

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 003 183**

(51) Int. Cl.:

C08G 77/04 (2006.01)
G02C 7/02 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)
C08J 3/28 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01)
C08L 83/04 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)
C08G 77/20 (2006.01)
C08G 77/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2012 PCT/US2012/053046**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13039707**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2012 E 12832636 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 2756026**

(54) Título: **Uso de una lente ajustable por luz (LAL) para aumentar la profundidad de foco induciendo cantidades de asfericidad seleccionadas como objetivo**

(30) Prioridad:

**16.09.2011 US 201161535793 P
04.06.2012 US 201213488099**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.03.2025

(73) Titular/es:

**RXSIGHT, INC. (100.00%)
100 Columbia
Aliso Viejo CA 92656, US**

(72) Inventor/es:

**SANDSTEDT, CHRISTIAN, A.;
ARTAL, PABLO y
VILLEGAS, ELOY ANGEL**

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 3 003 183 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

Uso de una lente ajustable por luz (LAL) para aumentar la profundidad de foco induciendo cantidades de asfericidad seleccionadas como objetivo

5

Campo técnico

El campo de la invención incluye al menos instrumentos médicos y quirúrgicos; dispositivos de tratamiento; cirugía y suministros quirúrgicos; y medicina. En general, el campo de la materia objeto de la invención incluye la oftalmología.

10 Más específicamente, la divulgación se refiere a elementos ópticos, que pueden modificarse posteriormente a la fabricación de tal modo que las diferentes versiones del elemento tendrán diferentes propiedades ópticas. En particular, la divulgación se refiere a lentes, tales como lentes intraoculares, que pueden convertirse en lentes asféricas posteriormente a la fabricación.

15 **Antecedentes de la invención**

Una lente intraocular (LIO) es una lente polimérica que se implanta quirúrgicamente, diseñada para sustituir al cristalino natural del ojo humano, habitualmente en pacientes que han desarrollado cataratas visualmente significativas. Desde su concepción a finales de la década de 1940, las LIO han proporcionado una agudeza visual no corregida (AVNC)

20 mejorada en comparación con la del estado cataratoso o afáquico; sin embargo, sigue habiendo problemas para lograr emetropía de forma predecible, debido a que la mayoría de los pacientes postcirugía de cataratas dependen de gafas o lentes de contacto para tener una visión de lejos óptima. Agravando los problemas relacionados con lograr una visión de lejos óptima, los pacientes sometidos a cirugía de cataratas pierden su capacidad de acomodación, es decir, la capacidad de ver objetos tanto de cerca como de lejos.

25 La determinación de la potencia de LIO necesaria para una refracción postoperatoria particular depende de la longitud axial del ojo, la potencia óptica de la córnea y la ubicación predicha de la LIO dentro del ojo. Un cálculo preciso de la potencia de LIO es difícil debido a que la determinación de la longitud axial, la curvatura corneal y la posición predicha de la LIO en el ojo es inherentemente imprecisa. (Narváez *et al.*, 2006; Olsen, 1992; Preussner *et al.*, 2004; Murphy *et al.*, 2002). El cilindro inducido quirúrgicamente y la posición de lente variable a continuación de la implantación crearán errores de refracción, aunque las mediciones preoperatorias fueran completamente exactas. (Olsen, 1992) Actualmente, las opciones para los pacientes con LIO con una visión no corregida menor que la óptima consisten en la corrección postoperatoria con gafas, lentes de contacto o procedimientos quirúrgicos refractivos. Debido a que los procedimientos de intercambio de LIO conllevan un riesgo significativo, la cirugía secundaria para retirar la LIO y sustituir la primera LIO por otra con una potencia diferente se limita en general a errores de refracción postoperatorios graves.

30 Con los métodos actuales de determinación de potencia de LIO, la gran mayoría de los pacientes logran una AVNC de 20/40 o mejor. Un porcentaje mucho menor logra una visión óptima sin corrección con gafas. Casi todos los pacientes están a no más de dos dioptrías (D) de la emetropía.

35 En un estudio de 1.676 pacientes, 1.569 (el 93,6 %) pacientes estaban a no más de dos dioptrías del resultado de refracción previsto (Murphy *et al.*, 2002). En 1.320 extracciones de cataratas en pacientes sin comorbilidad ocular, Murphy y sus colaboradores hallaron que 858 (el 65 %) tenían una agudeza visual no corregida mayor que 20/40 (Murphy *et al.*, 2002). Una encuesta de 2007 realizada a cirujanos de cataratas notificó que la potencia de LIO incorrecta sigue siendo una indicación primaria para la explantación o cambio de LIO plegable (Mamalis *et al.*, 2008; y Jin *et al.*, 2007)

40 Además de las determinaciones de potencia de LIO imprecisas, la agudeza visual no corregida postoperatoria está limitada muy frecuentemente por el astigmatismo preexistente. Tanto Staar Surgical (Monrovia, CA) como Alcon Laboratories (Ft. Worth, TX) comercializan una LIO tórica que corrige errores astigmáticos preexistentes. Estas LIO solo están disponibles en dos o tres potencias tóricas (2,0, 3,5 D y 1,50, 2,25 y 3,0 D), respectivamente, en el plano de la LIO y el eje debe alinearse de forma precisa en la cirugía. Aparte de la recolocación quirúrgica, no existe la opción de ajustar el eje de la LIO, que puede desplazarse postoperatoriamente (Sun *et al.*, 2000). Además; la corrección individualizada del astigmatismo está limitada por la falta de disponibilidad de múltiples potencias tóricas.

45 Un problema adicional asociado con el uso de errores astigmáticos corneales pre-implantación para calibrar el eje y la potencia necesarios de una LIO tórica es el efecto impredecible de la cicatrización de la herida quirúrgica sobre el error de refracción final. Después de que se haya estabilizado el efecto refractivo de la herida de catarata, a menudo hay un desplazamiento tanto de la magnitud como del eje del astigmatismo que contrarresta el efecto corrector de una LIO tórica. Por lo tanto, es muy deseable un medio para ajustar (corregir) postoperatoriamente los errores de refracción astigmáticos después de la implantación de la lente y la cicatrización de la herida quirúrgica. Aunque la incisión limbal relajante es una técnica ampliamente aceptada para tratar el astigmatismo corneal, el procedimiento se realiza habitualmente durante una cirugía de cataratas; por lo tanto, el procedimiento no aborda el efecto de la cicatrización de la herida posteriormente a la implantación.

- Solo en los Estados Unidos, aproximadamente un millón de ojos se someten a procedimientos refractivos corneales que posteriormente desarrollan cataratas, presentando, de este modo, un desafío para la determinación de la potencia de LIO. Las alteraciones topográficas corneales inducidas por la cirugía refractiva reducen la precisión de las mediciones queratométricas, conduciendo a menudo a una ametropía postoperatoria significativa (Feiz *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2004; Latkany *et al.*, 2005; Mackool *et al.*, 2006; Packer *et al.*, 2004; Fam y Lim, 2008; Chokshi *et al.*, 2007; Camellin y Calossi, 2006). Estudios recientes de pacientes que se han sometido a cirugía refractiva corneal (queratectomía fotorrefractiva, queratomileusis *in situ* asistida con láser, queratotomía radial) y que posteriormente requirieron cirugía de cataratas muestran con frecuencia "sorpresa" refractivas postoperatoriamente. A medida que la población intervenida de cirugía refractiva envejece y desarrolla cataratas, la selección apropiada de la potencia de LIO para estos pacientes se ha convertido en un problema clínico cada vez más desafiante. La capacidad de abordar este problema con una LIO ajustable es valiosa para pacientes que buscan una visión de lejos óptima después de una cirugía de cataratas.
- La acomodación, en lo que respecta al sistema visual humano, se refiere a la capacidad de una persona para usar su estructura ocular sin ayuda para ver objetos tanto de cerca (por ejemplo, de lectura) como de lejos (por ejemplo, de conducción). El mecanismo mediante el cual los seres humanos acomodian la vista es por contracción y relajación del cuerpo ciliar, que se conecta al saco capsular que rodea al cristalino. Bajo la aplicación de tensión ciliar, el cristalino humano experimentará un cambio de forma que alterará en la práctica el radio de curvatura del cristalino (Ciuffreda, 1998). Esta acción produce un cambio concomitante en la potencia de la lente. Sin embargo, a medida que las personas envejecen, la capacidad de acomodación de sus ojos se reduce drásticamente. Esta afección se conoce como presbicia y afecta actualmente a más de 90 millones de personas en Estados Unidos. La teoría más ampliamente aceptada para explicar la pérdida de acomodación fue expuesta por Helmholtz. De acuerdo con Helmholtz, a medida que el paciente envejece, el cristalino del ojo humano se vuelve progresivamente más rígido prohibiendo su deformación bajo la acción aplicada del cuerpo ciliar (Helmholtz, 1969). A las personas que pueden ver objetos de lejos sin necesidad de corrección con gafas, pero han perdido la capacidad de ver objetos de cerca, se les receta habitualmente un par de gafas de lectura o lupas. Para aquellos pacientes que han requerido una corrección con gafas previa debido a un desenfoque y/o astigmatismo preexistentes, se les prescribe un par de lentes bifocales, trifocales o de enfoque variable o progresivo que permiten que la persona tenga visión tanto de cerca como de lejos. Esta afección se ve agravada por el riesgo de que desarrollo de cataratas a medida que el paciente envejece.
- Para tratar eficazmente tanto la presbicia como las cataratas, puede implantarse al paciente una LIO multifocal. Las dos LIO multifocales más ampliamente extendidas que se venden actualmente en Estados Unidos son las lentes ReZoom® (Abbott Medical Optics, Santa Ana, CA) y ReStor® (Alcon, Fort Worth, TX). La lente ReZoom® está compuesta por cinco zonas refractivas asféricas concéntricas (patente de Estados Unidos n.º 5.225.858). Cada zona es un elemento multifocal y, por lo tanto, el tamaño de la pupila debería desempeñar un papel escaso o nulo en la determinación de la calidad de imagen final. Sin embargo, el tamaño de la pupila debe ser mayor que 2,5 mm para ser capaz de experimentar el efecto multifocal. El contraste de imagen se sacrifica en las distancias de cerca y de lejos, para lograr la intermedia, y tiene una pérdida asociada equivalente a una línea de agudeza visual (Steiner *et al.*, 1999). Las lentes ReStor®, tanto la versión 3.0 como la 4.0, proporcionan visión de cerca y de lejos simultánea mediante una serie de anillos difractivos apodizados concéntricos en el diámetro central de tres milímetros de las lentes. El mecanismo de la óptica difractiva debería minimizar los problemas asociados con tamaños de pupila variables y cantidades pequeñas de descentramiento. La aceptación e implantación de ambas de estas lentes se ha visto limitada por la dificultad experimentada con deslumbramientos, anillos, halos, diplopía monocular, y la contraindicación para pacientes con un astigmatismo mayor o igual a 2,0 D (Hansen *et al.*, 1990; y, Ellingson, 1990). De nuevo, unas mediciones preoperatorias precisas y unos cálculos de potencia de LIO exactos son fundamentales para el éxito del resultado de refracción, y ni las lentes ReZoom ni las ReStor proporcionan la oportunidad de un ajuste de potencia secundario posteriormente a la implantación (Packer *et al.*, 2002).
- Uno de los conceptos más nuevos propuestos para afrontar los problemas duales de cataratas y presbicia es a través del uso de LIO acomodativas. Dos empresas, Bausch & Lomb (Rochester, NY) y Human Optics AG (Erlangen, Alemania), han desarrollado LIO que intentan aprovechar el aparato acomodativo existente en el ojo en pacientes posteriormente a la implantación para tratar la presbicia. La lente de Bausch & Lomb ofrece una LIO configurada hápticamente en placa con una óptica flexible articulada (CrystaLens®). El diseño de la lente de Human Optics (AKKOMMODATIVE® 1CU) es similar, pero posee cuatro elementos hapticos articulados unidos al borde de la óptica. El efecto acomodativo de estas lentes es provocado por el abombamiento de la LIO de placa por la contracción del cuerpo ciliar. Este abombamiento puede ser una respuesta directa de la contracción del cuerpo ciliar o ser provocado por el desplazamiento anterior asociado del cuerpo vitreo. Los informes iniciales acerca de la eficacia de estas dos lentes en ensayos clínicos fueron bastante altos, con datos de medición de frente de onda dinámico que mostraban tanto como 2 D a 3 D (medidos en la pupila de salida del ojo) de acomodación. Sin embargo, la revisión de los resultados clínicos de Bausch & Lomb por parte del panel de dispositivos oftálmicos de la FDA concluyó que solo se lograba de forma significativa una respuesta acomodativa de 1 D (en el plano de las gafas) mediante sus lentes, lo que es casi idéntico a los valores de pseudoacomodación logrados para las LIO monofocales simples.
- Existe la necesidad de una lente intraocular que se ajuste postoperatoriamente *in vivo* para formar una lente intraocular correctora de la presbicia. Este tipo de lente puede diseñarse *in vivo* para corregir hasta un estado emétrope inicial (la luz desde el infinito forma un foco perfecto en la retina) y luego se añade la corrección de presbicia durante un segundo

tratamiento. Una lente de este tipo (1) eliminaría las conjeturas implicadas en la selección de potencia quirúrgica, (2) superaría la respuesta de cicatrización inherente a la implantación de LIO, y (3) permitiría que la cantidad de visión de cerca se personalizara para corresponderse con los requisitos del paciente. Asimismo, una lente intraocular que se ajusta postoperatoriamente *in vivo* para formar un elemento óptico asférico daría como resultado que el paciente tuviera una *profundidad de foco* (DOF) aumentada, lo que permite que el paciente vea de lejos y de cerca (por ejemplo, 40 cm) a través de la misma lente. El documento US 2005/187622 A1 se refiere a lentes intraoculares ajustables por luz. Las lentes son susceptibles de un ajuste postoperatorio de sus propiedades ópticas, incluyendo la conversión de lentes monofocales a lentes multifocales. El documento WO 2006/056847 A1 se refiere a una lente artificial, en particular una lente de contacto o intraocular, para corregir la presbicia, que tiene al menos una región que tiene una aberración de cuarto orden, en particular una aberración esférica, de más de cero y menos de 3,5 µm, y a un método de producción de lentes.

Breve sumario de la invención

En el presente documento se describe un primer elemento óptico cuyas propiedades pueden ajustarse posteriormente a la fabricación para producir un segundo elemento óptico, en donde el segundo elemento óptico es capaz de proporcionar una profundidad de foco aumentada a un paciente. Específicamente, se describe una lente intraocular esférica capaz de transformarse postoperatoriamente en un elemento óptico asférico. A través de este enfoque, las zonas intraocular y/o focal del elemento óptico asférico pueden ajustarse de forma más precisa después de que la lente se haya sometido a cualquier migración postoperatoria. Asimismo, el ajuste del elemento óptico asférico puede basarse en lo aportado por el paciente y/o el ajuste del elemento óptico asférico puede lograrse a través de técnicas de refracción convencionales en lugar de hacer el ajuste a través de una estimación preoperatoria.

La alteración de la LIO esférica se logra a través de una composición modificadora ("MC") dispersa por toda la LIO esférica. La MC es susceptible de polimerización cuando se expone a un estímulo externo tal como calor o luz. El estímulo puede dirigirse a una o más regiones del elemento provocando la polimerización de la MC solo en las regiones expuestas. La polimerización de la MC provoca cambios en las propiedades ópticas del elemento dentro de las regiones expuestas. Las propiedades ópticas cambiadas mediante la polimerización de la MC pueden incluir un cambio en el radio de curvatura y/o un cambio en el índice de refracción.

El método para proporcionar una lente asférica comienza con la formación de la primera matriz polimérica en presencia de la composición modificadora. La siguiente etapa es la formación de una segunda matriz polimérica que comprende MC polimerizada. La formación de esta red polimérica cambia las propiedades ópticas del elemento, en concreto, el índice de refracción. Además, cuando la MC se polimeriza para formar la segunda matriz polimérica, se induce un gradiente o una diferencia en el potencial químico entre las regiones polimerizadas y no polimerizadas. Esto a su vez hace que la MC no polimerizada se difunda dentro del elemento, lo que restablece un equilibrio termodinámico dentro del elemento óptico. Si el elemento óptico posee una elasticidad suficiente, esta migración de MC puede provocar el hinchamiento del elemento en el área expuesta al estímulo. Esto, a su vez, cambia la forma del elemento, provocando cambios en las propiedades ópticas (es decir, radio de curvatura y/o índice de refracción). Que cambien el radio de curvatura del elemento y/o el índice de refracción del elemento depende de (1) la naturaleza del elemento óptico, (2) la MC incorporada al elemento, (3) la duración de la exposición del elemento a un estímulo, y (4) el perfil de intensidad espacial del estímulo.

Controlando la exposición radiante (es decir, irradiancia y duración de haz), el perfil de irradiancia espacial y el área objetivo, se logran cambios físicos en el radio de curvatura de la superficie de la lente, modificando de ese modo la potencia refractiva de una lente implantada (1) para corregir errores de refracción esféricos, (2) para corregir errores de refracción esferocilíndricos, (3) para inducir una cantidad de asfericidad seleccionada como objetivo y/o una combinación de los mismos. Una vez se ha logrado el ajuste refractivo apropiado, la lente asférica completa se irradia para polimerizar la MC sin reaccionar restante en condiciones que impiden cualquier cambio adicional en la potencia de lente. Irradiando la lente completa, se impide la difusión de MC, por lo tanto no tiene lugar ningún cambio en la potencia de lente. Este segundo procedimiento de irradiación se denomina "enclavamiento".

Los elementos ópticos pueden ser autónomos en el sentido de que, una vez fabricados, para obtener las propiedades ópticas deseadas no se añade ni se quita ningún material de la lente.

La invención proporciona una lente intraocular asférica de acuerdo con la reivindicación 1. La invención también proporciona un método para formar una lente intraocular asférica de acuerdo con la reivindicación 8.

Breve descripción de los dibujos

Para una comprensión más completa de la presente invención, a continuación se hace referencia a las siguientes descripciones tomadas junto con el dibujo adjunto.

La figura 1 muestra una representación esquemática de la profundidad de foco.

La figura 2 muestra un haz de luz colimado que es refractado por una lente esférica.

La figura 3 muestra un diagrama esquemático del simulador de óptica adaptativa usado para determinar los valores optimizados para la aberración esférica de 4º orden y el desenfoque.

- 5 La figura 4 muestra un diagrama esquemático de un mecanismo de ajuste de potencia positiva; en donde (a) es una representación esquemática de irradiación selectiva de la zona central de la lente en la que la polimerización de la MC crea una diferencia en el potencial químico entre las regiones irradiadas y no irradiadas, (b) para restablecer el equilibrio, la MC en exceso se difunde a la región irradiada provocando hinchamiento, y (c) la irradiación de la lente completa "bloquea" la MC restante y el cambio de forma.
- 10 La figura 5 muestra una representación gráfica de la función asférica descrita en la ecuación 1.
- 15 La figura 6 muestra gráficas en sección transversal de la Ecuación 2 generadas combinando un perfil de potencia neutra con cantidades ponderadas ($\beta = 0$ a 0,57) del perfil asférico.
- 15 La figura 7 muestra una representación gráfica de la aberración esférica de 4º y 6º orden inducida como una función del aumento del valor de β . La apertura de medición fue de 4 mm y ninguna de estas LAL recibió ningún tipo de ajuste previo.
- 20 La figura 8 muestra una representación gráfica de la aberración esférica de 4º y 6º orden inducida como una función del aumento del valor de β para las LAL que reciben un ajuste hipermétrope o miope y ningún ajuste previo. La apertura de medición para la aberración esférica tanto de 4º como de 6º orden fue de 4 mm.
- 25 La figura 9 muestra los datos de agudeza visual monocular para ojos que recibieron un ajuste refractivo inicial seguido de un tratamiento asférico ($n = 32$) frente a aquellos ojos tratados solo para la emetropía de lejos ($n = 12$).
- 30 La figura 10 muestra la segregación de los datos de agudeza visual monocular en valores de aberración esférica inducida altos ($n = 9$) y bajos ($n = 23$). Con fines comparativos, también se muestran aquellos ojos ($n = 12$) ajustados para la emetropía de lejos.
- 35 La figura 11 muestra una comparación de las agudezas visuales monocular y binocular para una serie de pacientes a los que se les corrigió la emetropía de lejos en un ojo y recibieron un tratamiento asférico en su otro ojo. La cantidad de asfericidad inducida varió de -0,04 μm a -0,10 μm , con referencia a una pupila de 4 mm.

Descripción detallada de la invención

- 40 Como se usa en el presente documento, en la memoria descriptiva, "un" o "uno/a" puede significar uno o más. Como se usan en el presente documento en la reivindicación (o reivindicaciones), cuando se usan junto con la expresión "que comprende", las palabras "un" o "uno/a" pueden significar uno o más de uno. Como se usa en el presente documento, "otro" puede significar al menos un segundo o más. Además, como se usan en el presente documento, los términos "comprender", "tener" e "incluir" son verbos de enlace y sentido abierto. Las formas o los tiempos verbales de uno o más de estos verbos, tales como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye", también tienen un sentido abierto. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a poseer solo una o más de esas etapas y también cubre otras etapas no enumeradas.
- 50 A lo largo de toda esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación de error inherente del dispositivo, empleándose el método para determinar el valor, o la variación que existe entre los artículos de prueba experimentales.

Definiciones de grupos químicos

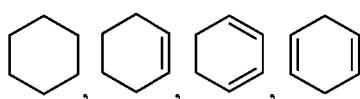
- 55 Cuando se usa en el contexto de un grupo químico, "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH₂ (véanse a continuación las definiciones de grupos que contienen el término amino, por ejemplo, alquilamino); "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; "imino" significa =NH (véanse a continuación las definiciones de grupos que contienen el término imino, por ejemplo, alquilímino); "ciano" significa -CN; "isocianato" significa -N=C=O; "azido" significa -N₃; en un contexto monovalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)₂ o una forma desprotonada del mismo; en un contexto divalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- o una forma desprotonada del mismo; "mercapto" significa -SH; y "tio" significa =S

- En el contexto de fórmulas químicas, el símbolo "-" significa un enlace sencillo, "==" significa un doble enlace, y significa triple enlace. El símbolo "----" representa un enlace opcional, que si está presente es sencillo doble. El símbolo 

representa un enlace sencillo o un doble enlace. Por lo tanto, por ejemplo, la estructura



- 5 incluye las estructuras



10 y



Como entenderá un experto en la materia, ningún átomo de anillo de ese tipo forma parte de más de un doble enlace.

- 15 El símbolo "VVV", cuando se dibuja perpendicularmente a través de un enlace indica un punto de unión del grupo.
Se hace notar que el punto de unión se identifica habitualmente solo de esta manera para grupos más grandes para ayudar al lector a identificar rápida e inequívocamente un punto de unión. El símbolo



- 20 significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "fuera de la página". El símbolo

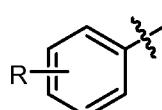


- 25 significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "dentro de la página". El símbolo



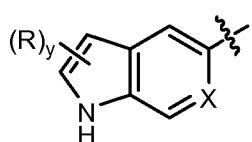
significa un enlace sencillo en el que la conformación (por ejemplo, o bien R o bien S) o la geometría no están definidas (por ejemplo, o bien E o bien Z).

- 30 Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura mostrada en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido al átomo. Cuando un grupo R está representado como un "grupo flotante" en un sistema anular, por ejemplo, en la fórmula:



35

entonces R puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos de anillo, incluyendo un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido, siempre que se forme una estructura estable. Cuando un grupo "R" se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillo condensado, como, por ejemplo, en la fórmula:



,

entonces R puede reemplazar cualquier hidrógeno unido a cualquiera de los átomos de anillo de cualquiera de los

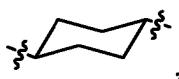
anillos condensados a menos que se especifique lo contrario. Los hidrógenos sustituibles incluyen los hidrógenos representados (por ejemplo, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), hidrógenos implícitos (por ejemplo, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero se entiende que está presente), hidrógenos expresamente definidos e hidrógenos optionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo de anillo (por ejemplo, un hidrógeno unido al grupo X, cuando X es igual a -CH-), siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, R puede residir en el anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillo condensado. En la Fórmula anterior, la letra de subíndice "y" inmediatamente después del grupo "R" entre paréntesis, representa una variable numérica. A menos que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2 o cualquier número entero mayor que 2, solo limitado por el número máximo de átomos de hidrógeno reemplazables del anillo o sistema de anillo.

Para los grupos y clases a continuación, los siguientes subíndices entre paréntesis definen adicionalmente el grupo/clase como sigue: "(C_n)" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "(C ≤ n)" define el número máximo (n) de átomos de carbono que pueden estar en el grupo/clase, con el número mínimo lo más pequeño posible para el grupo en cuestión, por ejemplo, se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alquenilo_(C ≤ 8)" o la clase "alqueno_(C ≤ 8)" es dos. Por ejemplo, "alcoxi_(C ≤ 10)" designa los grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o cualquier intervalo derivable en los mismos (por ejemplo, de 3 a 10 átomos de carbono). (C_n-n') define tanto el número mínimo (n) como máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. De forma similar, "alquilo_(C2-10)" indica los grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o cualquier intervalo derivable en los mismos (por ejemplo, de 3 a 10 átomos de carbono)).

El término "saturado" como se usa en el presente documento significa que el compuesto o grupo modificado de esta manera no tiene dobles enlaces carbono-carbono ni triples enlaces carbono-carbono, excepto por lo indicado a continuación. El término no excluye múltiples enlaces carbono-heteroátomo, por ejemplo un doble enlace carbono-oxígeno o un doble enlace carbono-nitrógeno. Además, no excluye un doble enlace carbono-carbono que pueda tener lugar como parte de la tautomería ceto-enol o de la tautomería imina/enamina.

El término "alifático", cuando se usa sin el modificador "sustituido", significa que el compuesto/grupo así modificado es acíclico o cíclico, pero compuesto o grupo hidrocarburo no aromático. En compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono pueden unirse en cadenas rectas, cadenas ramificadas, o anillos no aromáticos (alicíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden estar saturados, que están unidos por enlaces sencillos (alcanos/alquilo) o insaturados, con uno o más dobles enlaces (alquenos/alquenilo) o con uno o más triples enlaces (alquinos/alquinilo). Cuando se usa el término "alifático" sin el modificador "sustituido", solo están presentes átomos de carbono e hidrógeno. Cuando el término se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.

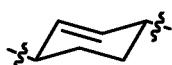
El término "alquilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura ciclo, cíclica o acíclica, lineal o ramificada, y no hay átomos distintos de carbono e hidrógeno. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, cicloalquilo es un subconjunto de alquilo. Los grupos -CH₃ (Me), -CH₂CH₃ (Et), -CH₂CH₂CH₃ (n-Pr), -CH(CH₃)₂ (*iso*-Pr), -CH₂CH₂ (ciclopropilo), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (n-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (*sec*-butilo), -CH₂CH(CH₃)₂ (*iso*-butilo), -C(CH₃)₃ (*terc*-butilo), -CH₂C(CH₃)₃ (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. El término "alcanodiilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como punto(s) de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos que no sean carbono e hidrógeno. Los grupos -CH₂- (metileno), -CH₂CH₂- , -CH₂C(CH₃)₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂- y



son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo. El término "alquilideno", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo divalente =CRR' en donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o R y R' se toman juntos para representar un alcanodiilo que tiene al menos dos átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: =CH₂, =CH(CH₂CH₃), y =C(CH₃)₂. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂CH₂Cl. El término "haloalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un grupo halo y ningún otro átomo aparte de carbono, hidrógeno y halógeno está presente. El grupo, -CH₂Cl es un ejemplo no limitante de un haloalquilo. Un "alcano" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquilo. El término "fluoroalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un grupo fluoro y ningún otro átomo aparte de carbono, hidrógeno y flúor está presente. Los grupos -CH₂F, -CF₃,

y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo. Un "alcano" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquilo.

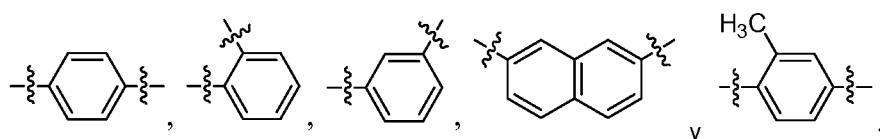
- 5 El término "alquenilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alilo), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. El término "alquenodiilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ y



- 15 20 son ejemplos no limitantes de grupos alquenodiilo. Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los grupos $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ y $-\text{CH}=\text{CHBr}$ son ejemplos no limitantes de grupos alquenilo sustituidos. Un "alqueno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquenilo.

- 25 30 El término "alquilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un triple enlace carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término alquinilo no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Los grupos $-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo. El término "alquinodiilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un triple enlace carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Un "alquino" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquinilo.

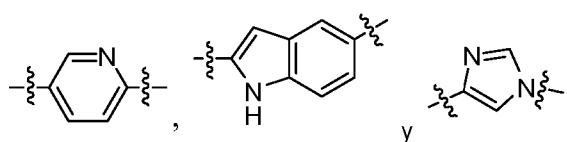
- 35 40 45 El término "arilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo aromático insaturado monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en donde los átomos de anillo son todos carbono y en donde el grupo no consiste en átomos distintos de carbono e hidrógeno. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o no condensados. Como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (etilfenilo), naftilo y el grupo monovalente derivado de bifenilo. El término "arenodiilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, formando parte dichos átomos de carbono de una o más estructura o estructuras de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos de anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente no consiste en átomos distintos de carbono e hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o no condensados. Los ejemplos no limitantes de grupos arenodiilo incluyen:



- 50 Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Un "areno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es arilo.
- 55 El término "aralquilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo monovalente -alcanodiil-arilo, en el que los términos alkanodiilo y arilo se usan cada uno de una forma coherente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Son ejemplos no limitantes de aralquilos: fenilmethyl (bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo. Cuando el término se

usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno del alcanodiilo y/o el arilo se ha reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

- 5 El término "heteroarilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una estructura de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos de anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo no consiste en átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos al anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo (Im), metilpiridilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, tienilo y triazinilo. El término "heteroarenodiilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos, dos átomos de nitrógeno aromático, o un átomo de carbono aromático y un átomo de nitrógeno aromático como los dos puntos de unión, formando parte dichos átomos de una o más estructura(s) de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos de anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente no consiste en átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o no condensados. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarenodiilo incluyen:



- 25 Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.

- 30 El término "acilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -C(O)R, en el que R es un hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, como se han definido anteriormente esos términos. Los grupos -CHO, -C(O)CH₃ (acetilo, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, -C(O)C₆H₄CH₃, -C(O)CH₂C₆H₅, -C(O) (imidazolilo) son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Un "tioacilo" se define de manera análoga, excepto que el átomo de oxígeno del grupo -C(O)R se ha reemplazado por un átomo de azufre, -C(S)R.
- 35 Cuando uno u otro de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los grupos -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (carboxilo), -CO₂CH₃ (metilcarboxilo), -CO₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂ (carbamolio) y -CON(CH₃)₂ son ejemplos no limitantes de grupos acilo sustituidos.
- 40 El término "alcoxi", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -OR, en que R es un alquilo, como ese término se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopentilo, y -O-ciclohexilo. Los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi" y "aciloxi", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -OR, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y acilo, respectivamente. De forma similar, el término "alquiltio", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -SR, en que R es un alquilo, como ese término se ha definido anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. El término "alcohol" corresponde a un alcano, como se ha definido anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi.

- 55 El término "alquilamino", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en que R es un alquilo, como ese término se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen: -NHCH₃ y -NHCH₂CH₃. El término "dialquilamino", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃) y N-pirrolidinilo. Los términos "alcoxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino" y "alquilsulfonilamino", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refiere a grupos, definidos como -NHR, en el que R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y alquilsulfonilo, respectivamente. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es -NHC₆H₅. El término "amido" (acilamino), cuando se usa sin el modificador

- "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en el que R es acilo, como ese término se ha definido anteriormente. Un ejemplo no limitante de un grupo amido es -NHC(O)CH₃. El término "alquilimino", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo divalente =NR, en que R es un alquilo, como ese término se ha definido anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los grupos -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)NHCH₃ son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituidos.
- 5 El término "alquilfosfato", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -OP(O)(OH)(OR), en que R es un alquilo, como ese término se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilfosfato incluyen: -OP(O)(OH)(OMe) y -OP(O)(OH)(OEt). El término "dialquilfosfato", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -OP(O)(OR)(OR'), en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse juntos para representar un alcanodiólo. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilfosfato incluyen: -OP(O)(OMe)₂, -OP(O)(OEt)(OMe) y -OP(O)(OEt)₂. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.
- 10 Los términos "alquilsulfonilo" y "alquilsulfinilo", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a los grupos -S(O)₂R y -S(O)R, respectivamente, en que R es un alquilo, como ese término se ha definido anteriormente. Los términos "alquenilsulfonilo", "alquinilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo" y "heteroarilsulfonilo", se definen de forma análoga. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- Los términos "alquilsulfonilo" y "alquilsulfinilo", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a los grupos -S(O)₂R y -S(O)R, respectivamente, en que R es un alquilo, como ese término se ha definido anteriormente. Los términos "alquenilsulfonilo", "alquinilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo" y "heteroarilsulfonilo", se definen de forma análoga. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.
- El término "eficaz" como se usa este término en la memoria descriptiva y/o reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o previsto. "Cantidad eficaz", o "Cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se usa en el contexto del tratamiento de un paciente o sujeto con un estímulo, significa la cantidad del estímulo que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento contra la afección.
- Como se usa en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser humano, mono, vaca, ovejas, cabra, perro, gato, ratón, rata, un cerdo de guinea o especies transgénicas de los mismos. En determinadas realizaciones, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitantes de sujetos humanos son adultos, juveniles, niños y fetos.
- Como se usa generalmente en este documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance de un buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos, órganos y/o fluidos corporales de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesivos u otros problemas o complicaciones compatibles con una proporción razonable de riesgo/beneficio.
- Una "unidad de repetición" es la entidad estructural más simple de ciertos materiales, por ejemplo, estructuras y/o polímeros, ya sean orgánicos, inorgánicos u organometálicos. En el caso de una cadena polimérica, las unidades de repetición se enlazan sucesivamente a lo largo de la cadena, como las cuentas de un collar. Por ejemplo, en polietileno, $-[-\text{CH}_2\text{CH}_2]_n-$, la unidad de repetición es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. El subíndice "n" indica el grado de polimerización, es decir, el número de unidades de repetición enlazadas. Cuando el valor de "n" se deja indefinido o donde "n" está ausente, este simplemente designa la repetición de la fórmula dentro del paréntesis, así como la naturaleza polimérica del material. El concepto de unidad de repetición es aplicable igualmente donde la conectividad entre las unidades de repetición se extiende tridimensionalmente, tal como en polímeros modificados, polímeros termoestables, etc.
- "Tratamiento" o "tratar" incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, revertir la patología y/o sintomatología), y/o (3) efectuar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o que muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad.
- Las definiciones anteriores sustituyen a cualquier definición conflictiva en cualquiera de las referencias que se incorporan en el presente documento como referencia. El hecho de que se definan ciertos términos, sin embargo, no debe considerarse como indicativo de que cualquier término que no esté definido es indefinido. Más bien, se cree que todos los términos usados describen la invención de tal modo que un experto en la materia puede apreciar el alcance y la práctica de la presente invención.
- Composiciones**
- Las composiciones de la presente divulgación pueden hacerse usando los métodos descritos anteriormente y en el

Ejemplo 1 a continuación. Estos métodos pueden modificarse y optimizarse adicionalmente usando los principios y técnicas de la química orgánica y/o de la química de polímeros según son aplicados por un experto en la materia. Dichos principios y técnicas se muestran, por ejemplo, en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007), y/o en R.J. Young y P.A. Lovell, *Introduction to Polymers*, (Chapman & Hall, 1991)

5

Análisis de realizaciones generales

Desde un punto de vista puramente óptico, la profundidad de foco (DOF) de un sistema óptico (por ejemplo, el ojo) se define simplemente como el movimiento máximo lejos del plano de imagen ideal, que puede hacerse sin provocar un deterioro grave de la imagen. De acuerdo con el límite de Rayleigh, no habrá un deterioro apreciable de la imagen, es decir, ningún cambio marcado con respecto al patrón de Airy, con la condición de que la diferencia de fase máxima entre las perturbaciones que llegan al centro del patrón no supere $\pi/2$. Con referencia a la figura 1, esto se expresa matemáticamente como:

$$\delta f = \pm \frac{\lambda}{8n \cdot \text{sen}^2 \frac{U}{2}}$$

15

donde AP representa una onda esférica que converge hacia el punto de imagen B, λ es la longitud de onda, n' es el índice de refracción en el espacio de la imagen, U' es la pendiente del rayo refractado, y δf es la DOF. Por lo tanto, un sistema óptico tal como el ojo humano tendrá una cantidad inherente de profundidad de foco incluso para un sistema de formación de imágenes perfecta.

Una propiedad adicional de los sistemas ópticos que puede aprovecharse para aumentar adicionalmente la profundidad de foco y, por lo tanto, proporcionar visión tanto de lejos como de cerca, es la aberración esférica. En términos simples, la aberración esférica se define como la variación del foco con la apertura. La figura 2 representa gráficamente un haz de luz colimado que es refractado por una lente esférica biconvexa. Obsérvese que los rayos más cercanos al eje óptico llegan a un foco próximo a la posición de foco paraxial. A medida que aumenta la altura del rayo en la lente, la posición de la intersección del rayo con el eje óptico se mueve cada vez más y más lejos del foco paraxial. La distancia desde el foco paraxial a la intersección axial del rayo se denomina aberración esférica longitudinal. La imagen de un punto formada por una lente con aberración esférica es habitualmente un punto brillante rodeado de un halo de luz. El efecto de la aberración esférica sobre una imagen ampliada es suavizar el contraste de la imagen y difuminar sus detalles. Sin embargo, debería ser posible inducir una aberración esférica específica que aumente la profundidad de foco de tal modo que la suavización del foco y el contraste de imagen sea aceptable.

La presencia de aberración esférica aumenta la profundidad de foco en el ojo. En combinación con un error de refracción (desenfoque) residual, una aberración esférica inducida puede usarse para proporcionar a los pacientes imágenes con buen contraste para objetos tanto de lejos como de cerca. La cuestión clave es determinar los valores necesarios tanto de aberración esférica de 4º orden como de desenfoque que proporcionan una buena visión de cerca sin deteriorar la calidad de imagen para objetos de lejos. Un enfoque experimental que permite la determinación de los valores óptimos de aberración esférica y desenfoque es un simulador visual de óptica adaptativa (Fernandez et al., 2002). En la figura 3 se muestra un ejemplo de este tipo de instrumento. Este instrumento consiste en un sensor de frente de onda (sensor de frente de onda de Shack-Hartmann), un corrector de frente de onda (cristal líquido sobre silicio (LCOS)), y una trayectoria óptica adicional para presentar letras, por ejemplo, una E que va volteándose, a los sujetos sometidos a prueba. Se midió la agudeza visual de varios sujetos usando un montaje similar al mostrado en la figura 3. La agudeza visual de los sujetos se midió a través de simulaciones que consistían en una serie de combinaciones diferentes de mediciones de desenfoque residual y aberración esférica para objetos de tipo letra situados a distancias desde 30 cm hasta la emetropía de lejos. Los resultados de estas simulaciones indican que los valores óptimos de aberración esférica negativa y desenfoque para mantener una buena visión entre 40 cm y la emetropía de lejos son -0,125 µm de aberración esférica de 4º orden en combinación con -1,0 D de desenfoque.

La LIO esférica descrita en el presente documento es capaz de alterar sus propiedades ópticas posteriormente a la fabricación. La lente es autónoma y no requiere la adición o retirada de materiales para cambiar las propiedades ópticas. En su lugar, las propiedades ópticas de la lente se alteran exponiendo una porción o porciones de la lente a un estímulo externo que induce la polimerización de una MC dentro de la lente. La polimerización de la MC, a su vez, provoca el cambio en las propiedades ópticas.

En algunos ejemplos, el elemento óptico tiene disperso dentro del mismo una MC. La MC es susceptible de difusión dentro de la lente; puede polimerizarse fácilmente mediante exposición a un estímulo externo adecuado; y es compatible con los materiales usados para hacer la primera matriz polimérica de la lente.

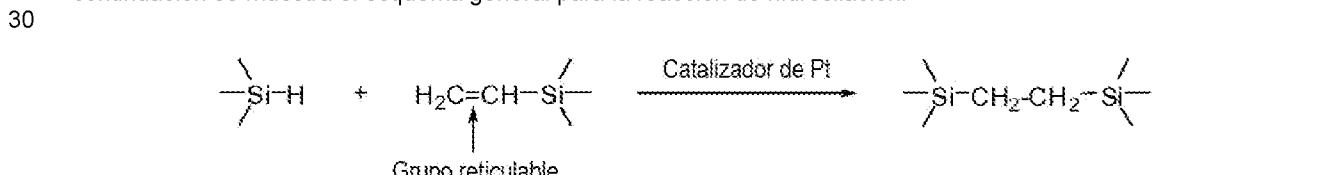
El método para proporcionar una lente asférica comienza con la formación de la primera matriz polimérica. Después de que se haya formado la primera matriz polimérica, la segunda matriz polimérica se forma exponiendo la primera matriz polimérica, que comprende además la MC, a un estímulo externo. Durante esta segunda polimerización, tienen

lugar varios cambios dentro del elemento óptico. El primer cambio es la formación de una segunda matriz polimérica que comprende MC polimerizada. La formación de la segunda red polimérica puede provocar cambios en las propiedades ópticas del elemento, en concreto, el índice de refracción. Además, cuando la MC se polimeriza, se induce una diferencia de potencial químico entre la región polimerizada y la no polimerizada. Esto a su vez hace que la MC no polimerizada se difunda dentro del elemento, lo que restablece un equilibrio termodinámico del elemento óptico. Si el elemento óptico posee una elasticidad suficiente, esta migración de MC puede provocar el hinchamiento del elemento en el área expuesta al estímulo. Esto, a su vez, cambia la forma del elemento, provocando cambios en las propiedades ópticas. Que cambien el radio de curvatura del elemento y/o el índice de refracción del elemento depende de (1) la naturaleza del elemento óptico, (2) la MC incorporada al elemento, (3) la duración de la exposición del elemento al estímulo, y (4) el perfil de intensidad espacial del estímulo. En la figura 4 se muestra un diagrama esquemático del proceso para aumentar la potencia de la lente.

El elemento óptico se hace habitualmente de una primera matriz polimérica. Los ejemplos ilustrativos de una primera matriz polimérica adecuada incluyen: (1) poliacrilatos tales como poli(acrilatos de alquilo) y poli(acrilatos de hidroxialquilo); (2) polimetacrilatos tales como poli(metacrilato de metilo) ("PMMA"), poli(metacrilato de hidroxietilo) ("PHEMA") y poli(metacrilato de hidroxipropilo) ("HPMA"); (3) polivinilos tales como poliestireno y polivinilpirrolidona ("PNVP"); (4) polisiloxanos tales como polidimetsiloxano; polifosfazenos y/o (5) copolímeros de los mismos. La patente de EE.UU. n.º 4.260.725 y las patentes y referencias citadas en la misma proporcionan ejemplos más específicos de polímeros adecuados que pueden usarse para formar la primera matriz polimérica.

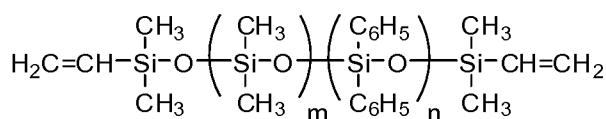
En realizaciones preferidas, donde se desea flexibilidad, la primera matriz polimérica posee generalmente una temperatura de transición vítrea (T_g) relativamente baja de tal modo que la LIO resultante tiende a exhibir un comportamiento elastomérico y/o semejante al de un fluido, y se forma habitualmente reticulando uno o más materiales de partida poliméricos en donde cada material de partida polimérico incluye al menos un grupo reticulable. En el caso de una lente intraocular, la T_g debería ser menor que 25 °C. Esto permite que se pliegue la lente, facilitando la implantación.

La reacción de reticulación del material de partida polimérico se logra a través de una reacción de hidrosilación. A continuación se muestra el esquema general para la reacción de hidrosilación.



Durante esta etapa de reticulación, un polímero de silicona con caperuza de vinilo largo de alto peso molecular y una resina de silicona con caperuza de vinilo multifuncional se reticulan usando reticulantes de hidrosilano multifuncionales. Esta etapa de reticulación forma la primera matriz polimérica en presencia de MC y fotoiniciador.

En algunas realizaciones, el polímero de silicona con caperuza de vinilo largo de alto peso molecular tiene la siguiente fórmula.

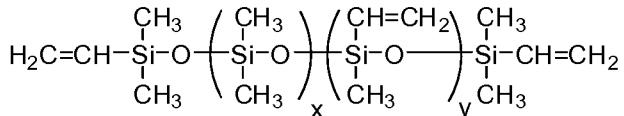


En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

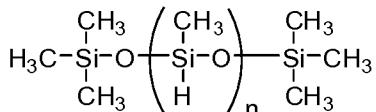
dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

En algunas realizaciones, una resina de silicona con caperuza de vinilo multifuncional tiene la siguiente fórmula.



5

- En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.
- 15 En algunos ejemplos, y representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, y representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.
- 20 En algunas realizaciones, un reticulante de hidrosilano multifuncional tiene la siguiente fórmula.



25

- En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.
- 35 Los ejemplos ilustrativos de grupos reticulables adecuados incluyen, pero sin limitación, vinilo, hidruro, acetoxi, alcoxi, amino, anhídrido, ariloxi, carboxi, enoxi, epoxi, haluro, isociano, olefínico y oxina. En realizaciones más preferidas, el material de partida polimérico incluye monómeros terminales (también denominados caperuzas terminales) que son o bien iguales o bien diferentes de uno o más monómeros que comprenden el material de partida polimérico, pero incluyen al menos un grupo reticulable. En otras palabras, los monómeros terminales comienzan y terminan el material de partida polimérico e incluyen al menos un grupo reticulable como parte de su estructura. Aunque no es necesario para la práctica de la presente invención, el mecanismo de reticulación del material de partida polimérico es preferiblemente diferente del mecanismo de polimerización inducida por estímulo de los componentes que comprenden la composición moduladora de refracción. Por ejemplo, si la composición moduladora de refracción se polimeriza mediante polimerización fotoinducida, entonces se prefiere que los materiales de partida poliméricos tengan grupos reticulables que se polimericen mediante cualquier mecanismo que no sea una polimerización fotoinducida.
- 40
- 45

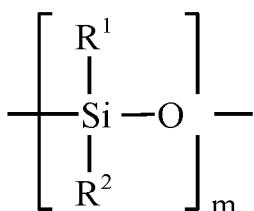
Una clase especialmente preferida de materiales de partida poliméricos para la formación de la primera matriz de polímero son los polisiloxanos (también denominados "siliconas") con caperuza terminal de monómero terminal qué incluye un grupo reticulable seleccionado del grupo que consiste en vinilo, acetoxi, amino, alcoxi, haluro, hidroxí y mercapto. Debido a que las LIO de silicona tienden ser flexibles y plegables, en general, pueden usarse incisiones más pequeñas durante el procedimiento de implantación de LIO. Un ejemplo de materiales de partida poliméricos especialmente preferidos son copolímero de dimetilsiloxano difenilsiloxano con caperuza terminal de vinilo, resina de silicona y reticulante de hidruro de silicona que se reticulan a través de una polimerización por adición mediante catalizador de platino para formar la matriz de silicona (véase el esquema de reacción anterior). Otros ejemplos de este tipo pueden hallarse en la patente de EE.UU. n.º 5.236.970; la patente de EE.UU. n.º 5.376.694; la patente de EE.UU. n.º 5.278.258; la patente de EE.UU. n.º 5.444.106; y, otros similares a las formulaciones descritas; la patente

de EE.UU. n.º 5.236.970; la patente de EE.UU. n.º 5.376.694; la patente de EE.UU. n.º 5.278.258; y la Patente de EE.UU. n.º 5.444.106.

- 5 La MC que se usa en la fabricación de LIO es la descrita anteriormente, excepto que tiene el requisito adicional de la
biocompatibilidad. La MC es susceptible de polimerización inducida por estímulo y puede ser un único componente o
múltiples componentes siempre que: (1) sea compatible con la formación de la primera matriz polimérica; (2) siga
siendo susceptible de polimerización inducida por estímulo después de la formación de la primera matriz polimérica;
y (3) sea difusible libremente dentro de la primera matriz polimérica. En general, el mismo tipo de monómeros que se
10 usan para formar la primera matriz polimérica pueden usarse como componentes de la composición moduladora de
refracción. Sin embargo, debido al requisito de que el macrómero de MC debe ser difusible dentro de la primera matriz
polimérica, los macrómeros de MC tienden generalmente a ser más pequeños (es decir, tienen pesos moleculares
más bajos) que los materiales poliméricos de partida usados para formar la primera matriz polimérica. Además de los
uno o más monómeros, la MC puede incluir otros componentes tales como iniciadores y sensibilizadores que facilitan
la formación de la segunda red polimérica.
- 15 15 En realizaciones preferidas, la polimerización inducida por estímulo es fotopolimerización. En otras palabras, los uno o más monómeros o macrómeros que comprenden la composición moduladora de refracción incluyen cada uno,
preferentemente, al menos un grupo que es susceptible de fotopolimerización. Los ejemplos ilustrativos de tales
grupos fotopolimerizables incluyen, pero sin limitación, acrilato, aliloxi, cinamoilo, metacrilato, estibenilo y vinilo. En
20 realizaciones más preferidas, la composición moduladora de refracción incluye un fotoiniciador (cualquier compuesto
usado para generar radicales libres) o bien solo o bien en presencia de un sensibilizador. Los ejemplos de
fotoiniciadores adecuados incluyen acetofenonas (por ejemplo, haloacetofenonas sustituidas y dietoxiacetofenona);
2,4-diclorometil-1,3,5-trazinas; benzoín metil éter; y o-benzoyl oximino cetona. Los ejemplos de sensibilizadores
adecuados incluyen p-(dialquilamino)aril aldehído; N-alquilindolilideno; y bis[p-(dialquilamino)bencilideno] cetona.
- 25 25 Debido a la preferencia por LIO flexibles y plegables, una clase especialmente preferida de monómeros de MC son
polisiloxanos con caperuza terminal de fracción de siloxano terminal que incluye un grupo fotopolimerizable. Los ejemplos no limitantes de un grupo fotopolimerizable adecuado incluyen, pero sin limitación, acrilato, aliloxi, cinamoilo,
metacrilato, estibenilo y vinilo. Una representación ilustrativa de un monómero de este tipo es:
- 30 30

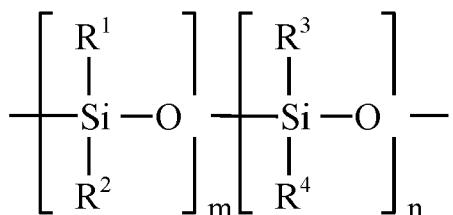


- 35 en donde Y es un siloxano que puede ser un monómero, un homopolímero o un copolímero formado a partir de
cualquier número de unidades de siloxano, y X y X¹ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno
independientemente una fracción de siloxano terminal que incluye un grupo fotopolimerizable. Los ejemplos no
limitantes de un grupo fotopolimerizable adecuado incluyen, pero sin limitación, acrilato, aliloxi, cinamoilo,
metacrilato, estibenilo y vinilo. Un ejemplo ilustrativo de Y incluye:



40

y



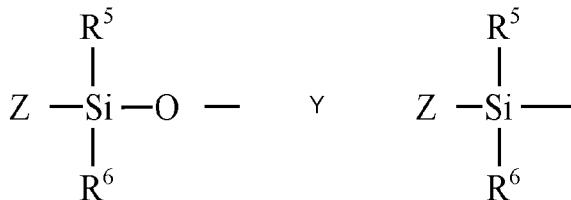
- 45 45 en donde m y n son independientemente cada uno un número entero; y, R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno
independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido, primario, secundario, terciario, cicloalquilo), arilo o heteroarilo. En
realizaciones preferidas, R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente alquilo C₁-C₁₀ o fenilo. Debido a que se ha hallado
que los monómeros de MC con un contenido relativamente alto de arilo producen cambios más grandes en el índice
de refracción de la lente de la invención, se prefiere generalmente que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ sea un arilo,

particularmente fenilo. En realizaciones más preferidas, R¹, R² y R³ son iguales y son metilo, etilo o propilo con la condición de que R⁴ sea fenilo.

- 5 En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

- 10 En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

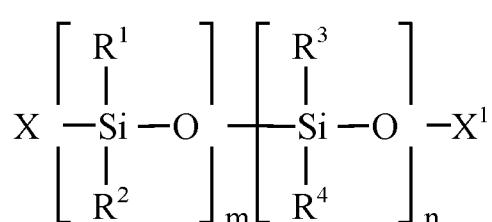
- 20 Son ejemplos ilustrativos de X y X¹ (o X¹ y X, dependiendo de cómo se represente el polímero de MC):



respectivamente en donde: R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; y Z es un grupo fotopolimerizable.

- 25 En realizaciones preferidas, R⁵ y R⁶ son independientemente cada uno un alquilo C₁-C₁₀ o fenilo y Z es un grupo fotopolimerizable que incluye una fracción seleccionada del grupo que consiste en acrilato, aliloxi, cinamolio, metacrilato, estibenilo y vinilo. En realizaciones más preferidas, R⁵ y R⁶ son metilo, etilo, o propilo y Z es un grupo fotopolimerizable que incluye una fracción de acrilato o metacrilato.

- 30 En algunas realizaciones, un macrómero de MC tiene la siguiente fórmula:



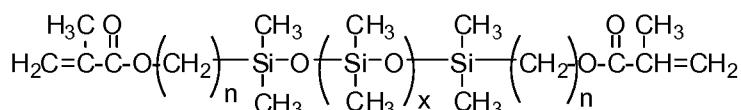
- 35 en donde X y X¹ son iguales a los definidos anteriormente, y en donde R¹, R², R³ y R⁴ son iguales a los definidos anteriormente. En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

- 45 En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

En general, una composición modificadora adecuada consiste en un macrómero de polidimetilsiloxano de peso molecular inferior que contiene grupos finales funcionales de metacrilato polimerizables y un fotoiniciador de benzoína.

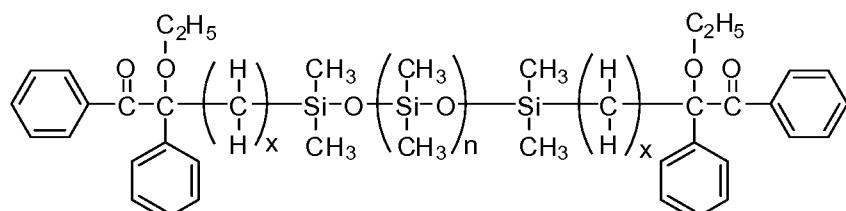
- 5 En algunas realizaciones, una composición modificadora adecuada tiene la siguiente fórmula.



- 10 La estructura anterior es un polidimetilsiloxano con caperuza terminal de grupos funcionales de metacrilato fotopolimerizables. En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.
- 15

- En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

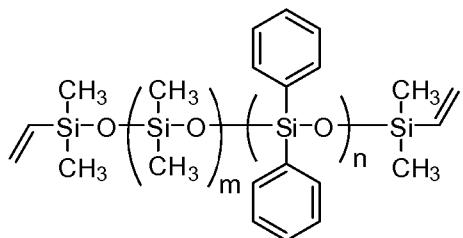
- 25 En algunas realizaciones, una composición modificadora adecuada tiene la siguiente fórmula.



- 30 La composición modificadora anterior tiene una estructura que comprende un polidimetilsiloxano con caperuza terminal de fotoiniciador de benzoína. En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.
- 35

- 40 En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.
- 45

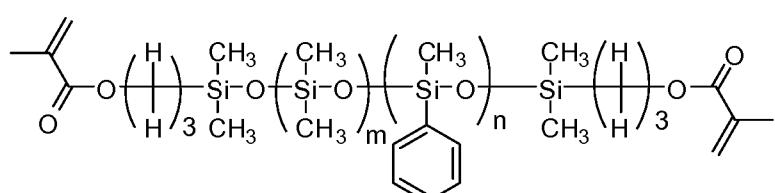
Ejemplos ilustrativos adicionales de tales monómeros de MC incluyen copolímero de dimetilsiloxano-difenilsiloxano con caperuza terminal de grupo vinil dimetilsilano (véase más adelante);



En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

- 5 En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

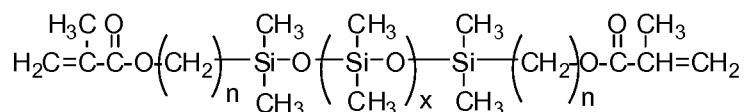
- 10 En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.
- 15 Otro ejemplo ilustrativo de tales monómeros de MC incluye copolímero de dimetilsiloxano-metilfenilsiloxano con caperuza terminal de grupo metacriloxipropil dimetilsilano (véase más adelante);



- 25 En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

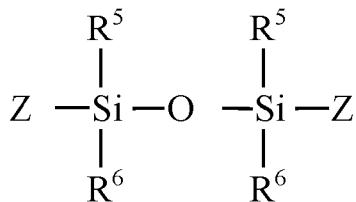
- 30 En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

- 35 Una composición modificadora preferida es el macrómero de dimetilsiloxano con caperuza terminal de grupo metacriloxipropildimetilsilano (véase más adelante).

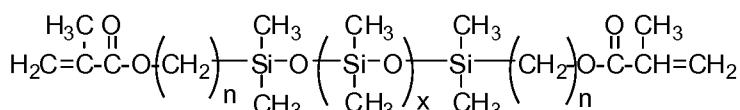


- En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.
- En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

Aunque puede usarse cualquier método adecuado, se ha hallado que una reacción de apertura en anillo de uno o más siloxanos cíclicos en presencia de ácido trílico es un método particularmente eficiente para hacer una clase de monómeros de MC. Brevemente, el método comprende poner en contacto un siloxano cíclico con un compuesto de la fórmula:



- en presencia de ácido trílico en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; y Z es un grupo fotopolimerizable. El siloxano cíclico puede ser un monómero, homopolímero o copolímero de siloxano cíclico. Como alternativa, puede usarse más de un siloxano cíclico. Por ejemplo, un tetrámero de dimetilsiloxano cíclico y un trímero de metil-fenilsiloxano cíclico se ponen en contacto con bis-metacriloxipropiltetrametildisiloxano en presencia de ácido trílico para formar un copolímero de dimetil-siloxano-metil-fenilsiloxano que tiene una caperuza terminal de grupo metacriloxilpropilldimetilsilano, un monómero de MC especialmente preferido, tal como el monómero de MC mostrado a continuación.

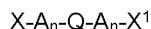


- En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, x representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

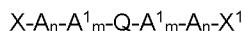
- En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

- Además de las MC a base de silicona descritas anteriormente, también puede usarse una MC a base de acrilato en la práctica de la invención. Los macrómeros a base de acrilato de la invención tienen la estructura general en donde X y X¹ pueden ser iguales o diferentes y/o son cada uno independientemente una fracción de siloxano terminal que incluye un grupo fotopolimerizable. Los ejemplos no limitantes de un grupo fotopolimerizable adecuado incluyen, pero sin

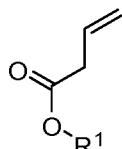
limitación, acrilato, aliloxi, cinamoílo, metacrilato, estibenilo y vinilo



5 o



10 en donde Q es una fracción de acrilato capaz de actuar como un iniciador para la polimerización radicálica controlada por transferencia de átomos ("ATRP"), A y A¹ tienen la estructura general:



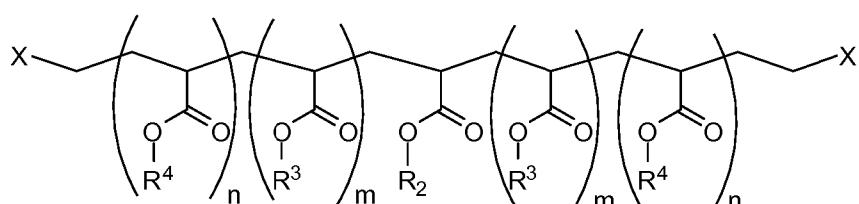
15 en donde R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende alquilos, alquilos halogenados, arilos y arilos halogenados y X y X¹ son grupos que contienen fracciones fotopolimerizables y m y n son números enteros. En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, m representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

20

25 En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, n representa un número entero que tiene un valor promedio entre 1 y 10.000; 1 y 9.500; 1 y 9.000; 1 y 8.500; 1 y 8.000; 1 y 7.500; 1 y 7.000; 1 y 6.500; 1 y 6.000; 1 y 5.500; 1 y 5.000; 1 y 4.500; 1 y 4.000; 1 y 3.500; 1 y 3.000; 1 y 2.500; 1 y 2.000; 1 y 1.500; 1 y 1.000; 1 y 500 o cualquier rango hallado dentro de cualquiera de los rangos mencionados anteriormente.

30

En una realización, el macrómero de MC a base de acrilato tiene la fórmula:



35 en donde R² es alquilo o alquilo halogenado; R³ es alquilo, alquilo halogenado, arilos o arilos halogenados; R⁴ es alquilo, alquilo halogenado, arilo o arilo halogenado; y, con la condición de que R³ y R⁴ sean diferentes. En algunas realizaciones, el valor de n está entre 1 y 200; 1 y 190; 1 y 180; 1 y 170; 1 y 160; 1 y 150; 1 y 140; 1 y 130; 1 y 120; 1 y 110; 1 y 100; 1 y 90; 1 y 80; 1 y 70; 1 y 60; 1 y 50; 1 y 40; 1 y 30; 1 y 20; 1 y 10; o cualquier rango entremedias. Por ejemplo, cuando el valor de n está entre 1 y 200, esto también contempla un valor de n entre 17 y 24. En algunas realizaciones, el valor de m está entre 1 y 200; 1 y 190; 1 y 180; 1 y 170; 1 y 160; 1 y 150; 1 y 140; 1 y 130; 1 y 120; 1 y 110; 1 y 100; 1 y 90; 1 y 80; 1 y 70; 1 y 60; 1 y 50; 1 y 40; 1 y 30; 1 y 20; 1 y 10; o cualquier rango entremedias. Por ejemplo, cuando el valor de m está entre 1 y 200, esto también contempla un valor de m entre 17 y 24.

40

45 Despues de que se haya formado el elemento óptico, este se sitúa a continuación en el área en la que van a modificarse las propiedades ópticas. Para una lente intraocular, esto significa la implantación en el ojo usando procedimientos conocidos. Una vez que el elemento está en su sitio y se le permite ajustarse a su entorno, entonces es posible modificar las propiedades ópticas del elemento a través de la exposición a un estímulo externo.

50 La naturaleza del estímulo externo puede variar, pero debe ser capaz de reducir la polimerización de la MC sin afectar adversamente a las propiedades del elemento óptico. Los estímulos externos habituales que pueden usarse en la

práctica de la invención incluyen calor y luz, prefiriéndose la luz. En el caso de lentes intraoculares, se prefiere radiación ultravioleta o infrarroja, siendo la luz ultravioleta la más preferida.

5 Cuando el elemento se expone al estímulo externo, la polimerización de MC forma una segunda matriz polimérica, intercalada dentro de la primera matriz polimérica. Cuando la polimerización es localizada o cuando solo se polimeriza una porción de la MC, hay una diferencia de potencial químico entre las regiones que han reaccionado y sin reaccionar de la lente. A continuación, la MC migra dentro del elemento para restablecer el equilibrio termodinámico dentro del elemento óptico.

10 Cada una de la formación de la segunda matriz polimérica y la redistribución de la MC puede afectar a las propiedades ópticas del elemento. Por ejemplo, la formación de la segunda matriz polimérica puede provocar cambios en el índice de refracción del elemento. La migración del compuesto modificador puede alterar la forma global del elemento, afectando adicionalmente a las propiedades ópticas cambiando los radios de curvatura del elemento óptico.

15 Es posible exponer el elemento óptico a un perfil de irradiancia definido espacialmente para crear una lente con diferentes propiedades ópticas. En una realización, es posible crear una lente intraocular que pueda convertirse en una lente asférica después de la implantación. Esto se logra exponiendo la lente a un perfil de irradiancia espacial definido matemáticamente. Un ejemplo del tipo de perfiles que pueden usarse para inducir asfericidad en la lente son de la forma

20
$$(Ecuación 1) \quad Asph(\rho) = A \rho^4 - B \rho^2 + 1$$

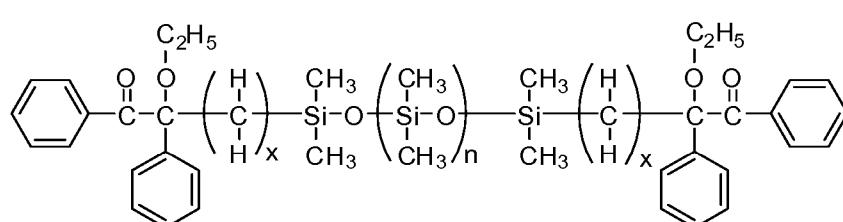
Donde A y B son coeficientes y ρ es una coordenada radial. Una representación gráfica normalizada de esta función, donde A = B = 4, se muestra en la figura 5.

25 Otro enfoque es combinar linealmente cantidades ponderadas del perfil (Asph) mostrado en la ecuación 1 con perfiles de irradiancia espacial que se usan actualmente para corregir errores de refracción esféricos y errores de refracción esferocilíndricos, así como con perfiles de potencia neutra, es decir, perfiles que ni suman poder refractivo a la LAL ni tampoco se lo restan. Este enfoque tiene los beneficios duales de corregir las aberraciones inferiores, por ejemplo, 30 esfera y cilindro, junto con la impartición de la cantidad precisa de asfericidad inducida para proporcionar una profundidad de foco aumentada. Esto puede describirse matemáticamente como sigue:

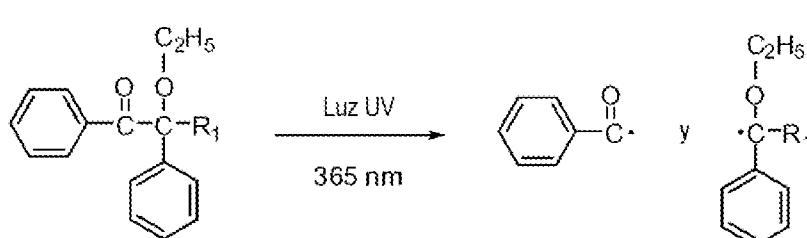
(Ecuación 2)
$$\text{Perfil}(\rho) = SCN(\rho) + \beta Asph(\rho)$$

35 donde SCN(ρ) se refiere a un perfil de irradiancia espacial o bien esférico o bien esferocilíndrico o bien de potencia neutra, Asph(ρ) es igual que en la ecuación 1, y β es un factor de ponderación que puede variar de 0 a 1. Como un ejemplo de este enfoque, considérense los perfiles en sección transversal mostrados en la figura 6. Estas representaciones gráficas se generaron combinando cantidades ponderadas del perfil representado por la ecuación 1 con un perfil de potencia neutra.

40 A modo de secuencia de reacción, el siguiente ejemplo muestra cómo se logra la formación de la segunda matriz polimérica y la redistribución de la MC. En el ejemplo proporcionado a continuación, la MC que tiene la fórmula:

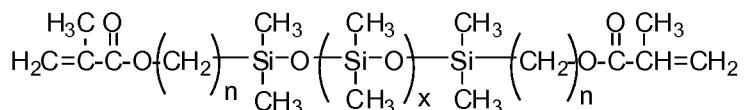


45 se expone a luz UV, creando de ese modo una especie radical. Este proceso se representa esquemáticamente en el siguiente esquema de reacción.



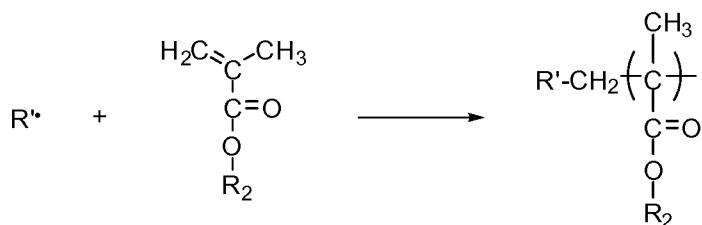
50 Después de exponer la MC a luz UV, las especies radicales resultantes son libres de reaccionar con la primera matriz

polimérica. En el ejemplo a continuación, la primera matriz polimérica se formó usando un polímero que tenía la siguiente estructura:



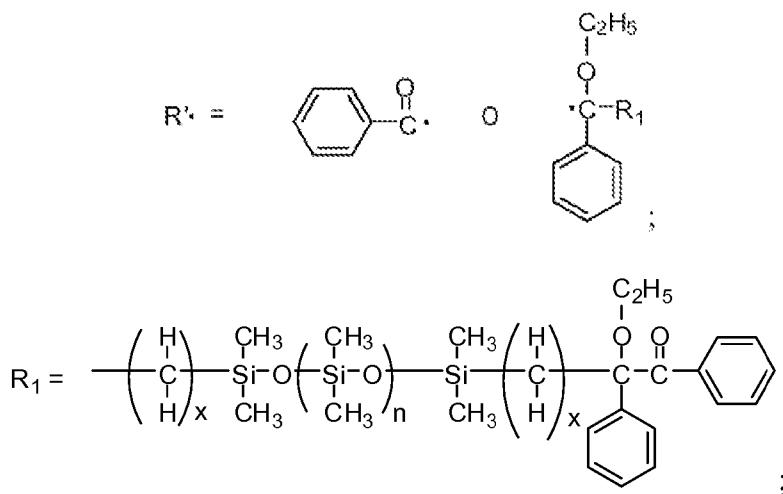
5

La especie radical generada exponiendo la MC a luz UV reacciona a continuación con la primera matriz polimérica de acuerdo con el esquema de reacción a continuación:



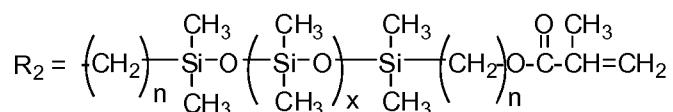
10

donde,



15

y,



20

El esquema de reacción para la fotopolimerización de MC fotorreactiva en presencia de la primera matriz de lente polimérica es el mismo para los procedimientos de ajuste y enclavamiento. La diferencia entre el procedimiento de ajuste y el procedimiento de enclavamiento son los perfiles de irradiancia espacial aplicados a cada procedimiento.

25 Ejemplos

EJEMPLO 1

Una serie de lentes ajustables por luz que contenían una MC a base de silicona se preparó usando técnicas de moldeo convencionales conocidas por los expertos en la materia. La lente tenía una primera matriz polimérica preparada a partir de un hidruro de silicona reticulado con difenilsiloxano dimetilsiloxano con caperuza terminal de vinilo. La primera matriz polimérica comprendía aproximadamente el 70 % en peso de la lente. La lente también comprendía aproximadamente un 30 % en peso de una MC (polidimetilsiloxano con caperuza terminal de metacrilato), el 1 % en

peso (basándose en MC) de un fotoiniciador (benzoína-tetrasiloxano-benzoína), y el 0,04 % en peso (basándose en MC) de absorbente de UV. Las lentes tenían una potencia nominal inicial de +20,0 dioptras. Doce grupos, de cuatro LAL cada uno, se expusieron a un perfil de irradiancia espacial definido por la ecuación 2 con valores de beta variando entre 0,05 y 0,57. La Tabla 1 resume el perfil de irradiancia espacial específico, irradiancia promedio y tiempo aplicados a cada uno de los grupos de LAL. 48 horas después de la irradiación, se midieron los frentes de onda de cada una de las lentes. Los valores de aberración esférica de 4º (Z12) y 6º (Z24) orden medidos para cada uno de los 12 grupos de irradiación se promediaron conjuntamente y se representaron gráficamente como una función del aumento del valor de β como se muestra en la figura 7.

5 **10** **Tabla 1** - Resumen de condiciones de tratamiento y aberración esférica inducida para aquellas lentes que no recibieron un ajuste previo. La apertura de medición fue de 4 mm para todas las mediciones de aberración esférica.

Identificación de la lente	Perfil	Duración	Potencia aplicada	Tamaño de Bm	Δ de AE de 4º orden	Δ de AE de 6º Orden
		(s)	(mW)	(mm)	Δ Z12 (μm)	Δ Z24 (μm)
6699	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,05	90	4,130	5,30	0,194	0,016
6701	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,05	90	4,130	5,30	0,115	0,050
6706	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,05	90	4,130	5,30	0,003	0,054
6708	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,05	90	4,130	5,30	0,029	0,053
Promedio						0,085
Desv. típica						0,087
189-26	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,10	90	3,820	5,30	-0,019	0,017
189-29	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,10	90	3,820	5,30	-0,024	0,017
189-31	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,10	90	3,820	5,30	-0,020	0,016
189-33	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,10	90	3,820	5,30	-0,036	0,013
Promedio						-0,025
Desv. típica						0,008
189-27	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,15	90	3,670	5,30	-0,056	0,013
189-30	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,15	90	3,670	5,30	-0,055	0,013
189-32	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,15	90	3,670	5,30	-0,054	0,012
189-34	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,15	90	3,670	5,30	-0,060	0,010
Promedio						-0,056
Desv. típica						0,003
189-35	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,20	90	3,510	5,30	-0,088	0,018
189-38	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,20	90	3,510	5,30	-0,088	0,013
189-40	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,20	90	3,510	5,30	-0,083	0,018
189-44	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,20	90	3,510	5,30	-0,081	0,013
Promedio						-0,085
Desv. típica						0,003

(continuación)

Identificación de la lente	Perfil	Duración	Potencia aplicada	Tamaño de Bm	Δ de AE de 4º orden	Δ de AE de 6º Orden
		(s)	(mW)	(mm)	Δ Z12 (μm)	Δ Z24 (μm)
189-37	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,25	90	3,360	5,30	-0,107	0,013
189-39	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,25	90	3,360	5,30	-0,111	0,006
189-41	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,25	90	3,360	5,30	-0,106	0,009
189-45	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,25	90	3,360	5,30	-0,130	0,006
Promedio						-0,113
Desv. típica						0,009
185-3-2	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,30	90	3,210	5,30	-0,151	0,010
185-3-15	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,30	90	3,210	5,30	-0,156	0,008
188-2-18	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,30	90	3,210	5,30	-0,163	0,012
189-47	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,30	90	3,210	5,30	-0,148	0,007
Promedio						-0,155
Desv. típica						0,009
185-3-11	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,35	90	3,060	5,30	-0,193	0,005
188-2-16	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,35	90	3,060	5,30	-0,194	0,003
189-46	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,35	90	3,060	5,30	-0,192	0,002
189-48	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,35	90	3,060	5,30	-0,182	0,002
Promedio						-0,190
Desv. típica						0,003
6700	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,40	90	2,900	5,30	-0,240	0,013
6704	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,40	90	2,900	5,30	-0,241	0,011
6707	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,40	90	2,900	5,30	-0,222	0,011
6709	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,40	90	2,900	5,30	-0,224	0,017
Promedio						-0,232
Desv. típica						0,010
6710	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,45	90	2,750	5,30	-0,277	0,004
6712	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,45	90	2,750	5,30	-0,284	0,003
6715	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,45	90	2,750	5,30	-0,274	0,006
6717	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,45	90	2,750	5,30	-0,266	-0,002
Promedio						-0,275
Desv. típica						0,007

(continuación)

Identificación de la lente	Perfil	Duración	Potencia aplicada	Tamaño de Bm	Δ de AE de 4º orden	Δ de AE de 6º Orden
6713	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,50	90	2,600	5,30	-0,303	0,001
6716	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,50	90	2,600	5,30	-0,322	-0,002
6718	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,50	90	2,600	5,30	-0,318	-0,009
Promedio					0,314	-0,003
Desv. típica					0,010	0,005
6719	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,55	90	2,440	5,30	-0,356	-0,009
6723	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,55	90	2,440	5,30	-0,347	-0,016
6727	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,55	90	2,440	5,30	-0,350	-0,011
6729	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,55	90	2,440	5,30	-0,350	-0,021
Promedio					-0,351	-0,014
Desv. típica					0,004	0,006
6721	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,57	90	2,380	5,30	-0,368	-0,015
6725	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,57	90	2,380	5,30	-0,350	-0,026
6728	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,57	90	2,380	5,30	-0,359	-0,019
6730	Perfil PN <i>in vitro</i> + Beta = 0,57	90	2,380	5,30	-0,385	-0,030
Promedio					-0,366	-0,022
Desv. típica					0,015	0,007

La inspección de la representación gráfica muestra varias características interesantes. La primera es el aumento casi lineal de la aberración esférica de 4º orden inducida como una función del aumento del valor de β . La segunda característica es la ausencia casi completa de ninguna inducción de aberración esférica de 6º orden, lo que indica que

- 5 la aberración esférica inducida es esencialmente una aberración esférica de 4º orden pura. Esto es importante debido a que se ha mostrado que la presencia de aberración esférica de 6º orden tendrá el efecto de hacer nula cualquier profundidad de foco inducida producida por la inducción de aberración esférica de 4º orden negativa (Thibos *et al.*, 2004). La tercera característica a destacar es la pequeña desviación típica en la aberración esférica de 4º orden inducida promedio para un valor de β específico. Este hecho indica que es posible ajustar la cantidad de asfericidad 10 en la LAL mediante valores discretos seleccionados como objetivo, lo que permitirá una verdadera personalización de la profundidad de foco de los pacientes. Y, finalmente, como se ha escrito anteriormente, la cantidad de aberración esférica ocular total de 4º orden seleccionada como objetivo para optimizar la agudeza visual entre 40 cm y la emetropía de lejos es de -0,125 µm. La inspección de los datos en la Tabla 2 y la figura 7 y asumiendo una aberración esférica ocular inicial promedio a una apertura de 4 mm de +0,10 µm, indica que el perfil con un valor de beta de 0,40 15 sería ideal para inducir la cantidad precisa de asfericidad negativa.

- En el ejemplo anterior se irradiaron LAL que no habían recibido un ajuste previo. Sin embargo, habrá casos en los que sea necesario ajustar en primer lugar la potencia esférica y/o esferocilíndrica de la LAL antes del ajuste asférico. La LAL es un sistema termodinámico cerrado, es decir, no pueden añadirse ni eliminarse partículas, MC, de la lente. 20 Como consecuencia, cada ajuste refractivo posterior consume MC dejando menos para ajustes posteriores. Además, tras la polimerización de MC durante un ajuste, la MC polimerizada forma una matriz interpenetrante con el polímero de matriz anfitrión. Esta acción tiene el efecto de aumentar la rigidez de la lente. Debido a que el cambio refractivo, es decir, esférico, esferocilíndrico, asférico, etc., de la LAL se logra mediante un cambio de forma, la cantidad de asfericidad inducida después de un ajuste inicial debería reducirse para las mismas condiciones de tratamiento que 25 en los casos sin ningún ajuste previo resumidos en la figura 7.

Para investigar esto, a una serie de LAL se les dio inicialmente un ajuste primario o bien miope o bien hipermetrópico seguido de un tratamiento asférico 48 horas posteriormente al ajuste primario inicial. En la figura 8 se muestran los valores de aberración esférica tanto de 4º como de 6º orden de las LAL que recibieron un ajuste inicial o bien de

hipermetropía o bien de miopía seguido de un tratamiento asférico con valores de beta variando entre 0,30 y 0,57. Con fines comparativos, las LAL que recibieron el tratamiento asférico como un ajuste primario también se representan gráficamente en el mismo gráfico.

- 5 La inspección y comparación de los datos para las diferentes condiciones de tratamiento indican varias tendencias interesantes. El primer tema global es que, como se espera, aumentar el valor de beta, lo que aumenta en la práctica el carácter asférico del haz de tratamiento, tiene el efecto de aumentar la cantidad de asfericidad de 4º orden inducida en la LAL. Esto es verdadero tanto si la LAL recibió inicialmente un ajuste primario como si no ha recibido ningún ajuste previo. La segunda cosa que cabe destacar es que, para un perfil asférico mediado por beta dado, el tipo de 10 ajuste refractivo que precede al tratamiento asférico afecta directamente a cuánta asfericidad de 4º orden se induce en la lente. Por ejemplo, considérense los tres conjuntos diferentes de LAL que se ajustaron con el perfil asférico $\beta = 0,57$ después de un ajuste hipermétrope, un ajuste miope y ningún ajuste. La inspección del gráfico indica que las lentes que no recibieron ningún ajuste previo mostraron la cantidad más grande de aberración esférica de 4º orden inducida, seguidas de las LAL que recibieron inicialmente un ajuste miope, con las LAL después de un ajuste 15 hiperóptico que muestran la cantidad más pequeña de asfericidad inducida. Las razones de esta tendencia general son dos. La primera, que ya se ha analizado anteriormente, se debe al simple hecho de que las LAL que no recibieron ningún ajuste previo tienen obviamente más MC de partida y la matriz de LAL no es tan rígida en comparación con los otros dos conjuntos de LAL y, por lo tanto, para la misma dosis asférica dada, debería mostrar más inducción de asfericidad de 4º orden. Las razones por las que las LAL que reciben un ajuste miope inicial muestran cantidades 20 mayores de aberración esférica de 4º orden inducida en comparación con las LAL que reciben un ajuste hipermétrope como su ajuste primario, aunque la magnitud del cambio refractivo (-1,0 D frente a +1,0 D) sea la misma, puede explicarse por el hecho de que la energía total bajo el perfil de irradiancia espacial para el ajuste miope dado es menor que en comparación con el perfil de ajuste hipermétrope. Debido a este hecho, se consumirá más macrómero durante el ajuste hiperóptico inicial y se formará una red interpenetrante más fuerte, evitando de este modo más inducción 25 asférica. Otro aspecto importante de los datos que cabe destacar es que, independientemente del ajuste previo, la aplicación del tratamiento asférico no induce ninguna aberración esférica de 6º orden.

EJEMPLO 2

- 30 Para someter a prueba la capacidad de los perfiles de ajuste asférico para inducir una asfericidad suficiente para proporcionar a los pacientes una profundidad de foco aumentada, a una serie de sujetos se les implantó la lente ajustable por luz después de una cirugía de cataratas rutinaria, dado un tratamiento previo para corregir la esfera y el cilindro residuales postoperatorios y, a continuación, se los sometió a un ajuste asférico usando las versiones con compensación corneal de los perfiles descritos en el ejemplo 1. En la figura 9 y en la Tabla 2 se resumen los datos de 35 agudeza visual monocular de una serie de 32 ojos ajustados con perfiles asféricos que poseen un valor de beta entre 0,40 y 0,57. Con fines comparativos, también se muestran los valores de agudeza visual no corregida promedio de 12 ojos implantados con una LAL y ajustados solo para emetropía de lejos. Todas las LAL recibieron algún tipo de ajuste primario antes de la aplicación del perfil asférico.
- 40 La inspección del gráfico de la figura 9 indica varias características importantes. La primera es que, como promedio, desde 40 cm hasta la emetropía de lejos, los pacientes ajustados con un perfil de tratamiento asférico poseían agudezas visuales no corregidas entre 20/20 y 20/32. De hecho, como se resume en la Tabla 2, el 75 % de los ojos tratados con el régimen de tratamiento de perfil asférico poseen una agudeza visual no corregida de 20/32 o mejor desde 40 cm hasta emetropía de lejos. En cambio, la inspección de los resultados para aquellos ojos que solo reciben 45 tratamiento para corregir los errores de refracción esféricos y esferocilíndricos residuales, muestran que, aunque los resultados de agudeza visual no corregida de distancia son mejores que en los casos asféricos (83 % > 20/20 y 100 % > 20/25 o mejor), estos ojos, como se espera, no tienen esencialmente capacidad de visión de cerca, es decir, el 8 % (1/12) ve al menos 20/32 a 40 cm. Por lo tanto, estos datos indican que la aplicación de los perfiles asféricos a las LAL implantadas tiene la capacidad de aumentar la profundidad de foco del ojo de un paciente.
- 50

Tabla 1. Resultados de agudeza visual (AV) monocular para aquellos ojos que reciben un tratamiento asférico ($n = 32$).

AV	LEJOS	60 cm	40 cm	BCVA lejana
$\geq 20/20$	9/32 (28 %)	17/32 (53 %)	2/32 (6 %)	21/32 (65 %)
$\geq 20/25$	23/32 (72 %)	27/32 (84 %)	11/32 (35 %)	31/32 (97 %)
$\geq 20/32$	28/32 (88 %)	32/32 (100 %)	24/32 (75 %)	32/32 (100 %)
$\geq 20/40$	32/32 (100 %)	32/32 (100 %)	31/32 (97 %)	32/32 (100 %)
$\geq 20/60$	32/32 (100 %)	32/32 (100 %)	32/32 (100 %)	32/32 (100 %)

Tabla 2. Resultados de agudeza visual (AV) monocular para aquellos ojos con LAL ajustados solo para la agudeza visual de lejos (n = 12).

AV	LEJOS	60 cm	40 cm	BCVA lejana
≥ 20/20	10/12 (83 %)	1/12 (8 %)	0/12 (0 %)	12/12 (100 %)
≥ 20/25	12/12 (100 %)	3/12 (25 %)	0/12 (0 %)	12/12 (100 %)
≥ 20/32	12/12 (100 %)	8/12 (67 %)	1/12 (8 %)	12/12 (100 %)
≥ 20/40	12/12 (100 %)	12/12 (100 %)	7/12 (58 %)	12/12 (100 %)
≥ 20/60	12/12 (100 %)	12/12 (100 %)	12/12 (100 %)	12/12 (100 %)

- Como se indica en la figura 9, la aberración esférica de 4º orden medida total sobre una pupila de 4 mm en los 32 ojos varió de -0,04 µm a -0,23 µm. Como se ha indicado anteriormente, consideraciones teóricas indican que la cantidad ideal de aberración esférica de 4º orden final para proporcionar una agudeza visual óptima entre 40 cm y la emetropía de lejos es de -0,125 µm. Para considerar el impacto de este rango de asfericidad negativa inducida sobre las agudezas visuales finales a diferentes distancias de objeto, la figura 10 segregá los 32 ojos en dos grupos: Aberración Esférica Alta (-0,10 µm a -0,23 µm) y Aberración Esférica Baja (-0,04 µm a -0,10 µm). Como se espera, aquellos ojos con cantidades más altas de aberración esférica negativa inducida, como promedio, muestran unas agudezas visuales mejores a 40 cm (78 %, 7/9 pacientes ≥ 20/25 o J1) que aquellos con una aberración esférica inferior (22 %, 5/23 pacientes ≥ 20/25 o J1) con una disminución ligera en sus agudezas visuales de lejos (el 56 % frente al 78 % a 20/25). Sin embargo, la inspección de las curvas de AV desde 40 cm hasta la emetropía de lejos en la figura 10, indica que, como promedio, la curva es bastante plana y la mayoría de los ojos poseen agudezas visuales de 20/25 o mejores. La comparación de nuevo con los 12 ojos ajustados solo para la emetropía de lejos indica que, desde 40 cm hasta emetropía de lejos, los ojos que recibieron algún tipo de inducción asférica logran un rango de visión mucho mayor, es decir, una profundidad de foco aumentada.

Tabla 3. Resultados de agudeza visual (AV) monocular para aquellos ojos con cantidades bajas de aberración esférica de 4º orden final, -0,04 a -0,10 µm (n = 23).

AV	LEJOS	60 cm	40 cm	BCVA lejana
≥ 20/20 (J1+)	7/23 (30 %)	12/23 (8 %)	0/23 (0 %)	15/23 (65 %)
≥ 20/25 (J1)	15/23 (74 %)	19/23 (83 %)	5/23 (22 %)	22/23 (96 %)
≥ 20/32 (J2)	20/23 (100 %)	23/23 (100 %)	15/23 (65 %)	12/12 (100 %)
≥ 20/40 (J3)	23/23 (100 %)	23/23 (100 %)	23/23 (100 %)	12/12 (100 %)
≥ 20/60	23/23 (100 %)	23/23 (100 %)	23/23 (100 %)	12/12 (100 %)

Tabla 4. Resultados de agudeza visual (AV) monocular para aquellos ojos con cantidades altas de aberración esférica de 4º orden final, -0,11 a -0,23 µm (n = 9).

AV	LEJOS	60 cm	40 cm	BCVA lejana
≥ 20/20 (J1+)	2/9 (22 %)	4/9 (8 %)	2/9 (22 %)	6/9 (67 %)
≥ 20/25 (J1)	5/9 (56 %)	7/9 (78 %)	7/9 (78 %)	8/9 (89 %)
≥ 20/32 (J2)	8/9 (89 %)	8/9 (89 %)	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)
≥ 20/40 (J3)	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)
≥ 20/60	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)

- El análisis anterior solo consideró las agudezas visuales monoculares de los ojos tratados. Sin embargo, un enfoque que optimizará la visión de los pacientes posteriormente a la implantación de LAL a todas las distancias es corregir uno de los ojos de los pacientes (habitualmente el ojo dominante) hasta la emetropía de lejos y, a continuación, ajustar el otro ojo del paciente en primer lugar hasta la emetropía de lejos, seguido de la aplicación del tratamiento asférico. Como un ejemplo de este procedimiento, considérense los datos mostrados en la figura 11 y en la Tabla 6, que muestran las agudezas visuales monocular y binocular de una serie de pacientes (n = 10) a los que se indujo una cantidad baja (-0,04 µm a -0,10 µm) de aberración esférica en un ojo y en el otro ojo se implantó una LAL y se ajustó para emetropía de lejos. Para el ojo dominante de lejos, la refracción final varió entre Plano y -0,50 D. La inspección de los resultados de agudeza visual monocular de los dos ojos muestra las mismas características visuales ya analizadas; en concreto, el ojo corregido para la emetropía de lejos muestra una agudeza visual de lejos excelente, sino más bien una visión de cerca deficiente y los ojos asféricos presentan una profundidad de foco mejorada a costa

de algo de agudeza visual de lejos. Sin embargo, los datos de agudeza visual binocular indican que la combinación de los dos ojos proporciona agudezas visuales sobresalientes desde 40 cm hasta la emetropía de lejos. De hecho, el 100 % de los pacientes poseía una agudeza visual de 20/25 o mejor desde 40 cm hasta la emetropía de lejos.

- 5 **Tabla 5.** Resultados de agudeza visual (AV) binocular para aquellos ojos con cantidades bajas de aberración esférica de 4º orden final, -0,04 a -0,10 mm en su ojo no dominante y con su otro ojo ajustado para la emetropía de lejos. La refracción en el ojo dominante varió de +0,25 D a -0,25 D (n = 10).

AV	LEJOS	60 cm	40 cm	30 cm
≥ 20/20 (J1+)	6/10 (60 %)	8/10 (80 %)	1/10 (10 %)	0/10 (0 %)
≥ 20/25 (J1)	10/10 (100 %)	10/10 (100 %)	4/10 (40 %)	0/10 (0 %)
≥ 20/32 (J2)	10/10 (100 %)	10/10 (100 %)	10/10 (100 %)	3/10 (30 %)
≥ 20/40 (J3)	10/10 (100 %)	10/10 (100 %)	10/10 (100 %)	8/10 (80 %)
≥ 20/60	10/10 (100 %)	10/10 (100 %)	10/10 (100 %)	10/10 (100 %)

- 10 La combinación de este enfoque binocular con aquellos ojos que tienen cantidades altas de asfericidad inducida (de -0,11 µm a -0,23 µm), indica que el 100 % (4/4) de los pacientes poseían una visión no corregida de 20/25 o mejor desde 40 cm hasta la emetropía de lejos.

- 15 **Tabla 6.** Resultados de agudeza visual (AV) binocular para aquellos ojos con cantidades altas de aberración esférica de 4º orden final, -0,11 a -0,23 µm en su ojo no dominante y con su otro ojo ajustado para la emetropía de lejos. La refracción en el ojo dominante varió de +0,25 D a -0,25 D (n = 4).

AV	LEJOS	60 cm	40 cm	30 cm
≥ 20/20 (J1+)	4/4 (100 %)	3/4 (75 %)	1/10 (10 %)	0/4 (0 %)
≥ 20/25 (J1)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	1/4 (25 %)
≥ 20/32 (J2)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)
≥ 20/40 (J3)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)
≥ 20/60	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)

EJEMPLO 3

- 20 Los ejemplos generales divulgados en el presente documento incluyen un elemento óptico compuesto por polímero de matriz y una composición moduladora (MC) que puede polimerizarse mediante un estímulo externo (por ejemplo, calor, luz, etc.) para controlar la cantidad de asfericidad inducida.

- 25 En cada uno de los ejemplos mencionados anteriormente, la lente puede incluir un elemento óptico que es una lente. En ejemplos adicionales, el elemento óptico es una lente intraocular (LIO). Asimismo, la cantidad de asfericidad inducida se controla mediante la aplicación de un perfil de irradiancia espacial específico. En algunos ejemplos, la cantidad de asfericidad inducida se induce monocularmente para inducir una profundidad de foco ampliada.

- 30 En ejemplos particulares, la cantidad de asfericidad inducida se adapta para proporcionar visión intermedia (60-80 cm) o visión de cerca (30-40 cm). En realizaciones específicas, la cantidad de asfericidad inducida puede personalizarse para valores individuales específicos.

- 35 En determinadas realizaciones, la cantidad de asfericidad inducida se induce binocularmente para inducir una profundidad de foco ampliada. En ejemplos particulares, un ojo se adapta para la visión intermedia (60-80 cm) mediante la inducción de un valor particular de asfericidad y el otro ojo se corrige para la emetropía de lejos. En realizaciones alternativas, un ojo se adapta para la visión de cerca (30-40 cm) mediante la inducción de un valor particular de asfericidad y el otro ojo se corrige para la emetropía de lejos. En realizaciones adicionales, ambos ojos se adaptan para visión intermedia (60-80 cm) mediante la inducción de un valor particular de asfericidad. En otra realización más, ambos ojos se adaptan para visión de cerca (30-40 cm) mediante la inducción de un valor particular de asfericidad. En algunas realizaciones, un ojo se adapta para visión intermedia (60-80 cm) mediante la inducción de asfericidad negativa y el otro ojo se adapta para visión intermedia (60-80 cm) mediante la inducción de asfericidad positiva. En realizaciones particulares, un ojo se adapta para visión de cerca (30-40 cm) mediante la inducción de asfericidad negativa y el otro ojo se adapta para visión de cerca (30-40 cm) mediante la inducción de asfericidad positiva.

- 45 En algunos ejemplos, la cantidad de asfericidad inducida de la lente se adapta para compensar la aberración esférica

de la córnea. En otros ejemplos, la cantidad de asfericidad inducida de ambas lentes se adapta para compensar la aberración esférica de sus córneas respectivas. En ejemplos alternativos, una lente se ajusta para eliminar la aberración esférica del ojo completo y la otra lente se ajusta para inducir asfericidad para la visión intermedia (60-80 cm). En algunos ejemplos, una lente se ajusta para eliminar la aberración esférica del ojo completo y la otra lente se ajusta para inducir asfericidad para la visión de cerca (30-40 cm).

5 REFERENCIAS

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos 10 en la materia a la que se refiere la invención.

PATENTES

15 Patente de EE.UU. n.º 4.260.725

Patente de EE.UU. n.º 5.225.858

Patente de EE.UU. n.º 5.236.970

20 Patente de EE.UU. n.º 5.278.258

Patente de EE.UU. n.º 5.376.694

25 Patente de EE.UU. n.º 5.444.106

PUBLICACIONES

Camellin M, Calossi A. *A new formula for intraocular lens power calculation after refractive corneal surgery*. *J Refract Surg.* 2006; 22(2): 187-99.

30 Chokshi AR, Latkany RA, Speaker MG, Yu G. *Intraocular lens calculations after hyperopic refractive surgery*. *Ophthalmology*. 2007; 104(11): 2044-9.

35 Ciuffreda; *Accommodation, the Pupil, and Presbyopia*, Capítulo 4 en *Borischi's Clinical Refraction*, págs. 77-120, W.B. Saunders Company (1998).

E. J. Fernández, S. Manzanera, P. Piers, P. Artal; *Adaptive Optics Visual Simulator*", *J. Refract. Surg.*, 2002; 18: S634-S638.

40 Ellingson, F.T.; *Explanation of 3M Diffractive Intraocular Lenses*, *J. Cataract and Refractive Surgery*, 1990; 16: 697-701.

Fam HB, Lim KL. *A comparative analysis of intraocular lens power calculation methods after myopic excimer laser surgery*. *J Refract Surg.* 2008, 24:355-360.

45 Feiz V, Moshirfar M, Mannis MJ, Reilly CD, Garcia-Ferrer F, Caspar JJ, Lim MC. *Nomogram-based intraocular lens power adjustment after myopic photorefractive keratectomy and LASIK*. *Ophthalmology* 2005; 112: 1381-1387.

50 Hansen, T.E., Corydon, L., Krag, S. y Thim, K., *New Multifocal Intraocular Lens Design*, *J. Cataract and Refractive Surgery*, 1990; 16:38-41.

Helmholtz, H., *Treatise on Physiological Optics* (traducido por Sothall JPC), Nueva York: Dover. (1969).

55 Jin GC, Crandall AS, Jones JJ. *Intraocular lens exchange due to incorrect lens power*. *Ophthalmology*. 2007; 114: 417-424.

Latkany RA, Chokshi AR, Speaker MG, Abramson J, Soloway BD, Yu G. *Intraocular lens calculations after refractive surgery*. *J Cataract Refract Surg.* 2005, 31:562-570.

60 Mackool RJ, Ko W, Mackool R. *Intraocular lens power calculation after laser in situ keratomileusis: aphakic refraction technique*. *J Cataract Refract Surg.* 2006, 32:435-437.

Mamalis N, Brubaker J, David D, Espandar L, Werner L. *Complications of foldable intraocular lenses requiring explantation or secondary intervention - 2007 survey update*. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34: 1584-1591.

65 Murphy C, Tuft SJ, Minassian DC. *Refractive error and visual outcome after cataract extraction*. *J Cataract Refract*

- Surg. 2002; 28(1): 62-66.
- Narvaez J, Zimmerman G, Stulting RD, Chang DH. *Accuracy of intraocular lens power prediction using the Hoffer Q, Holladay 1, Holladay 2, and SRK/T formulas*. J Cataract Refract Surg. 2006; 32: 2050-2053.
- Olsen T. *Sources of error in intraocular-lens power calculation*. J Cataract Refract Surg. 1992; 18: 125-129.
- Packer M., Brown LK, Hoffman RS, Fine IH. *Intraocular lens power calculation after incisional and thermal keratorefractive surgery*. J Cataract Refract Surg. 2004, 30:1430-1434.
- Packer, M.; Fine, I.H.; Hoffman, R.S., *Refractive Lens Exchange with the Array Multifocal Intraocular Lens*, H., J. Cataract and Refract Surgery, 2002, 28:421-424.
- Preussner PR, Wahl J, Weitzel D, Berthold S, Kriechbaum K, Findl O. *Predicting postoperative intraocular lens position and refraction*. J. Cataract Refract Surg. 2004; 30: 2077-2083.
- Steiner, R.F., Aler, B.L., Trentacost, D.J., Smith, P. J., Tarantino, N.A., *A Prospective Comparative Study of the AMO Array zonal-progressive multifocal silicone intraocular lens and a monofocal intraocular lens*, Ophthalmology, 1999; 106(7): 1243-1255.
- Sun, X. Y.; Vicary, D.; Montgomery, P.; Griffiths, M. *Toric intraocular lenses for correcting astigmatism in 130 eyes*. Ophthalmology, 2000; 107(9); 1776-81.
- Thibos, L.N.; Hong, X.; Bradley, A.; Applegate, R.A, *Accuracy and Precision of Objective Refraction from Wavefront Aberrations*, Journal of Vision, 2004; 4: 329-351.
- Wang L, Booth MA, Koch DD. *Comparison of intraocular lens power calculation methods in eyes that have undergone LASIK*. Ophthalmology 2004; 111: 1825-1831.

REIVINDICACIONES

1. Una lente intraocular asférica que comprende:

- 5 una primera matriz polimérica;
una composición modificadora dispersa en la primera matriz polimérica y polimerizada en una segunda matriz
polimérica intercalada dentro de la primera matriz polimérica mediante exposición a un estímulo externo,
en donde la lente se irradia con un perfil de irradiancia definido espacialmente, y en donde la lente, tras la
10 implantación en un ojo, provoca una aberración esférica de 4º orden medida total sobre una pupila de 4 mm en el
ojo de -0,04 µm a -0,23 µm; y
en donde el perfil de irradiancia definido espacialmente induce asfericidad de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Perfil } (\rho) = \text{SCN } (\rho) + \beta \text{Asph } (\rho)$$

- 15 en donde SCN(ρ) se refiere a un perfil de irradiancia espacial o bien esférico o bien esferocilíndrico o bien de
potencia neutra,
Asph(ρ) es:

$$\text{Asph}(\rho) = A\rho^4 - B\rho^2 + 1$$

- 20 en donde:
Asph(ρ) es el coeficiente de perfil de irradiancia, A es igual a 4;
el coeficiente B es igual a 4, ρ es una coordenada radial
25 el coeficiente β es un factor de ponderación que varía de 0,05 a 0,57.

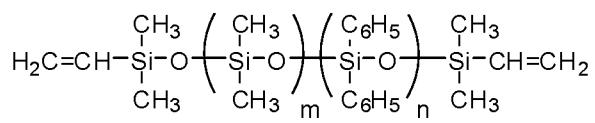
2. La lente intraocular asférica de la reivindicación 1, en donde:

- 30 la lente intraocular asférica, tras la implantación en un ojo,
provoca una aberración esférica de 4º orden medida total sobre una pupila de 4 mm en el ojo de -0,10 µm a -
0,23 µm.

- 35 3. La lente intraocular asférica de la reivindicación 1, en donde:
la lente intraocular asférica, tras la implantación en un ojo, provoca una aberración esférica de 4º orden medida total
sobre una pupila de 4 mm en el ojo de -0,04 µm a -0,10 µm.

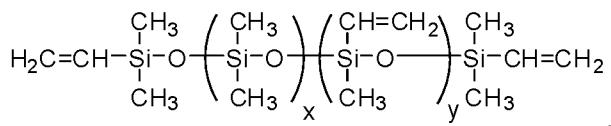
- 40 4. La lente intraocular asférica de la reivindicación 1, en donde la cantidad restante de la composición modificadora se
polimeriza en presencia de la primera matriz polimérica,
preferentemente en donde la primera matriz polimérica es un poliacrilato, un polimetacrilato, un polivinilo, un
polisiloxano (tal como un polidimetilsiloxano), un polifosfazeno y/o copolímeros de los mismos.

5. La lente intraocular asférica de la reivindicación 4, en donde la primera matriz polimérica es polidimetilsiloxano que
tiene la fórmula:



45

o

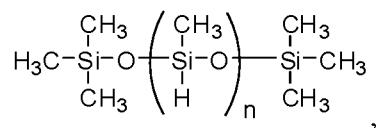


50

en donde cada uno de m, n, x e y es un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000;

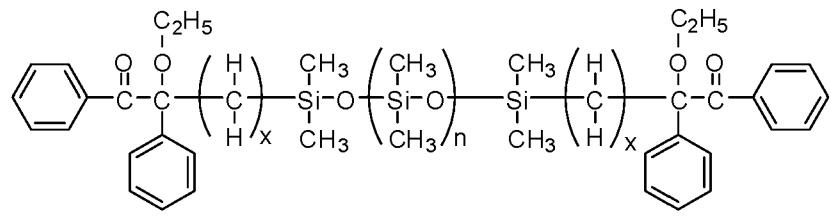
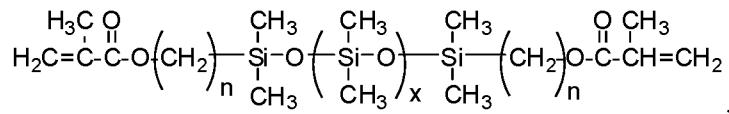
preferentemente en donde la primera matriz polimérica se forma en presencia de un reticulante, tal como un
reticulante que tiene la fórmula:

55

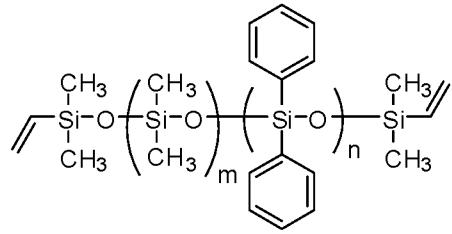


en donde n es un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000.

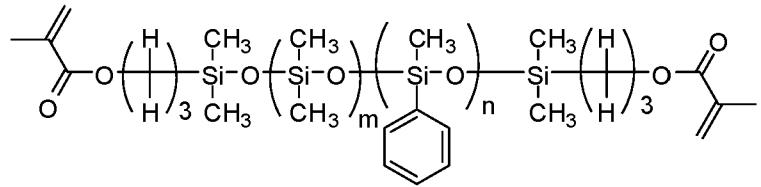
- 5 6. La lente intraocular asférica de la reivindicación 4, en donde la composición modificadora tiene la fórmula:



10

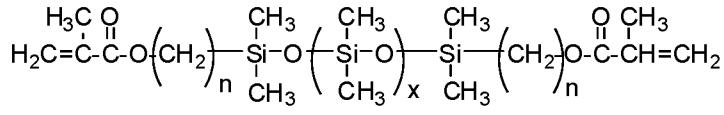


y/o



15

preferentemente, en donde la composición modificadora tiene la fórmula



20

en donde cada uno de m, n y x es un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000.

7. La lente intraocular asférica de la reivindicación 4, en donde la primera matriz polimérica es:

- 25 (a) un polí(acrilato de alquilo), un acrilato de polihidroxialquilo y/o una combinación de los mismos; o
 (b) un polí(metacrilato de metilo), un polí(metacrilato de hidroxietilo), un polí(metacrilato de hidroxipropilo) y/o una

combinación de los mismos; o

(c) un poliestireno, una polivinilpirrolidona y/o una combinación de los mismos.

8. Un método para formar una lente intraocular asférica que comprende las etapas de:

- 5 (a) formar una primera matriz polimérica en donde la etapa de formar la primera matriz polimérica se hace en presencia de una composición modificadora;
- 10 (b) formar una segunda matriz polimérica en donde la etapa de formar la segunda matriz polimérica comprende además la etapa de polimerizar la composición modificadora para formar una red interpenetrante con la primera matriz polimérica;
- 15 en donde la segunda matriz polimérica se crea irradiando con un perfil de irradiancia definido espacialmente en donde el perfil de irradiancia definido espacialmente se define de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Perfil } (\rho) = \text{SCN } (\rho) + \beta \text{Asph } (\rho)$$

15 en donde SCN(ρ) se refiere a un perfil de irradiancia espacial o bien esférico o bien esferocilíndrico o bien de potencia neutra,
Asph(ρ) es:

$$\text{Asph}(\rho) = A\rho^4 - B\rho^2 + 1$$

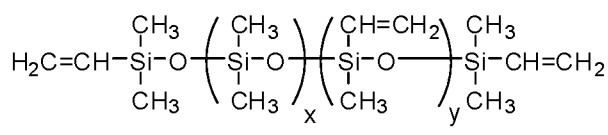
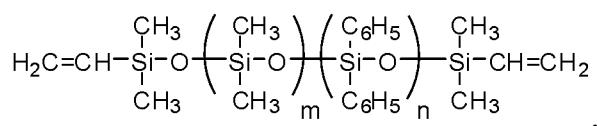
en donde:

25 Asph(ρ) es el coeficiente de perfil de irradiancia, A es igual a 4;
el coeficiente B es igual a 4, ρ es una coordenada radial
el coeficiente β es un factor de ponderación que varía de 0,05 a 0,57.

9. El método para formar una lente intraocular asférica de la reivindicación 8,

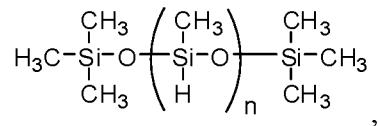
- 30 en donde la cantidad restante de la composición modificadora se polimeriza con la primera matriz polimérica, preferentemente en donde la primera matriz polimérica es un poliacrilato, un polimetacrilato, un polivinilo, un polisiloxano (tal como un polidimetilsiloxano), un polifosfazeno y/o copolímeros de los mismos.

- 35 10. El método para formar una lente intraocular asférica de la reivindicación 9, en donde la primera matriz polimérica es un polidimetilsiloxano que tiene la fórmula:



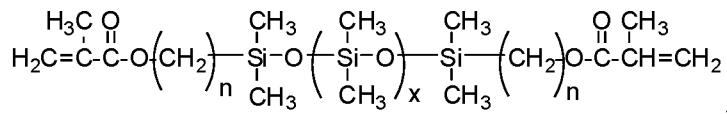
en donde cada uno de m, n, x e y es un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000;

- 45 preferentemente en donde la primera matriz polimérica se forma en presencia de un reticulante, tal como un reticulante que tiene la fórmula:

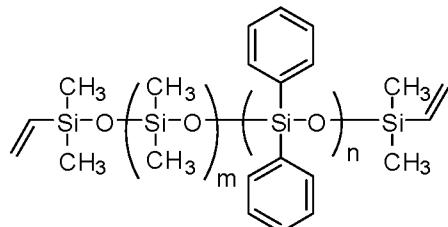
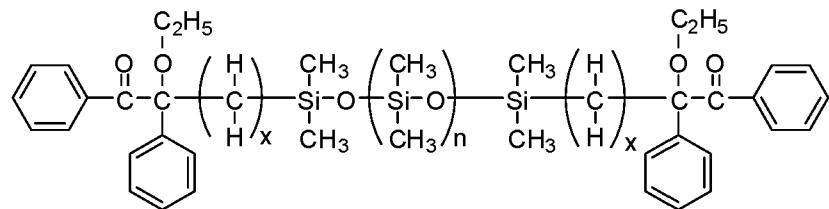


- 50 en donde n es un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000.

11. El método para formar una lente intraocular asférica de la reivindicación 8, en donde la composición modificadora tiene la fórmula:

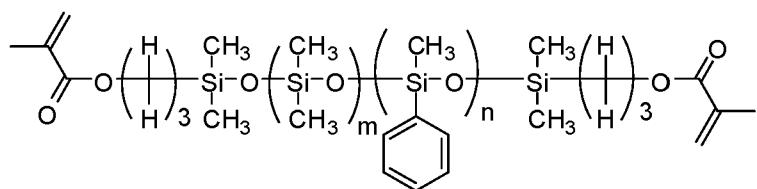


5

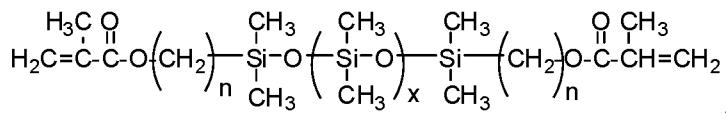


10

y/o



15 preferentemente, en donde la composición modificadora tiene la fórmula



20

en donde cada uno de m, n y x es un número entero que tiene un valor entre 1 y 10.000.

12. El método para formar una lente intraocular asférica de la reivindicación 9 en donde la primera matriz polimérica es:

- (a) es un polí(acrilato de alquilo), un acrilato de polihidroxialquilo y/o una combinación de los mismos; o
 (b) un polí(metacrilato de metilo), un polí(metacrilato de hidroxietilo), un polí(metacrilato de hidroxipropilo) y/o una combinación de los mismos; o
 (c) un poliestireno, una polivinilpirrolidona y/o una combinación de los mismos.

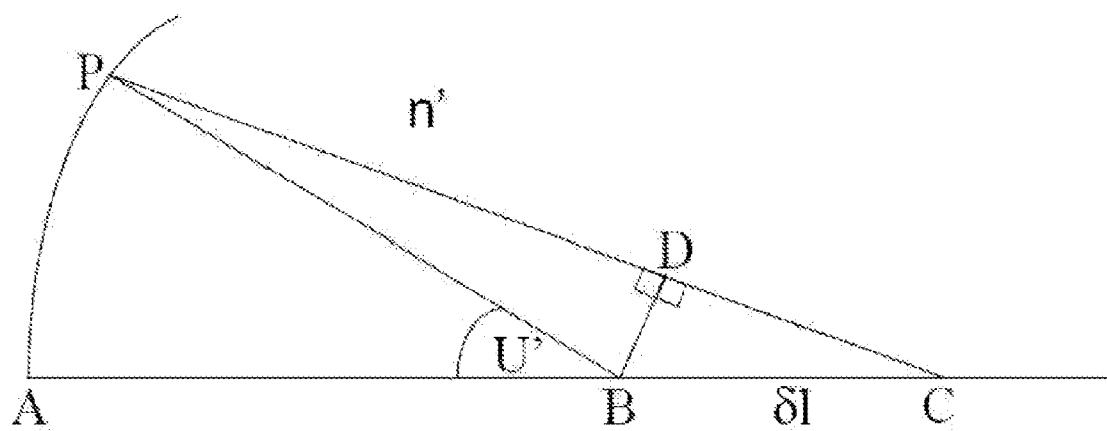


FIG. 1

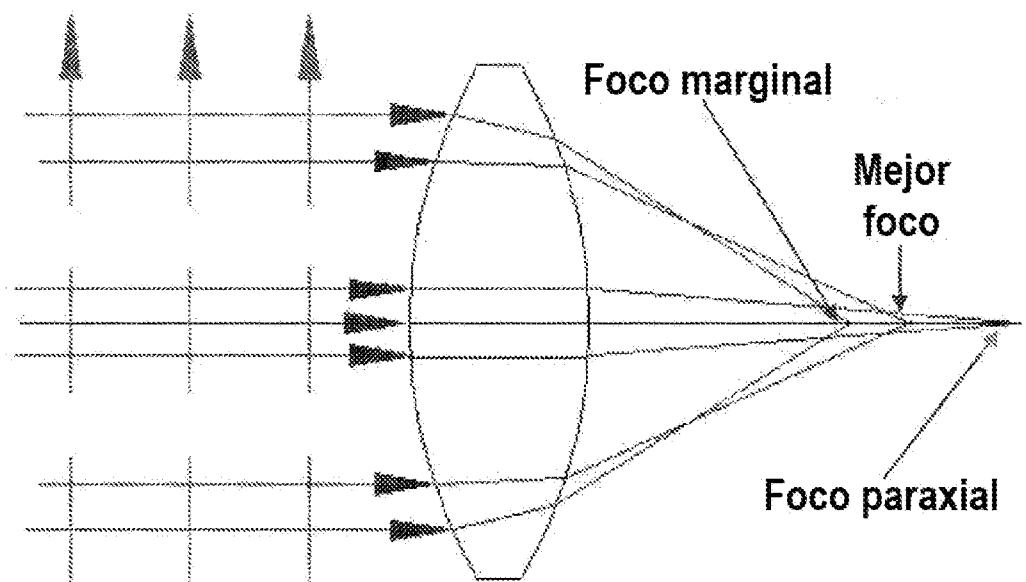


FIG. 2

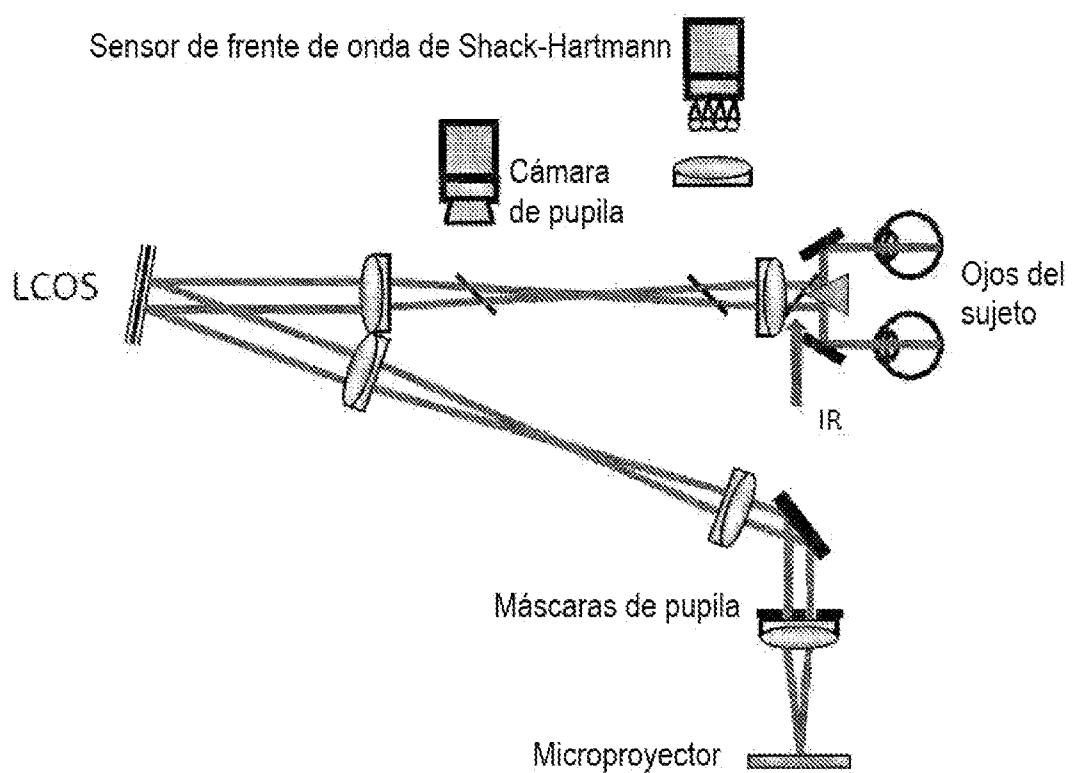


FIG. 3

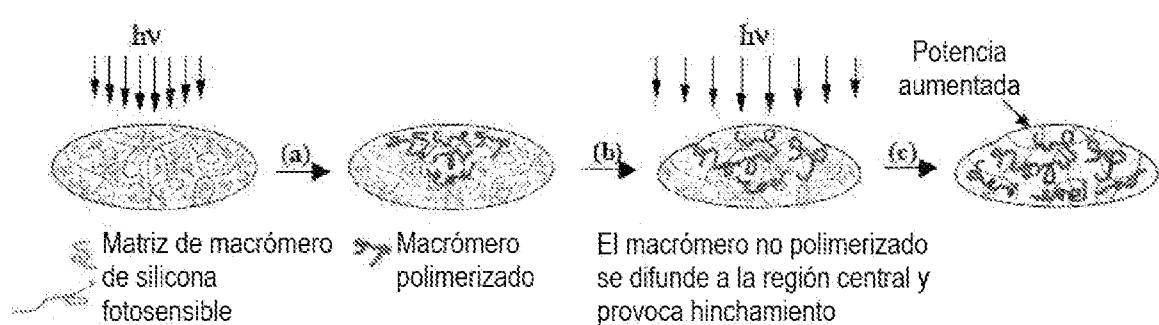


FIG. 4

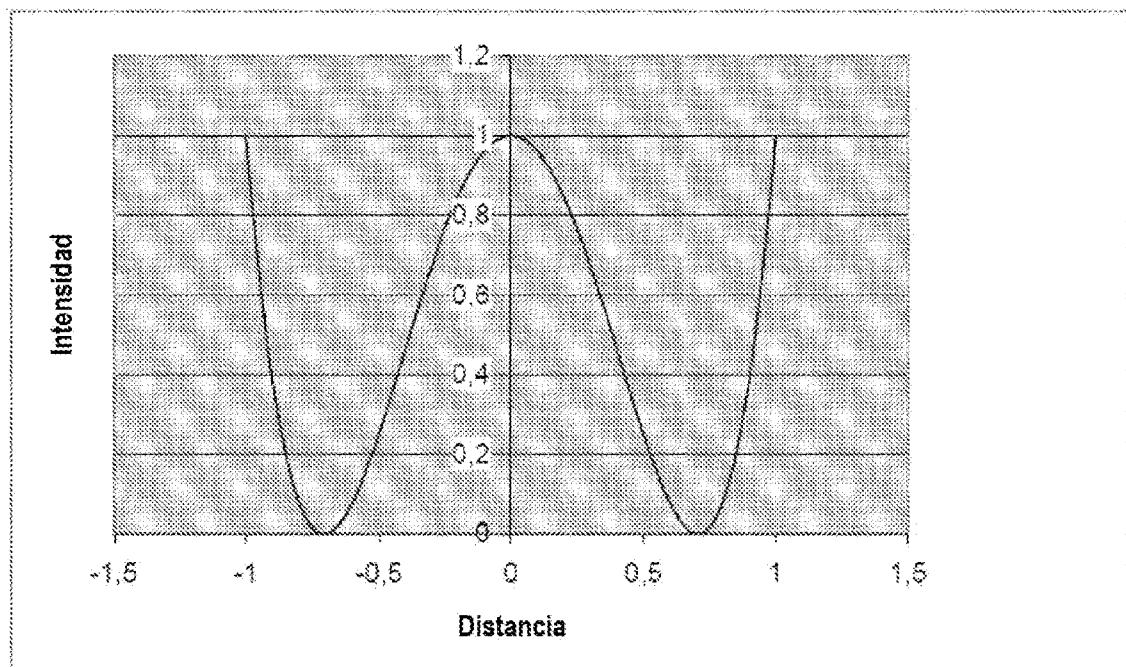


FIG. 5

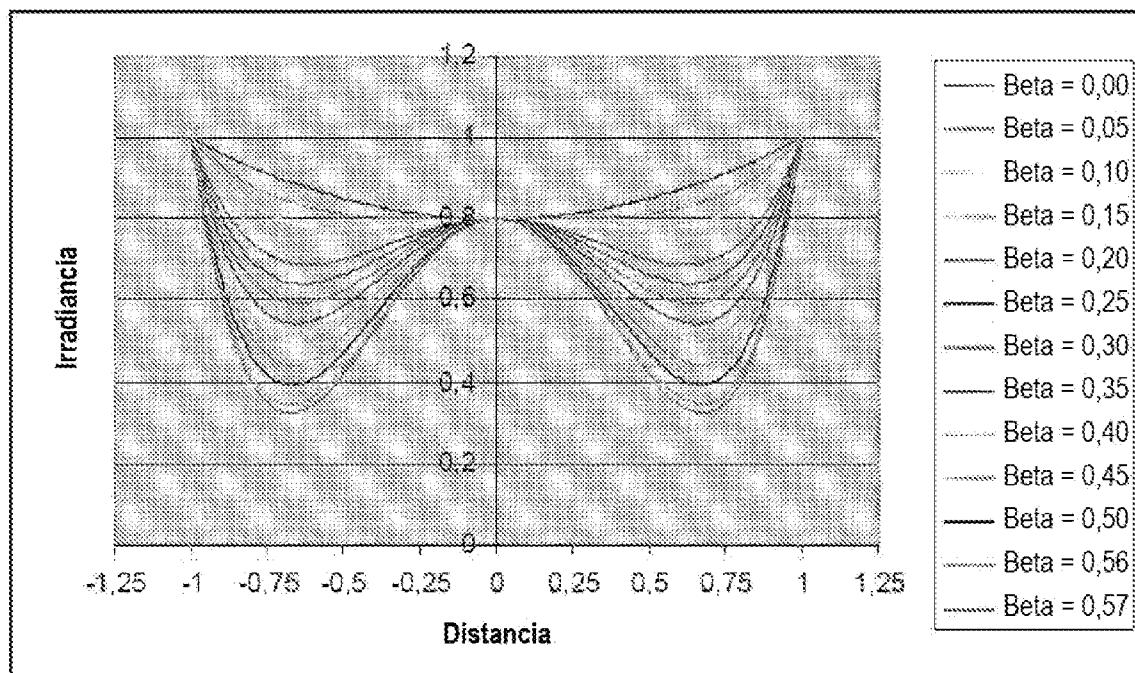


FIG. 6

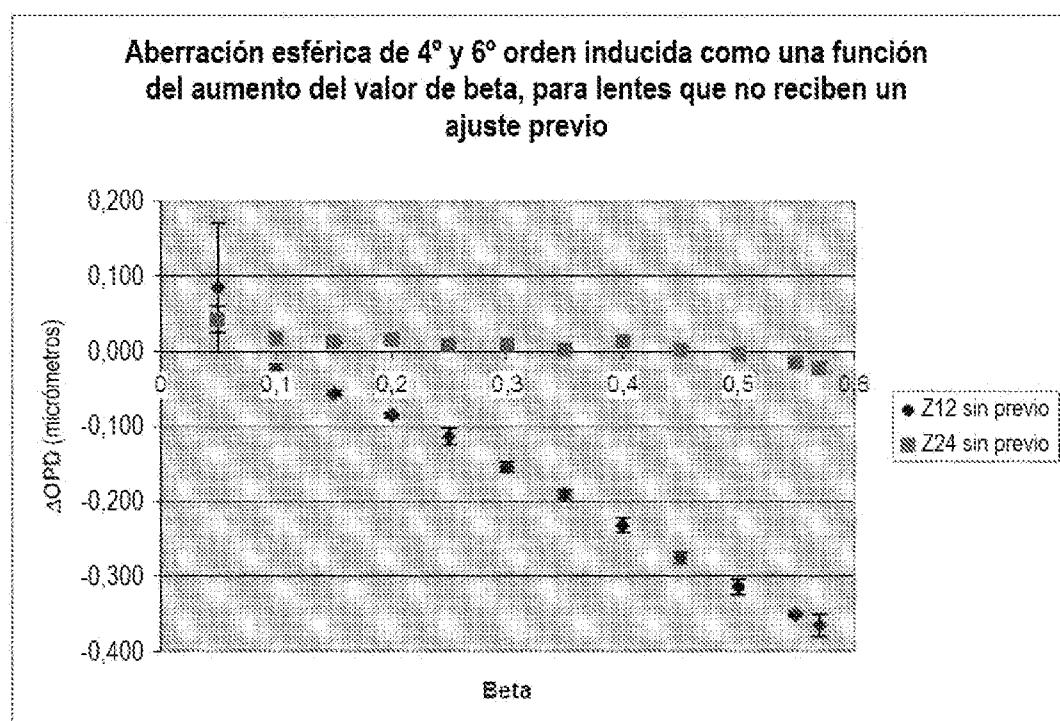


FIG. 7

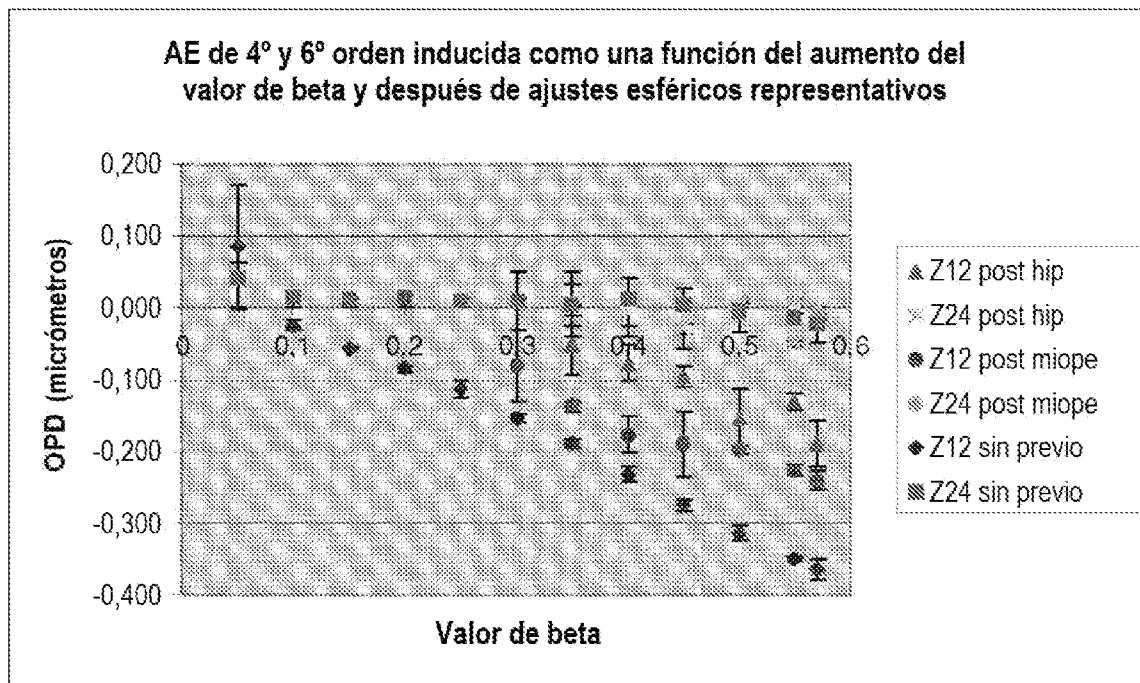


FIG. 8

TODOS LOS OJOS CON ABERRACIÓN ESFÉRICA DESPUÉS DE
TRATAMIENTOS ASFÉRICOS
(Muestra: 32), AE [-0,04, 0,23 µm], Rx [-0,25, -2,00 D]

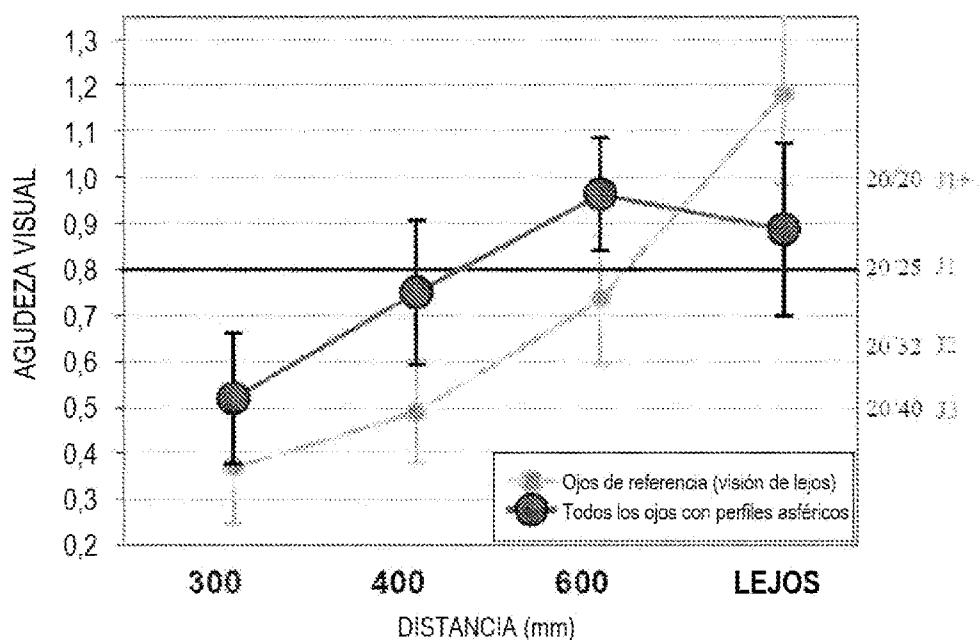


FIG. 9

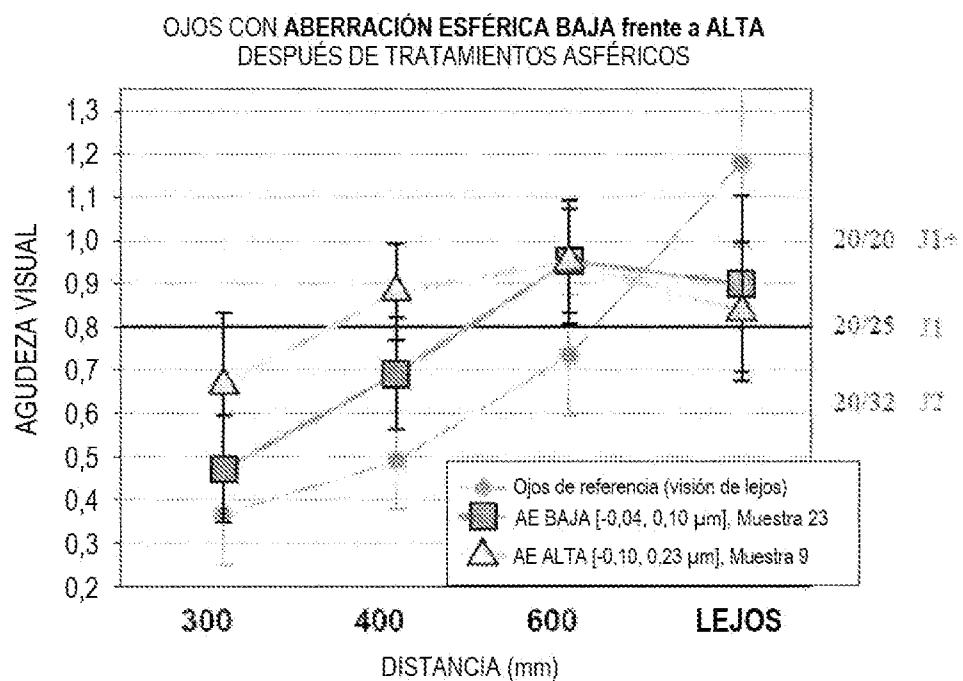


FIG. 10

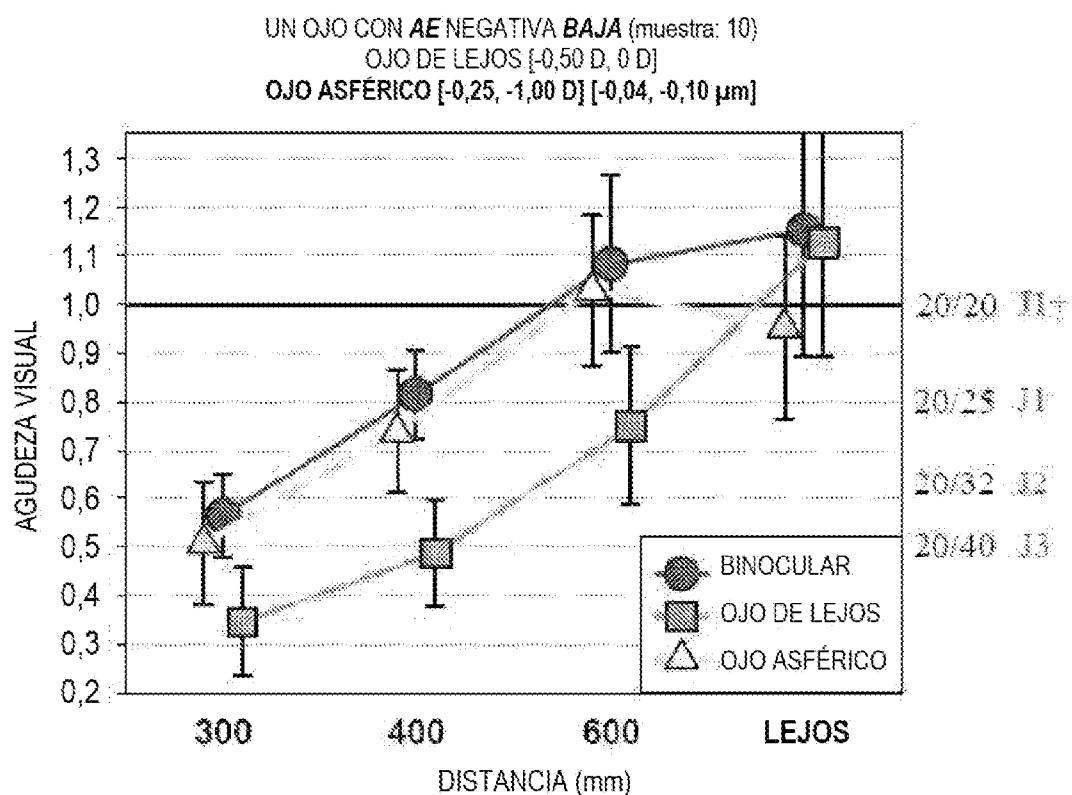


FIG. 11

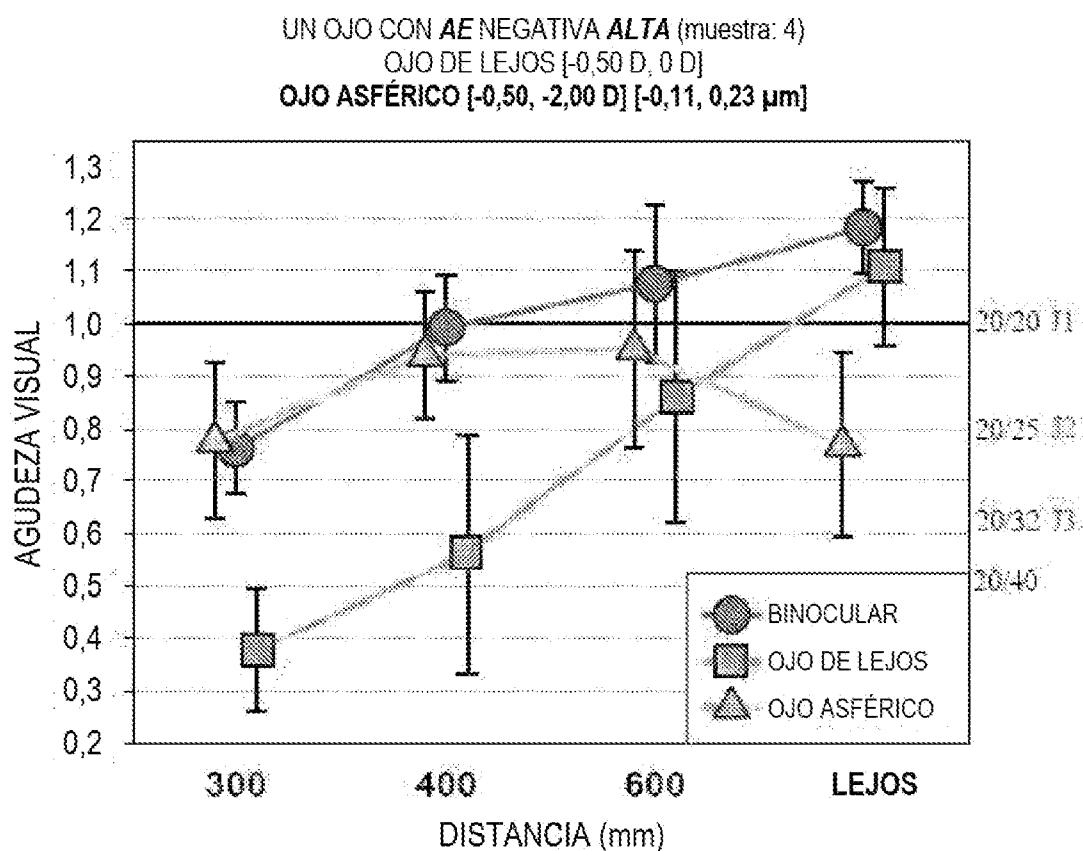


FIG. 12