes a la fórmula general (I):

Los monómeros de fórmula general (I) se preparan mediante un proceso de alquilación del monómero metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino) etilo (DMAEMA) o el monómero metacrilato de 2-(N,N-dietilamino) etilo (DEAEMA) con el haluro del radical R₂ correspondiente, en condiciones suaves. La preparación del monómero cuando R₁ es un radical metilo y R₂ es un radical arilo se describe en la publicación de Lu y col. (cfr. G. Lu, D. Wu, R. Fu., Reactive & Functional Polymers 67, 355-366, 2007). La preparación del monómero cuando R₁ es un radical metilo y R₂ es un radical naftilo o antracenilo se describe en la solicitud de patente europea EP0500321A1. La preparación del monómero cuando R₁ es un radical metilo y R₂ es un radical cetoarilo se prepara según se describe en la publicación de Sarker y col. (cfr. A. M. Sarker, et al., Macromolecules 32, 5203-5209, 1999). Este proceso es extensible al resto de monómeros recogidos en la Fórmula (I).

20

Síntesis del Bromuro de metacrilato de 2-(N-bencil, N,N-dimetil amonio) etilo
(en adelante MON.BENCILO):

25



Se sintetizó como sigue:

i) se puso a disolver metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino) etilo (DMAEMA) en éter dietílico y trietilamina a 0°C de temperatura,

ii) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una cantidad estequiométrica de bromuro de bencilo, a la disolución de (i) y se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente en agitación, y

iii) se aisló por filtración obteniéndose un polvo blanco que se lavó con éter dietílico, se secó a vacío hasta pesada constatación y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) y carbono (^{13}C -RMN). Rendimiento cuantitativo.

10

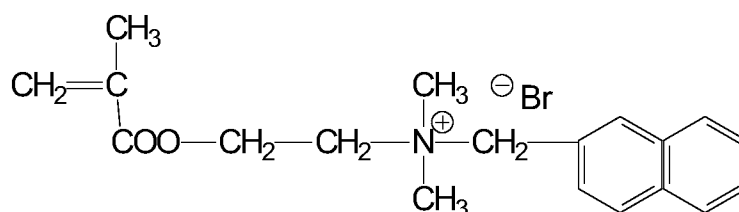
^1H -RMN (300 MHz, D_2O , 45°C) δ (ppm): 7.84 (s, 5H, Ar), 6.42 (s, 1H, $\text{COCH}_3=\text{CH}_a\text{H}$), 6.04 (s, 1H, $\text{OCOCH}_3=\text{CH}_b\text{H}$), 4.96 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz, N^+CH_2), 4.87 (s, 2H, ArCH}_2), 4.05 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz, CO_2CH_2), 3.4 (s, 6H, NMe}_2), 2.20 (s, 3H, OCOCH}_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, D_2O , 45°C) δ (ppm): 169.1, 135.9, 133.7, 131.6, 129.9, 128.4, 127.5, 70.0, 63.3, 59.0, 51.0, 17.9.

Índice de refracción teórico, $n_D^{20} = 1.517$.

Síntesis del bromuro de metacrilato de 2-(N-metilnftil, N,N-dimetilamonio) etilo (en adelante MON.NAFTILO):

20



La síntesis del monómero MON.NAFTILO comprende las siguientes etapas:

i) se puso a disolver 2-bromometilnftaleno en hexano a temperatura ambiente y,

ii) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una disolución de una cantidad estequiométrica de metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino) etilo (DMAEMA) a la disolución de (i) durante 10 min y se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente en agitación, y

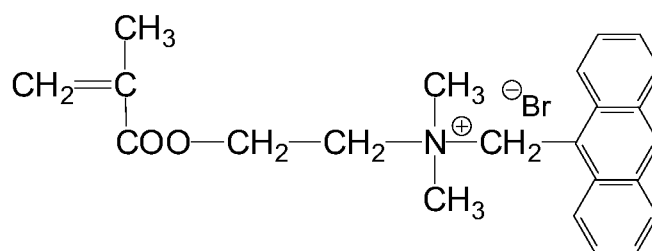
25

iii) se aisló un polvo blanco por filtración que se lavó con hexano, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento cuantitativo.

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, D_2O , 45°C) δ (ppm): 8.1-8.25 (m, 4H, Ar), 7.83 (t, 2H, $J = 3.7$ Hz, Ar), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar), 6.35 (s, 1H, $\text{COCH}_3=\text{CHaH}$), 5.98 (s, 1H, $\text{OCOCH}_3=\text{CHbH}$), 4.84 (s, 2H, N^+CH_2), 4.80 (s, 2H, ArCH_2), 3.94 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz, CO_2CH_2), 3.32 (s, 6H, NMe_2), 2.13 (s, 3H, OCOCH_3).
- ^{13}C -RMN (75 MHz, D_2O , 45°C) δ (ppm): 168.9, 135.7, 134.2, 134.1, 133.2, 10
129.5, 129.0, 128.7, 128.3, 127.8, 124.8, 69.9, 63.2, 58.9, 51.1, 17.9.
- Índice de refracción teórico, $n_D^{20} = 1.577$.

Síntesis del bromuro de metacrilato de 2-(N-metilenantracenil, N,N-dimetilamonio) etilo (MON.ANTRAC):

15



comprende las siguientes etapas:

- i) se puso a disolver metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino) etilo (DMAEMA) en diclorometano a 0°C de temperatura,
- 20 ii) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una disolución de una cantidad estequiométrica de 2-bromometilantraceno a la disolución de (i) durante 5 min y se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente en agitación, y
- iii) se aisló un polvo amarillento por filtración que se lavó con éter dietílico, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento, 86%.
- 25

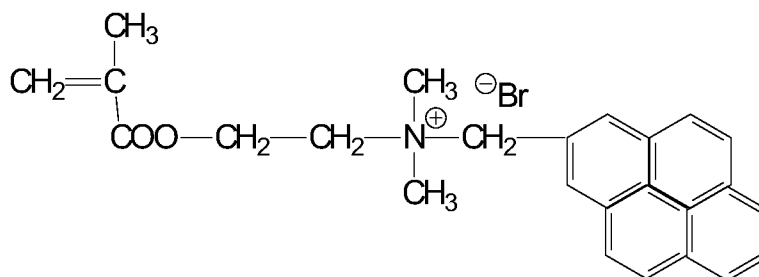
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.82 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.43 (s, 1H, Ar), 7.89 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, Ar), 7.62 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, Ar), 7.4 (dd, 2H, $J = 6.7$,

8.3 Hz, Ar), 6.24 (s, 2H, ArCH₂), 6.05 (s, 1H, COCH₃=CH_aH), 5.52 (t, *J* = 1.27 Hz, 1 H, OCOCH₃=CH_bH), 4.67 (s, 4H, *J* = 2.3, N⁺CH₂, CO₂CH₂), 3.22 (s, 6H, NMe₂), 1.81 (s, 3H, OCOCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.2, 134.9, 133.1, 132.2, 131.0, 129.2, 128.3, 127.3, 125.3, 124.7, 117.5, 63.8, 61.1, 58.3, 50.8, 18.2.

Índice de refracción teórico, n_D^{20} = 1.625.

Síntesis del monómero bromuro de metacrilato de 2-(N-metilenpirenil, N,N-dimetilamonio) etilo (MON.PIRENILO):



comprende las siguientes etapas:

i) se puso a disolver metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino) etilo (DMAEMA) en diclorometano a 0°C de temperatura,

ii) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una disolución de una cantidad estequiométrica de 2-bromometilpireno a la disolución de (i) durante 10 min y se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente en agitación, y

iii) se aisló un polvo amarillento por filtración que se lavó con éter dietílico, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento, 89%.

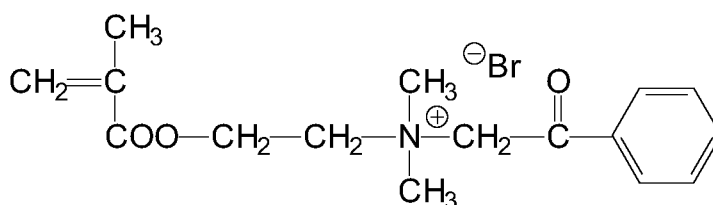
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.82 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, Ar), 8.30 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.97-8.11 (m, 2H, Ar), 7.83-7.93 (m, 3H, Ar), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 7.60 (m, 1H, Ar), 6.05 (s, 2H, ArCH₂), 6.03 (s, 1H, COCH₃=CH_aH), 5.50 (s, 1H, OCOCH₃=CH_bH), 4.65 (s, 2H, N⁺CH₂), 4.42 (s, 2H, CO₂CH₂), 3.39 (s, 6H, NMe₂), 1.80 (s, 3H, OCOCH₃).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.1, 135.4, 134.8, 134.2, 134.1, 132.6, 132.4, 131.8, 130.5, 130.3, 130.2, 129.9, 129.6, 128.8, 127.3, 126.6, 126.2, 126.0, 125.9, 124.2, 123.6, 123.3, 119.6, 66.0, 62.5, 58.1, 50.1, 18.1.

Índice de refracción teórico, $n_D^{20} = 1.693$.

5

Síntesis del monómero bromuro de metacrilato de 2-(N-acetofenil, N,N-dimetilamonio) etilo (MON.ACETOFENILO):



10

comprende las siguientes etapas:

i) se puso a disolver 2-bromoacetofenona en hexano a temperatura ambiente,

15 ii) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una cantidad estequiométrica de metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino) etilo (DMAEMA) a la disolución de (i) y se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente en agitación, y

20 iii) se aisló un polvo blanco por filtración que se lavó con hexano, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento cuantitativo.

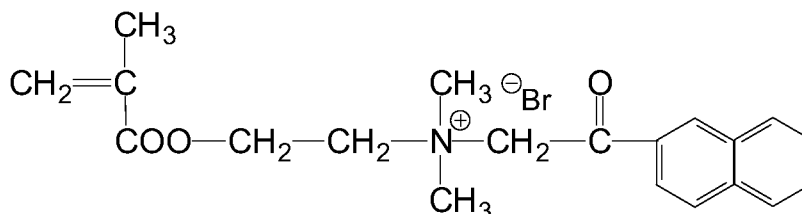
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.01 (dd, 2H, $J = 7.16, 1.32$ Hz, Ar), 7.56 (dt, 2H, $J = 7.35, 1.18$ Hz, Ar), 7.41 (dt, 1H, $J = 8.1, 1.36$ Hz, Ar), 5.87 (s, 2H, ArCH₂CO), 5.83 (s, 1H, COCH₃=CH_aH), 5.35 (s, 1H, OCOCH₃=CH_bH), 4.60 (t, 2H, $J = 2.3$, N⁺CH₂), 4.41 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz, CO₂CH₂), 3.72 (s, 6H, NMe₂), 1.71 (s, 3H, OCOCH₃).

25

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 190.9, 166.1, 134.8, 134.7, 133.9, 128.9, 128.4, 127.0, 66.8, 62.5, 58.1, 53.0, 17.9.

Índice de refracción teórico, $n_D^{20} = 1.521$.

Síntesis del monómero bromuro de metacrilato de 2-(N-acetonaftil, N,N-dimetilamonio) etilo (MON.ACETONAFTILO):



5

comprende las siguientes etapas:

i) se puso a disolver 2-(bromoacetil) naftaleno en hexano a temperatura ambiente,

10 ii) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una cantidad estequiométrica de metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino) etilo (DMAEMA) a la disolución de (i) durante 10 min y se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente en agitación, y

15 iii) se aisló un polvo blanco por filtración que se lavó con hexano, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento cuantitativo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.84 (s, 1H, Ar), 7.93 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.85 (dd, 1H, *J* = 1.37, 8.6 Hz, Ar), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.50 (dt, 1H, *J* = 1.1, 7.0 Hz, Ar), 7.39 (dt, 1H, *J* = 1.1, 7.0 Hz, Ar), 6.0 (s, 2H, 2H, ArCH₂CO), 5.79 (s, 1H, COCH₃=CHaH), 5.25 (s, 1 H, OCOCH₃=CHbH), 4.60 (t, 2H, *J* = 2.3, N⁺CH₂), 4.39 (t, 2H, *J* = 2.3 Hz, CO₂CH₂), 3.73 (s, 6H, NMe₂), 1.65 (s, 3H, OCOCH₃).

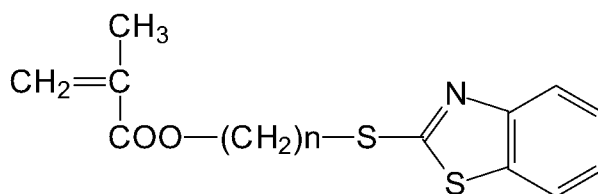
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190.9, 166.1, 135.8, 134.6, 132.1, 131.5, 131.1, 130.0, 129.3, 128.6, 127.5, 127.0, 122.7, 66.8, 62.6, 58.1, 53.1, 17.9.

25 Índice de refracción teórico, n_D²⁰ = 1.577.

Síntesis de monómeros pertenecientes a la fórmula general (IV):

Los monómeros de fórmula general (IV) se preparan mediante reacción del cloruro de metacrilato con el alcohol del correspondiente benzotiazoliltio alquilo en presencia de trietilamina, según se describe en la patente estadounidense US7045558, para el monómero cuando n es igual a 2. Este procedimiento de obtención es extensible al resto de los monómeros que se recogen en la Fórmula (IV).

Síntesis del metacrilato de 2-(benzotiazoliltio) etilo (MON.BENZOT):



10

se sintetizó en dos etapas. La primera etapa comprende los siguientes pasos:

- i) se puso a disolver 2-mercaptobenzotiazol (1eq), KOH (1.5 eq) y KI (0.5 eq) en una mezcla agua:etanol 1:1 a reflujo
- 15 ii) a esta mezcla se añadió cloroetanol (1.5 eq) y se dejó reaccionar durante 16 horas manteniendo el reflujo,
- iii) se aisló un polvo blanco por evaporación del etanol, extracción con diclorometano y purificación por cromatografía de gel de sílice con hexano:acetato de etilo (7:3) que se identificó como 2-(benzotiazoliltio) etanol
- 20 por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento, 90%.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.87 (dt, 1H, $J = 0.47, 8.1 \text{ Hz}$, Ar), 7.76 (dt, 1H, $J = 0.56, 7.9 \text{ Hz}$, Ar), 7.44 (dt, 1H, $J = 1.27, 7.35 \text{ Hz}$, Ar), 7.33 (dt, 1H, $J = 0.56, 7.35 \text{ Hz}$, Ar), 4.21 (s, 1H, OH), 4.09 (t, 2 H, $J = 4.8 \text{ Hz}$, CH₂OH), 3.54 (t, 2 H, $J = 5.27 \text{ Hz}$, CH₂S).

25

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.8, 153, 135.8, 126.7, 125, 121.8, 121.5, 63, 37.

La segunda etapa consistió en la obtención del éster metacrílico y comprende los siguientes pasos:

i) se puso a disolver 2-(benzotiazoliltio) etanol con Et_3N en diclorometano a 0°C ,

5 ii) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una cantidad estequiométrica de cloruro de metacrililo a la disolución de (i) durante 30 min y se dejó reaccionar durante 3 horas a 0°C de temperatura en agitación, y

10 iii) se aisló un aceite transparente por extracción con diclorometano y se identificó como el metacrilato de 2-(benzotiazoliltio) etilo por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento, 85%

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.73 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.40 (dt, 1H, $J = 1.17, 7.30$ Hz, Ar), 7.28 (dt, 1H, $J = 1.08, 7.44$ Hz, Ar), 6.11 (s, 1H, $\text{COCH}_3=\text{CHaH}$), 5.54 (q, 1 H, $J = 1.51$ Hz, $\text{OCOCH}_3=\text{CHbH}$), 4.53 (t, 2H, $J = 6.40$ Hz, CH_2CO_2), 3.66 (t, 2H, $J = 6.40$ Hz, SCH_2), 1.92 (t, 3H, $J = 1.04$ Hz, OCOCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.9, 165.4, 152.9, 135.8, 135.2, 126.0, 129.5, 124.2, 121.5, 120.9, 62.7, 31.7, 18.1.

Índice de refracción teórico, $n_D^{20} = 1.623$.

20 **Ejemplo 2.- Determinación de la absorción UV de los monómeros sintetizados en el Ejemplo 1.**

Se registran todos los espectros UV en diclorometano (10^{-4} M) en un espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 16. Se obtiene que
25 los monómeros de antraceno y naftilo absorben luz UV en el intervalo entre 220 y 300 nm y los monómeros de acetonaftilo y de benzotiazol en el intervalo entre 220 y 320 nm, lo que significa que estos cuatro monómeros pueden actuar como filtros de luz UV-B. El monómero de pirenilo presenta absorción en el intervalo entre 220 y 380 nm, cubriendo todo el intervalo de luz UV-A
30 considerado como perjudicial para la retina, de manera que este monómero actúa como filtro de luz UV. Si este monómero se incorpora a la formulación de la LIO en la cantidad apropiada evitaría el tener que utilizar agentes de

absorción UV adicionales. Los espectros UV de los monómeros citados se muestran en la figura 1.

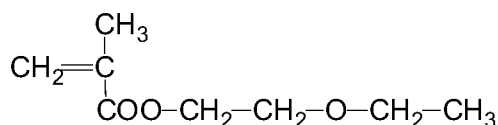
Ejemplo 3.- Sistemas copoliméricos para LIOs flexibles que contienen bromuro de metacrilato de 2-(N-bencil, N,N-dimetilamonio) etilo.

Se prepararon sistemas copoliméricos en base a metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), de fórmula:

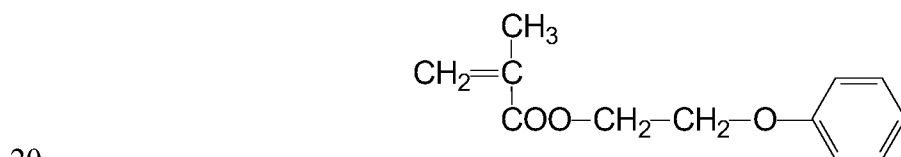


y bromuro del metacrilato de 2-(N-bencil, N,N-dimetilamonio) etilo (MON.BENCILO) en presencia de uno o varios monómeros de voluminosote fórmula (III) tales como:

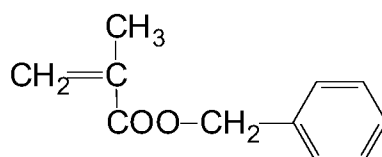
15 -el metacrilato de 2-etoxietilo (EEMA), de fórmula:



-metacrilato de 2-fenoxietilo (FEMA), de fórmula:



-y metacrilato de bencilo (BMA), de fórmula:



a partir de las composiciones en la alimentación que se indican en la Tabla I. Los discos se obtienen por reacción de copolimerización de los monómeros en masa. Se vertieron las correspondientes mezclas de monómeros en moldes cilíndricos de polipropileno y se añadió un 0.3 %-p de azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador radical. Se saturó el medio de reacción con nitrógeno y se cerró el molde con un tapón. Seguidamente se calentó a 70°C durante 16 h. Una vez finalizado este tiempo se extrajeron las muestras que se sometieron a un post-curado a 70°C durante 24 h. Finalmente, los discos se secaron a vacío hasta pesada constante. Con este procedimiento se obtuvieron discos de copolímero de 14.5 mm de diámetro y espesores comprendidos entre 0.5 y 4 mm dependiendo del volumen de reacción utilizado.

Tabla I. Composiciones de la alimentación de los sistemas sintetizados

HEMA %-p	EEMA %-p	BMA %-p	FEMA %-p	MON.BENCILO %-p
50	30	-	-	20
50	-	30	-	20
55	-	25	-	20
50	5	25	-	20
50	10	20	-	20
50	15	15	-	20
50	10	-	20	20

El grado de hidratación de estos sistemas se determinó utilizando una disolución de tampón borato de pH = 7.3 cuya composición se muestra en la Tabla II.

Tabla II. Composición del tampón borato de pH=7.3.

Componente	Cantidad (g)
NaCl	8.01

H ₃ BO ₃	2.47
Na ₂ BO ₄ 10H ₂ O	0.14
Agua purificada C.s.p.	1000

Se sumergieron tres muestras de cada uno de los distintos sistemas preparados en la disolución tampón y se incubaron a 37°C para simular las condiciones fisiológicas. Se extrajo la muestra a distintos tiempos, se secó su
 5 superficie cuidadosamente con papel de filtro y se pesó hasta alcanzar una pesada constante. A ese tiempo se calcula el porcentaje del grado de hidratación (H) mediante la ecuación siguiente.

$$H(\%) = \frac{P_H - P_S}{P_S} \cdot 100$$

donde P_H es el peso de la muestra hidratada una vez alcanzado el equilibrio;
 10 P_S es el peso inicial de la muestra seca.

El índice de refracción de estos materiales se determinó con un refractómetro ABBE (ZEISS 133988) a una longitud de onda de 589 nm utilizando una lámpara de sodio, tanto en las muestras en estado seco como en las muestras
 15 hidratadas una vez alcanzado el equilibrio. Las medidas se hicieron a 20 °C (n_D^{20}).

La flexibilidad de los sistemas se estudió mediante determinación de la medida de la temperatura de transición vítrea (T_g) de los copolímeros en estado seco.
 20 Estas medidas se realizaron en un calorímetro diferencial de barrido (Perkin Elmer DSC7 conectado a un analizador TAC 7/DX). Para ello, se depositaron 15 mg de la muestra seca en el interior de una cápsula de aluminio sellada y se calentó a velocidad constante de 10 °C/min con un flujo de N₂ de 50 ml/min en el intervalo de temperaturas de -10 a 200 °C. El calibrado de temperaturas del
 25 aparato se llevó a cabo con patrones de indio y zinc. La temperatura de transición vítrea (T_g) se tomó como el punto medio de la transición de la

capacidad calorífica observada en el termograma correspondiente al segundo barrido. Se analizaron al menos dos muestras de cada composición.

Los valores del porcentaje del grado de hidratación se muestran en la Tabla III
5 junto con los valores de los índices de refracción tomados de la muestra seca e hidratada y de las temperaturas de transición vítreas.

Tabla III. Valores del grado de hidratación (H), índice de refracción (n_D^{20}) y
10 temperatura de transición vítrea (T_g) de los copolímeros obtenidos con las alimentaciones de la Tabla I.

Sistema copolimérico	Composición	H (%) [SD]	n_D^{20} M. Seca M. Hidratada	T_g (°C)
HEMA-EEMA- MON.BENCILO	50:30:20	37.9 [0.75]	1.5160 1.4540	62
HEMA-BMA- MON.BENCILO	50:30:20	19.9 [0.23]	1.5435 1.4965	90
HEMA-BMA- MON.BENCILO	55:25:20	18.6 [0.08]	1.5430 1.4925	71
HEMA-EEMA-BMA- MON.BENCILO	50:5:25:20	18.6 [0.29]	1.5430 1.4870	81
HEMA-EEMA-BMA- MON.BENCILO	50:10:20:20	20.5 [0.43]	1.5361 1.4765	82
HEMA-EEMA-BMA- MON.BENCILO	50:15:15:20	17.1 [1.53]	1.5330 1.4765	81

HEMA-EEMA- FEMA- MON.BENCILO	50:10:20:20	23.7 [1.37]	1.5310 1.4815	71
------------------------------------	-------------	----------------	------------------	----

Las características de humectabilidad superficial de los materiales se evaluaron mediante medidas de ángulo de contacto en un goniómetro G10 (KRÜS) y utilizando el método de gota en reposo (Sessile Drop). Para ello se tomaron

medidas del ángulo de contacto de un líquido polar (agua destilada, $\gamma_L = 72.8$ mJ/m²) y de un líquido no polar (diiodometano, $\gamma_L = 51.8$ mJ/m²) aplicando entre 8-10 gotas de 5 μ l de cada líquido sobre la superficie de cada muestra. La determinación de la tensión superficial se realizó aplicando el método de Owens (cfr. D. K. Owens, R. C. Wendt. J Appl Polym Sci 13, 1741-1747, 1969).

Tabla IV. Valores de ángulos de contacto en agua (θ H₂O) y diiodometano (θ CH₂I₂), y de la energía superficial del sólido (γ_s) con sus componentes polar (γ_s^p) y dispersiva (γ_s^d), para los copolímeros que contienen el monómero MON.BENCILO.

Sistema copolimérico	Composición	θ (H ₂ O) [SD]	θ (CH ₂ I ₂) [SD]	γ_s (mN/m) [corr.]	γ_s^d (mN/m)	γ_s^p (mN/m)
HEMA-EEMA-MON.BENCILO	50:30:20	59.1 [1.59]	36.8 [1.23]	53.5 [99.9]	41.2	12.3
HEMA-BMA-MON.BENCILO	50:30:20	68.15 [0.99]	29.07 [2.34]	51.5 [99.8]	44.6	6.9
HEMA-BMA-MON.BENCILO	55:25:20	63.4 [1.78]	29.9 [0.66]	53.4 [99.7]	44.3	9.1
HEMA-EEMA-BMA-MON.BENCILO	50:5:25:20	68.1 [0.44]	28.4 [1.54]	51.7 [99.9]	44.8	6.9

HEMA-EEMA- BMA- MON.BENCILO	50:10:20:20	65.4 [1.76]	33.4 [2.12]	51.4 [99.6]	42.8	8.7
HEMA-EEMA- BMA- MON.BENCILO	50:15:15:20	64.5 [1.16]	32.5 [0.51]	52.1 [99.8]	43.2	9.0
HEMA-EEMA- FEMA- MON.BENCILO	50:10:20:20	66.2 [1.95]	34.7 [1.72]	50.6 [99.5]	42.2	8.4

Ejemplo 4. Sistemas copoliméricos para LIOs flexibles que contienen bromuro del metacrilato de 2-(N-metilennaftil, N,N-dimetilamonio) etilo y metacrilato de 2-(benzotiazoliltio) etilo.

5

Se prepararon sistemas copoliméricos en base a metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), bromuro del metacrilato de 2-(N-metilennaftil, N,N-dimetilamonio) etilo (MON.NAFTILO) y metacrilato de 2-(benzotiazoliltio) etilo (MON.BENZOT), en presencia de uno o varios monómeros de fórmula (III) tales como el metacrilato de 2-etoxietilo (EEMA), metacrilato de 2-fenoxietilo (FEMA) o metacrilato de bencilo (BMA), a partir de las composiciones en la alimentación que se muestran en la Tabla V.

10

Tabla V. Composiciones de la alimentación de los sistemas sintetizados.

15

HEMA %-p	EEMA %-p	BMA %-p	FEMA %-p	MON.BENZOT %-p	MON.NAFTILO %-p
50	30	-	-		20
50	10	20	-	-	20
50	10	-	20	-	20
50	10	-	-	20	20
50	-	-	-	30	20

La reacción de copolimerización y purificación de los materiales obtenidos se realizaron según se describe en el Ejemplo 3. Igualmente, las determinaciones del grado de hidratación, índice de refracción de los materiales en estado seco e hidratado, temperatura de transición vítrea así como sus propiedades
 5 superficiales, se realizaron según los protocolos descritos en el Ejemplo 3. Los resultados obtenidos se recogen en las Tablas VI y VII.

Tabla VI. Valores del grado de hidratación (H), índice de refracción (n_D^{20}) y temperatura de transición vítrea (T_g) de los sistemas obtenidos con las
 10 alimentaciones de la Tabla V.

Sistema copolimérico	Composición	H (%) [SD]	n_D^{20} M. Seca M. Hidratada	T_g (°C)
HEMA-EEMA- MON.NAFTILO	50:30:20	27.8 [0.09]	1.5315 1.4760	77
HEMA-EEMA- BMA- MON.NAFTILO	50:10:20:20	14.9 [0.74]	1.5385 1.5075	66
HEMA-EEMA- FEMA MON.NAFTILO	50:10:20:20	16.2 [0.18]	1.5400 1.5025	76
HEMA-EEMA- MON.BENZOT MON.NAFTILO	50:10:20:20	18.0 [0.09]	1.5575 1.5125	69
HEMA- MON.BENZOT MON.NAFTILO	50:30:20	15.4 [0.05]	1.5755 1.5320	71

Tabla VII. Ángulos de contacto en agua (θ H₂O) y diiodometano (θ CH₂I₂) y valores de la energía superficial del sólido (γ_s) con sus componente polar (γ_s^p) y dispersiva (γ_s^d), de los sistemas que contienen el monómero MON.NAFTILO.

5

Sistema copolimérico	Composición	θ (H ₂ O) [SD]	θ (CH ₂ I ₂) [SD]	γ_s (mN/m) [corr.]	γ_s^d (mN/m)	γ_s^p (mN/m)
HEMA-EEMA-MON.NAFTILO	50:30:20	59.8 [2.42]	36.6 [1.73]	52.4 [99.3]	40.5	11.9
HEMA-EEMA-BMA-MON.NAFTILO	50:10:20:20	67.9 [1.53]	33.5 [1.73]	50.3 [99.6]	42.7	7.5
HEMA-EEMA-PEMA MON.NAFTILO	50:10:20:20	63.3 [1.83]	33.9 [1.69]	52.4 [99.6]	42.8	9.7
HEMA-EEMA-MON.BENZOT MON.NAFTILO	50:10:20:20	74 [1.67]	28.3 [1.45]	49.4 [99.3]	44.9	4.5
HEMA-MON.BENZOT MON.NAFTILO	50:30:20	57.3 [2.21]	37.95 [1.50]	54.5 [99.6]	41.0	13.4

Ejemplo 5.- Sistemas copoliméricos para LIOs flexibles que contienen bromuro del metacrilato de 2-(N-acetofenil, N,N-dimetilamonio) etilo, bromuro del metacrilato de 2-(N-acetonaftil, N,N-dimetilamonio) etilo y metacrilato de 2-(benzotiazoliltio) etilo.

10

Se prepararon sistemas copoliméricos en base a metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) en presencia de uno o varios de los monómeros, bromuro del metacrilato de 2-(N-acetofenil, N,N-dimetilamonio) etilo (MON.ACETOFENILO), bromuro del metacrilato de 2-(N-acetonaftil, N,N-dimetilamonio) etilo (MON.ACETONAFTILO) y metacrilato de 2-(benzotiazoliltio) etilo (MON.BENZOT), y de uno o varios monómeros de fórmula (III) tales como el metacrilato de 2-etoxietilo (EEMA) o el metacrilato de 2-fenoxietilo (FEMA). Las composiciones en la alimentación de los sistemas preparados se indican en la Tabla VIII.

10

Tabla VIII. Composiciones de la alimentación de los sistemas copoliméricos sintetizados.

15

HEMA %-p	EEMA %-p	FEMA %-p	MON. BENZOT %-p	MON. ACETOFENILO %-p	MON. ACETONAFTILO %-p
45	10	-	20	25	-
50	10	-	20	20	-
50	10	20	-	20	
45	10	-	20	-	20
50	10	-	20	-	20
50	10	20	-	-	20

La reacción de copolimerización y purificación de los materiales obtenidos se realizó según se describe en el Ejemplo 3. Igualmente las determinaciones del grado de hidratación así como el índice de refracción de los materiales en estado seco e hidratado se llevaron a cabo según los protocolos descritos en el Ejemplo 3. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla IX.

20

Tabla IX. Valores del grado de hidratación (H) e índice de refracción (n_D^{20}) de los sistemas obtenidos con las alimentaciones de la Tabla VIII.

Sistema copolimérico	Composición	H (%) [S.D.]	n_D^{20} M. Seca M. Hidratada
HEMA-EEMA- MON.BENZOT- MON.ACETOFENILO	45:10:20:25	29.0 [0.09]	1.5615 1.4910
HEMA-EEMA- MON.BENZOT- MON.ACETOFENILO	50:10:20:20	27.9 [0.04]	1.5525 1.4905
HEMA-EEMA-FEMA - MON.ACETOFENILO	50:10:20:20	24.1 [0.81]	1.5315 1.4845
HEMA-EEMA- MON.BENZOT- MON.ACETONAFTILO	45:10:20:25	19.1 [0.17]	1.5710 1.5170
HEMA-EEMA- MON.BENZOT MON.ACETONAFTILO	50:10:20:20	20.1 [0.25]	1.5585 1.5110
HEMA-EEMA-FEMA MON.ACETONAFTILO	50:10:20:20	18.6 [0.22]	1.5425 1.5000

5 **Ejemplo 6.- Actividad bactericida de los monómeros sintetizados en el Ejemplo 1.**

La actividad bactericida de los monómeros se determinó mediante el *Método de Difusión sobre Agar* descrito por Brauer y col. (cfr. A. W. Bauer, W. M. Kirby, J. C. Sherris, M. Turck. Am J Clin Pathol 45, 493-496, 1966) usando dos ensayos diferentes. Como cultivo modelo se usaron las cepas *Staphylococcus epidermidis* (RA 231) y *Pseudomonas aeruginosa* (B6). El cultivo se preservó almacenándolo a -80°C en mezclas de glicerina/agua (20% v/v). Se prepararon disoluciones de cada monómero en concentración 2 M en agua para los bromuros de metacrilatos de n-alquilamonio y en DMSO para el metacrilato de benzotiazol. Agua y DMSO se usaron como blancos de la actividad bactericida.

El medio de cultivo que fue caldo de corazón y cerebro, BHI, (Laboratorios Difco, USA). Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

En primer lugar se procedió al cultivo en 5 ml de medio BHI durante una noche entera a 37°C, obteniéndose así un cultivo estacionario. Tras ese tiempo, mediante un colorímetro (Boecos-22 Spectrophotometer, Germany) se midió la absorbancia del cultivo estacionario a 600 nm. Para ajustar el valor del número de bacterias viables se determina el número de unidades formadoras de colonias de suspensiones (UCF) con distintas densidades ópticas, mediante técnicas estandarizadas de conteo sobre placas de medio-agar. Para determinar el número de UCF se prepararon diluciones 1/10, 1/100 y 1/1000 de los cultivos estacionarios. Se tomaron aproximadamente 1.5 ml de ellas y se añadieron sobre una mezcla en caliente de medio de cultivo-agar (2%) previamente esterilizado en autoclave. Antes de que la mezcla solidifique, cada mezcla de medio de cultivo-agar se extendió sobre tres placas Petri y se dejaron solidificar siempre en el interior de una cabina de flujo laminar para evitar contaminaciones.

Para el **ensayo placa-pocillo** se prepararon en primer lugar placas de agar con medio de cultivo conteniendo una concentración de la cepa bacteriana de 1.5×10^8 unidades formadoras de colonias de suspensiones (UCF). Alícuotas de 1.5 ml del cultivo celular se mezclaron con 150 ml del correspondiente medio esterilizado y fundido, distribuido en placas Petri y se dejaron solidificar a temperatura ambiente. Se perforaron 6 pocillos en cada placa que se rellenaron

con 40 µl de las disoluciones de los monómeros. Todas las placas se incubaron a 37°C durante 24 y 48 h. Para el **ensayo de antibiogramas** se prepararon placas de agar con medio de cultivo BHI según se describe arriba, pero sin la adición de la cepa bacteriana. Cuando las placas estuvieron frías y el agar endurecido se extendió sobre la superficie de placas diferentes para cada cultivo, con la ayuda de una espátula estéril, las diluciones 1/10 de los cultivos preparados previamente. A continuación se depositaron sobre la superficie 6 discos especiales para antibiogramas (Schleicher & Schüll), empapados de las disoluciones a ensayar. Tras esto, las placas se cerraron y se cultivaron durante 24 y 48 h a 37°C. La actividad inhibitoria de cada compuesto se determinó en función de la presencia de halo de inhibición en los alrededores de los pocillos o los discos que indican la ausencia de formación de colonias. Los resultados de este experimento se expresan como diámetro medio del halo en milímetros. El tamaño de los halos medidos a las 24 h para los diferentes monómeros incluyendo los 4 mm del pocillo y los 9 mm de los discos, se recogen en la Tabla X. A las 48 h de incubación se obtienen los mismos resultados. Se puede observar que todos los monómeros presentan actividad antimicrobiana frente al *S. epidermidis* y a *P. aeruginosa*, sin embargo los monómeros de bromuros de metacrilatos de n-alquilamonio presentan una actividad notablemente superior a la del monómero portador del grupo azol. Dentro de los bromuros de metacrilatos de n-alquilamonio, los derivados de naftilo y acetofenilo presentan una actividad ligeramente mayor frente a *P. aeruginosa* en comparación con la del monómero de bencilo. Además se observa una buena correlación en los resultados obtenidos en ambos tipos de ensayos. En el ensayo placa-pocillo los bromuros de metacrilato de n-alquilamonio producen doble halo de inhibición.

Tabla X. Halos de inhibición a las 24 h para los monómeros derivados de bencilo, naftilo y acetofenilo y benzotiazol obtenidos mediante el *Método de Difusión sobre Agar*.

MONÓMERO	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
----------	-----------------------------------	-------------------------------

	Ensayo Placa-pocillo	Ensayo Antibiograma	Ensayo Placa-pocillo	Ensayo Antibiograma
MON.BENZOT	8	15	5	13
MON.BENCILO	16 18	22	14 17	21
MON.NAFTILO	16 20	21	15 22	23
MON.ACETOFENILO	13 18	23	14 18	25

Ejemplo 6. Biocompatibilidad de los sistemas copoliméricos.

La citotoxicidad proveniente de cualquier extracto de los materiales se analizó mediante cultivos celulares utilizando el ensayo MTT. Para este ensayo se utilizaron fibroblastos humanos (FBH) cultivados a 37°C. El medio de cultivo fue *Dulbecco's Modified Eagle's Medium Eagle* (MEM) modificado con HEPES y enriquecido con 10% de suero fetal bovino (FBS), 200 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. El medio de cultivo se cambió a intervalos de tiempo seleccionados. Como control negativo del ensayo se utiliza Thermanox® (TMX), como control positivo del ensayo se utiliza una disolución al 1% v/v de Tritón X-100 (TRITÓN) y como control de los materiales desarrollados para LIOs se ensayan discos de HEMA-EEMA 80:20, que es la composición de la lente comercial de AJL Ophthalmics. La relación de materiales ensayados se muestra en la Tabla XI.

Tabla XI. Composición de los materiales utilizados en el ensayo de biocompatibilidad.

Sistemas copoliméricos	Composición	Nombre en Fig. 2
HEMA-EEMA	80:20	HEMA
HEMA-MON.BENZOT-	50:30:20	BENCILO

MON.BENCILO		
HEMA-MON.BENZOT- MON.NAFTILO	50:30:20	NAFTILO
HEMA-EEMA-MON.BENZOT- MON.ACETOFENILO	45:10:20:25	ACETOFENILO
HEMA-EEMA-MON.BENZOT- MON.ACETONAFILO	45:10:20:25	ACETONAFILO

Discos de 10 mm de diámetro y 1 mm de espesor de los materiales a ensayar y de Thermanox® (TMX) se sumergieron en 5 ml de MEM. A continuación se introdujeron en una estufa a 37°C, se extrajo el medio a diferentes tiempos (6 h, 1, 2, 3 y 7 días) y se reemplazó con otros 5 ml de medio fresco. Todos los extractos se obtuvieron bajo condiciones estériles. Los fibroblastos se sembraron a una densidad de 8×10^4 células/ml en medio completo en una placa de cultivos estéril de 96 pocillos y se incubaron a confluencia. Entonces, el medio se reemplazó con los correspondientes extractos eluidos de las muestras, con los exudados del TMX y por una disolución al 1% v/v de tritón X-100 en medio de cultivo. Las placas se incubaron a 37°C en atmósfera de aire humidificada con 5% CO₂ durante 24 horas. Se preparó una disolución de MTT, 5 mg/ml en una disolución de tampón fosfato (PBS) templada y se filtró antes de usarse, obteniendo la disolución madre. Ésta, a su vez, fue diluida al 10% en medio fresco, obteniendo la disolución de trabajo. Se añadieron 100 µl de esta disolución a cada uno de los pocillos para dar una concentración final de 0.5 mg/ml, y las placas se incubaron a 37°C durante 4 h. Se extrajo el contenido de los pocillos y se añadieron 100 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) a todos los pocillos con el fin de disolver el MTT tomado por las células. Después de una agitación de 20s a elevada intensidad, se midió la absorbancia con un lector de placas Biotek ELX808IU usando una longitud de onda del ensayo 570 nm y una longitud de onda de referencia de 630 nm. Los resultados se normalizaron con respecto al Thermanox® (TMX = 100%) y se realizó el estudio estadístico del análisis de la varianza (ANOVA) de los mismos con

respecto al TMX y con respecto al material HEMA-EEMA ($p < 0.05$). Los resultados del ensayo se muestran en la Figura 2. Se puede observar que los lixiviados de todos los materiales para LIOs no producen efectos tóxicos en el medio, permitiendo que la viabilidad celular de los cultivos realizados en su presencia alcance valores cercanos al 100% en todos los casos.

10

15

20

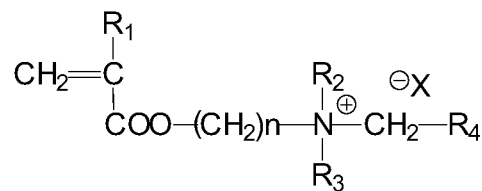
25

30

REIVINDICACIONES

1. Composición polimérica que comprende al menos un monómero de fórmula general (I) y al menos un monómero acrílico hidrófilo,

5



(I)

donde:

n es un valor de 1 a 12;

- 10 X es un anión que se selecciona del grupo que comprende un halógeno o un sulfonato,

R₁ es un hidrógeno o un grupo metilo;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes entre sí, y representan un radical alquilo (C₁-C₃).

- 15 R₄ es un radical arilo, sustituido o no sustituido, o un radical acetilo, sustituido o no sustituido.

2. Composición según la reivindicación 1, donde n es un valor de 2 a 6.

- 20 3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R₁ es un metilo.

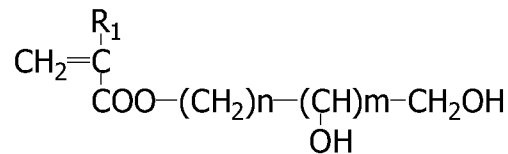
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R₂ y/o R₃ es un metilo o un etilo.

25

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₄ se selecciona de la lista que comprende fenilo, naftilo, antracenilo, pirenilo, acetoarilo, acetonaftilo, acetoantracenilo, acetopirenilo o acetocumarina.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde los monómeros de fórmula (I) se seleccionan de la lista que comprende bromuro de metacrilato de 2-(N-bencil, N,N-dimetilamonio) etilo, metacrilato de 2-(N-metilennaftil, N,N-dimetilamonio) etilo, metacrilato de 2-(N-metilenpirenil, N,N-dimetilamonio) etilo, metacrilato de 2-(N-metilenacetofenil, N,N-dimetilamonio) etilo, metacrilato de 2-(N-metilenacetonaftil, N,N-dimetilamonio) etilo o cualquiera de sus combinaciones.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el monómero acrílico hidrófilo es de fórmula general (II):

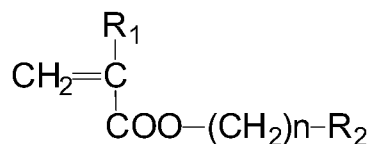


(II)

donde:

- n es de 0 a 4,
m es de 0 a 1; y
R₁ es un hidrógeno o un grupo metilo.

8. Composición según la reivindicación 7, donde n es 2 y/o m es 0.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, donde R₁ es metilo.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el monómero de fórmula (II) es el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que además comprende al menos un monómero de fórmula general (III),



(III)

donde:

n es 1 ó 2,

5 R_1 es un hidrógeno o un grupo metilo; y

R_2 se selecciona de la lista que comprende un hidrógeno, un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un alcoxilo o un arilo.

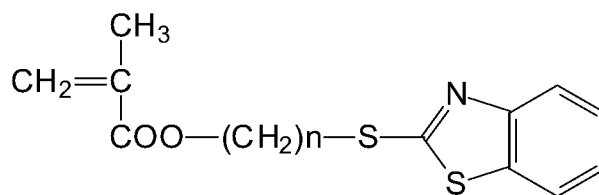
12. Composición según la reivindicación 11, donde R_1 es un metilo.

10

13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, donde R_2 es un grupo que se selecciona de la lista que comprende metilo, metoxi, etilo, etoxi, propilo, propoxi, butilo, butoxi, fenilo, fenoxi, naftilo o naftiloxi.

15 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el monómero de fórmula (III) es el metacrilato de 2-etoxietilo, metacrilato de bencilo, metacrilato de 2-fenoxietilo o cualquiera de sus combinaciones.

20 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que además comprende al menos un monómero de fórmula general (IV),



(IV)

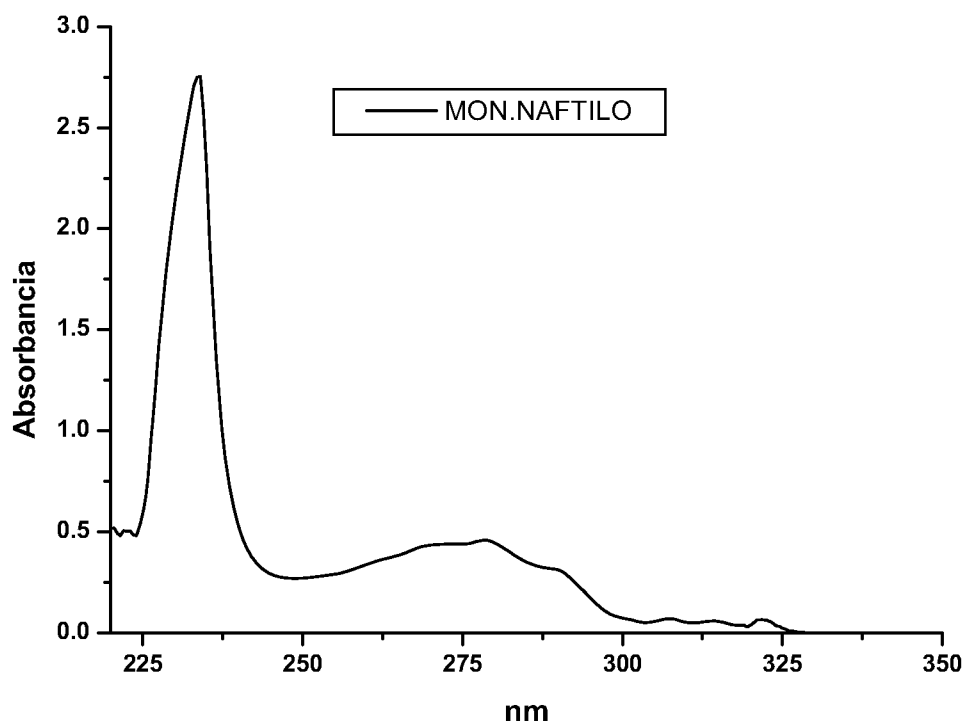
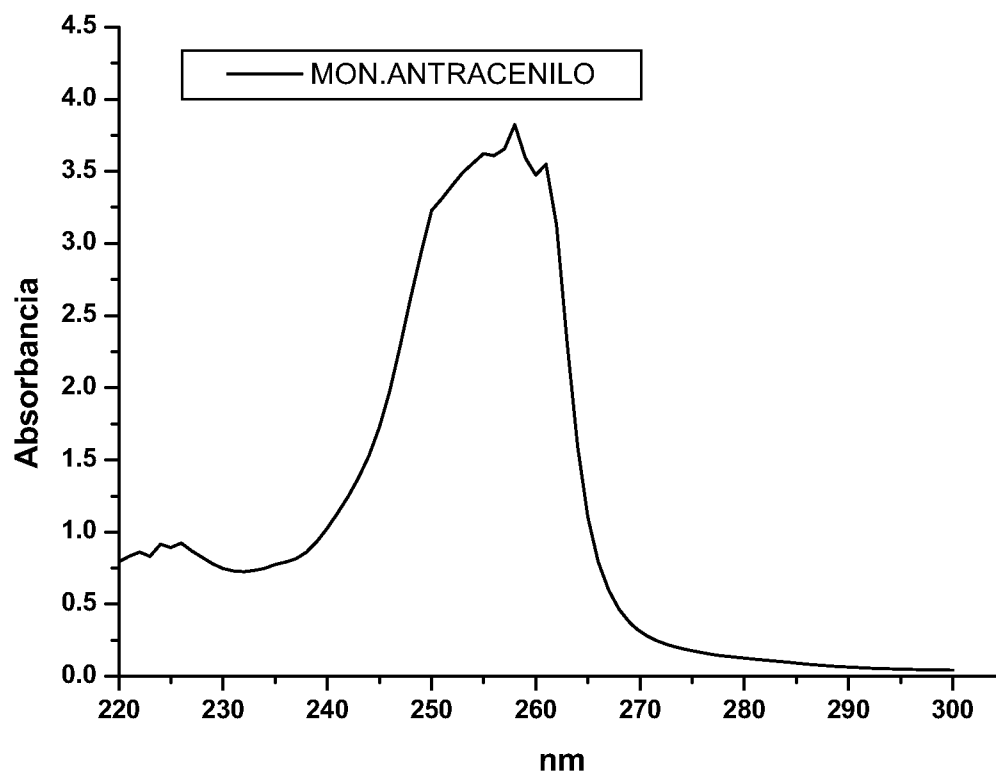
donde:

25 n es de 1 a 6.

16. Composición según la reivindicación 15, donde el monómero de fórmula (II) es el metacrilato de (benzotiazoliltio) etilo.
17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que además
5 comprende un agente de absorción de UV.
18. Composición según la reivindicación 17, donde el agente de absorción de UV es un compuesto que contiene benzofenonas o benzotriazoles.
- 10 19. Procedimiento de obtención de una composición según reivindicaciones 1 a 18, que comprende las siguientes etapas:
- i) se mezclan los monómeros de fórmula general (I) con los monómeros de fórmula general (II) en presencia de un iniciador de polimerización radical,
 - 15 ii) se desoxigena la mezcla de reacción del paso (i),
 - iii) se somete, la mezcla obtenida en el paso (ii), a tratamiento térmico a una temperatura de entre 45°C y 70°C, durante el tiempo necesario hasta alcanzar la conversión total,
 - iv) posteriormente el material del paso (iii) se somete a un post-curado a
20 una temperatura de entre 60°C y 80°C durante un tiempo de entre 24 y 96 h.
20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que en el paso (i) se añade monómeros de fórmula general (III) y/o de fórmula general (IV).
- 25 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20, en el que en el paso (i) se añade un agente de absorción UV.
22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, donde los
30 componentes que se mezclan en (i) son monómeros que pertenecen a la fórmula general (I) en una cantidad comprendida entre un 1-30 % en peso, monómeros que pertenecen a la fórmula general (II) en una cantidad

comprendida entre un 40-60 % en peso y/o monómeros que pertenecen a la fórmula (III) en una cantidad comprendida entre un 5-20 % en peso de la composición final.

- 5 23.Procedimiento según la reivindicación 22, donde los componentes que se mezclan en (i) además comprende monómeros que pertenecen a la fórmula general (IV) en una cantidad comprendida entre un 1-30 % en peso de la composición final.
- 10 24.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, donde los componentes que se mezclan en (i) además comprende al menos un agente de absorción UV en una proporción de entre 0.1-5% en peso con respecto a la composición final.
- 15 25.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, donde el iniciador de polimerización radical es el azobisisobutironitrilo, AIBN, en una proporción entre 0.3 y 2% en peso de la composición.
- 20 26.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, donde en el paso (ii) la mezcla de reacción se desoxigena con corriente de nitrógeno.
- 27.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26 donde en el paso (iii) el tratamiento térmico es de 50-70°C durante 16-24 horas.
- 25 28.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27, donde el post-curado del paso (iv) de las muestras se realiza a una temperatura entre 60-80°C durante un tiempo de 24 h.
- 30 29.Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la fabricación de lentes flexibles intraoculares.



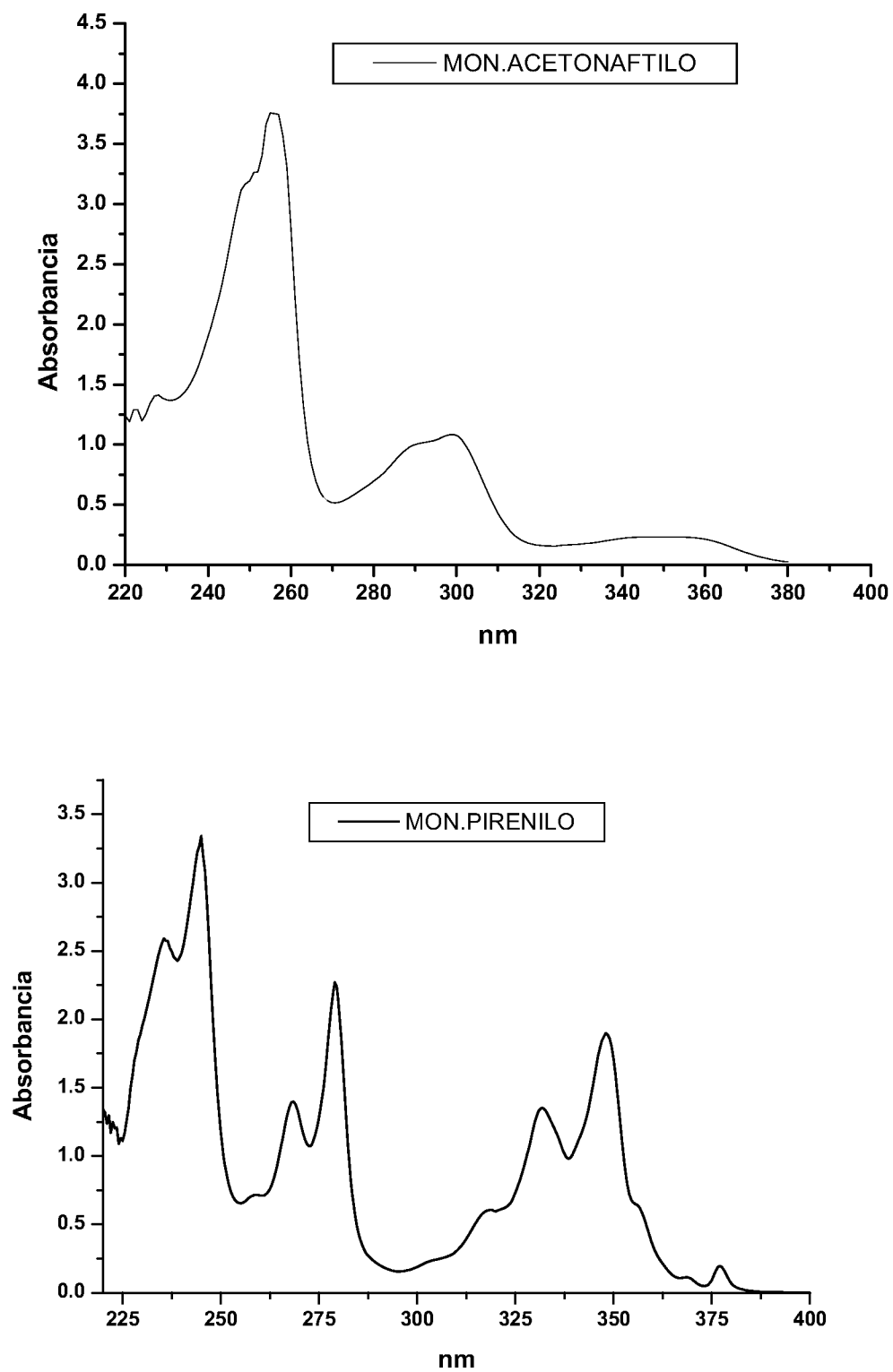


FIG. 1 (cont.)

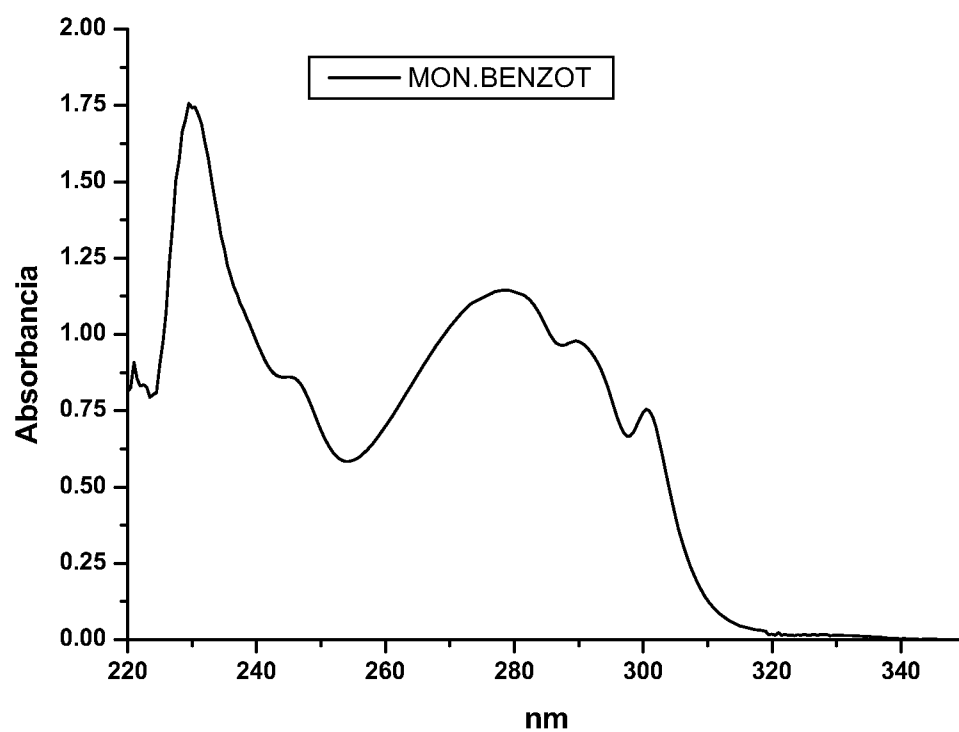


FIG. 1

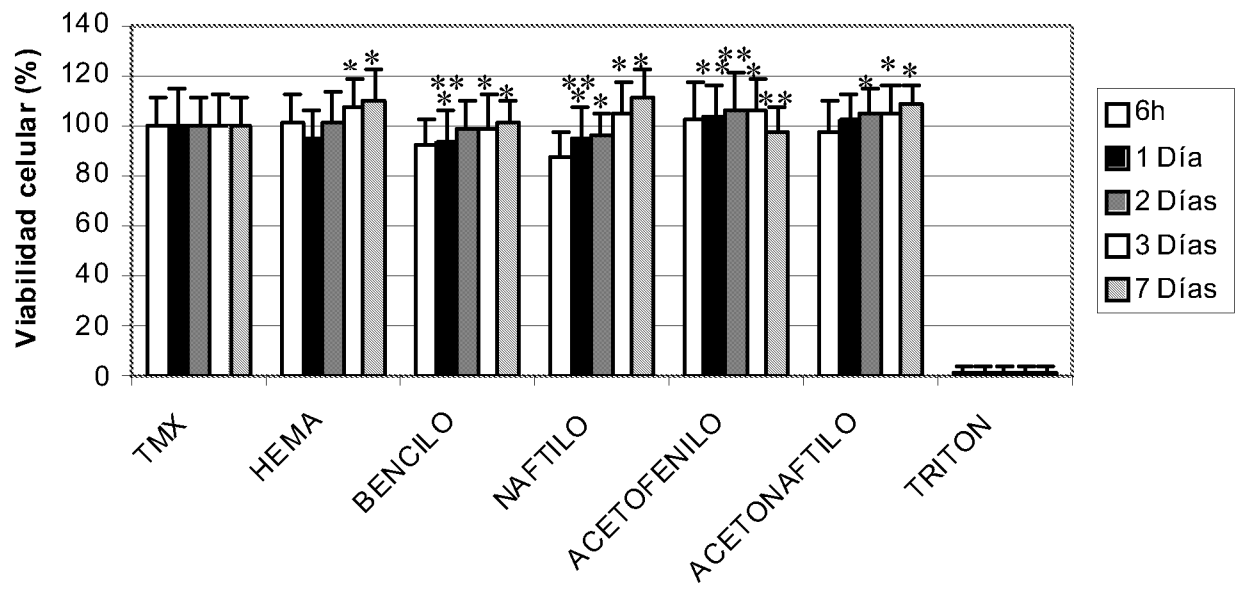


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2010/070137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08F,A61F,A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES,EPODOC,WPI,CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	F. PARRA et al., "Foldable antibacterial acrylic intraocular lenses of high refractive index", Biomacromolecules, 2009 [accessible on line 01.10.2009], vol. 10, n° 11, pages 3055-3061	1-29
X	EP 604369 A1 (CIBA-GEIGY) 29.06.1994, page 2, lines 39-50, page 3, lines 1-25, page 4, lines 3-25,36-50, claims	1-4,7-14, 17,18-29
X	US 4218554 A1 (W.M. FOLEY) 19.08.1980, column 2, lines 23-41, column 4, line 67-column 5, line 14, column 8, lines 25-28, 38-56, example 15, claim 1	1-4,7-14, 19,20,22-28
A	US 5693095 A1 (C. FREEMAN et al.) 02.12.1997, claims 1,4-7,14,29	1-29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2010 (18.06.2010)

Date of mailing of the international search report

(23/06/2010)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

E. Dávila Muro

Telephone No. +34 91 349 55 45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2010/070137

C (continuation).

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/0037984 A1 (D.P. VANDERBILT) 28.03.2002, page 1, paragraph [0008], page 2, paragraph [0019]- page 3, paragraph [0027]	1-29
A	WO 2008/101806 A2 (CIBA HOLDING) 28.08.2008, page 23, example 21	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2010/070137

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0604369 AB	29.06.1994	NO 934773 A NO 309382 B CA 2112049 A FI 935754 A EP 19930810881 MX 9307813 A AU 5247793 A ZA 9309612 A JP 6256424 A JP 3391529 B NZ 250534 A AU 670145 B IL 108046 A AT 183757 T DE 69326130 T	24.06.1994 22.01.2001 24.06.1994 24.06.1994 14.12.1993 30.06.1994 07.07.1994 23.07.1994 13.09.1994 31.03.2003 25.06.1996 04.07.1996 14.07.1999 15.09.1999 23.12.1999
US 4218554 A	19.08.1980	NONE	-----
US 5693095 A	02.12.1997	WO 9640303 A CA 2195092 AC AU 5742896 A EP 0774983 AB EP 19960915723 MX 9701015 A CN 1155845 A CN 1171642 C JP 10504059 T AU 696001 B JP 3206004 B JP 2001316426 A AT 228862 T HK 1012586 A DK 774983 T PT 774983 E ES 2183953 T DE 69625161 T	19.12.1996 19.12.1996 30.12.1996 28.05.1997 10.05.1996 31.05.1997 30.07.1997 20.10.2004 14.04.1998 27.08.1998 04.09.2001 13.11.2001 15.12.2002 28.02.2003 03.03.2003 31.03.2003 01.04.2003 17.04.2003
US 2002037984 A	28.03.2002	WO 0034804 A AU 1476000 A US 6329485 B US 6673886 B US 2002042483 A US 6657032 B US 2002042484 A US 6657030 B US 2002049290 A US 6657029 B	15.06.2000 26.06.2000 11.12.2001 06.01.2004 11.04.2002 02.12.2003 11.04.2002 02.12.2003 25.04.2002 02.12.2003
WO 2008101806 A	28.08.2008	US 2008200582 A EP 2139878 A EP 20080708733	21.08.2008 06.01.2010 06.02.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2010/070137

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2010/070137

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08F 220/06 (2006.01)

C08F 226/02 (2006.01)

A61F 2/16 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ ES 2010/070137

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C08F,A61F,A61L

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES,EPODOC,WPI,CAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
P,X	F. PARRA et al., "Foldable antibacterial acrylic intraocular lenses of high refractive index", Biomacromolecules, 2009 [accesible en línea 01.10.2009], vol. 10, n° 11, páginas 3055-3061	1-29
X	EP 604369 A1 (CIBA-GEIGY) 29.06.1994, página 2, líneas 39-50, página 3, líneas 1-25, página 4, líneas 3-25,36-50, reivindicaciones	1-4,7-14, 17,18-29
X	US 4218554 A1 (W.M. FOLEY) 19.08.1980, columna 2, líneas 23-41, columna 4, línea 67- columna 5, línea 14, columna 8, líneas 25-28, 38-56, ejemplo 15, reivindicación 1	1-4,7-14, 19,20,22-28
A	US 5693095 A1 (C. FREEMAN et al.) 02.12.1997, reivindicaciones 1,4-7,14,29	1-29

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

18 Junio 2010 (18.06.2010)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

23-JUNIO-2010 (23/06/2010)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

E. Dávila Muro

N° de teléfono +34 91 349 55 45

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/070137

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	US 2002/0037984 A1 (D.P. VANDERBILT) 28.03.2002, página 1, párrafo [0008], página 2, párrafo [0019]-página 3, párrafo [0027]	1-29
A	WO 2008/101806 A2 (CIBA HOLDING) 28.08.2008, página 23, ejemplo 21	1-29

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/070137

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP 0604369 AB	29.06.1994	NO 934773 A	24.06.1994
		NO 309382 B	22.01.2001
		CA 2112049 A	24.06.1994
		FI 935754 A	24.06.1994
		EP 19930810881	14.12.1993
		MX 9307813 A	30.06.1994
		AU 5247793 A	07.07.1994
		ZA 9309612 A	23.07.1994
		JP 6256424 A	13.09.1994
		JP 3391529 B	31.03.2003
		NZ 250534 A	25.06.1996
		AU 670145 B	04.07.1996
		IL 108046 A	14.07.1999
		AT 183757 T	15.09.1999
		DE 69326130 T	23.12.1999
US 4218554 A	19.08.1980	NINGUNO	-----
US 5693095 A	02.12.1997	WO 9640303 A	19.12.1996
		CA 2195092 AC	19.12.1996
		AU 5742896 A	30.12.1996
		EP 0774983 AB	28.05.1997
		EP 19960915723	10.05.1996
		MX 9701015 A	31.05.1997
		CN 1155845 A	30.07.1997
		CN 1171642 C	20.10.2004
		JP 10504059 T	14.04.1998
		AU 696001 B	27.08.1998
		JP 3206004 B	04.09.2001
		JP 2001316426 A	13.11.2001
		AT 228862 T	15.12.2002
		HK 1012586 A	28.02.2003
		DK 774983 T	03.03.2003
		PT 774983 E	31.03.2003
US 2002037984 A	28.03.2002	ES 2183953 T	01.04.2003
		DE 69625161 T	17.04.2003
US 2002037984 A	28.03.2002	WO 0034804 A	15.06.2000
		AU 1476000 A	26.06.2000
		US 6329485 B	11.12.2001
		US 6673886 B	06.01.2004
		US 2002042483 A	11.04.2002
		US 6657032 B	02.12.2003
		US 2002042484 A	11.04.2002
		US 6657030 B	02.12.2003
		US 2002049290 A	25.04.2002
		US 6657029 B	02.12.2003
WO 2008101806 A	28.08.2008		
		US 2008200582 A	21.08.2008
		EP 2139878 A	06.01.2010
		EP 20080708733	06.02.2008

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/070137

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ ES 2010/070137

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C08F 220/06 (2006.01)

C08F 226/02 (2006.01)

A61F 2/16 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)