



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0714813-5 A2



(22) Data de Depósito: 20/07/2007
(43) Data da Publicação: 14/05/2013
(RPI 2210)

(51) Int.Cl.:

A61F 2/24
A61F 2/16
A61L 27/14
A61L 27/16
G02B 1/04

(54) Título: MATERIAIS DE DISPOSITIVOS OFTÁLMICOS E OTORRINOLARINGOLÓGICOS DE BAIXA PEGAJOSIDADE, DISPOSITIVO QUE OS COMPREENDE E LENTE ÓPTICA INTRAOCULAR

(30) Prioridade Unionista: 21/07/2006 US 60/832,533

(73) Titular(es): Alcon Inc.

(72) Inventor(es): Chance Lehman, Diana M. Cordova, Douglas C. Schlueter, Joseph Weinschenk III, Mutlu Karakelle

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007073982 de 20/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/011564de 24/01/2008

(57) Resumo: MATERIAIS DE DISPOSITIVOS OFTÁLMICOS E OTORRINOLARINGOLÓGICOS DE BAIXA PEGAJOSIDADE, DISPOSITIVO QUE OS COMPREENDE E LENTE ÓPTICA INTRAOCULAR. A presente invenção refere-se a materiais acrílicos, de alto índice de refração, macios. Estes materiais, especialmente úteis como materiais de lente intraocular, contêm um monômero hidrofóbico acrílico de arila como o monômero formador de dispositivo principal simples e um aditivo macrômero de redução de pegajosidade. Em adição a seu uso como materiais de lente intraocular, os presentes materiais também são apropriados para uso em outros dispositivos oftálmicos ou otorrinolaringológicos, tais como lentes de contato, ceratopróteses, enxerto de córnea ou anéis; tubos de ventilação otológicos e implantes nasais.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MATERIAIS DE DISPOSITIVOS OFTÁLMICOS E OTORRINOLARINGOLÓGICOS DE BAIXA PEGAJOSIDADE, DISPOSITIVO QUE OS COMPREENDE E LENTE ÓPTICA INTRAOCULAR"**.

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a materiais de dispositivos acrílicos. Em particular esta invenção refere-se a materiais de dispositivo acrílicos de alto índice de refração, baixa pegajosidade particularmente apropriados para uso como materiais de lente intraocular ("IOL").

10 Antecedentes da Invenção

Com os recentes avanços em cirurgia de catarata de pequena incisão, aumentada ênfase tem sido colocada no desenvolvimento de materiais dobráveis, macios, apropriados para uso em lentes artificiais. Em geral, estes materiais caem em uma de três categorias: hidrogéis, silicones e acrílicos.

Em geral, materiais hidrogéis têm um índice de refração relativamente baixo, tornando-os menos desejáveis que outros materiais devido à lente ótica mais espessa necessária para obter um dado poder refrativo. Materiais de silicone genericamente têm um maior índice de refração que hidrogéis, mas tendem a desdobrar explosivamente após serem colocados no olho em uma posição dobrada. Desdobramento explosivo pode potencialmente danificar o endotélio de córnea e/ou romper a cápsula de lente natural. Materiais acrílicos são desejáveis porque eles tipicamente têm um maior índice de refração que materiais de silicone e desdobram mais lentamente ou controlavelmente que materiais de silicone.

A patente US 5.290.892 descreve materiais acrílicos, de alto índice de refração apropriados para uso como um material IOL. Estes materiais acrílicos contêm, como principais componentes, dois monômeros acrílicos de arila. Eles também contêm um componente de reticulação. As IOLs fabricadas destes materiais acrílicos podem ser enroladas ou dobradas para inserção através de pequenas incisões.

A patente US.5 331.073 também descreve materiais IOL acríli-

cos macios. Estes materiais contêm como principais componentes, dois monômeros acrílicos que são definidos pelas propriedades de seus respectivos homopolímeros. O primeiro monômero é definido como um no qual seu homopolímero tem um índice de refração de pelo menos cerca de 1,50. O segundo monômero é definido como um no qual seu homopolímero tem uma temperatura de transição vítrea de menos que cerca de 22°C. Estes materiais IOL também contêm um componente de reticulação. Adicionalmente, estes materiais opcionalmente podem conter um quarto constituinte, diferente dos três primeiros constituintes, que é derivado de um monômero hidrofílico. Estes materiais preferivelmente têm um total de menos que cerca de 15% em peso de um componente hidrofílico.

A patente US 5.693.095 descreve materiais de lente oftálmica dobráveis compreendendo um total de pelo menos 90% em peso de somente dois principais monômeros de formação de lente. Um monômero de formação de lente é um monômero hidrofóbico acrílico de arila. O outro monômero de formação de lente é um monômero hidrofílico. Os materiais de lente também compreendem um monômero de reticulação e opcionalmente compreendem um absorvedor de UV, iniciadores de polimerização, absorvedores de UV reativos e absorvedores de luz azul reativos.

A patente US 6.653.422 descreve materiais de lente oftálmica dobrável consistindo essencialmente em um monômero de formação de dispositivo e pelo menos um monômero de reticulação. Os materiais opcionalmente contêm um absorvedor de UV reativo e opcionalmente contêm um absorvedor de luz azul reativo. O monômero formando dispositivo simples está presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 80% em peso. O monômero de formação de dispositivo é um monômero hidrofóbico acrílico de arila.

Alguns materiais acrílicos dobráveis são pegajosos. Lentes oftálmicas dobráveis fabricadas de materiais acrílicos pegajosos são de difícil manuseio. Tentativas foram feitas para reduzir pegajosidade de modo que lentes sejam mais fáceis de processar ou manusear, mais fáceis para dobrar ou deformar, e ter tempos de desdobramento mais curtos. Por exemplo, a

patente US 6.713.583 descreve lentes oftálmicas fabricadas de um material que inclui grupos alquila de cadeia ramificada em uma quantidade efetiva para reduzir pegajosice. A patente US 4.834.750 descreve lentes intraoculares fabricadas de materiais que opcionalmente incluem um componente flúor acrilato para reduzir pegajosice de superfície. A patente US 5.331.073 descreve materiais acrílicos que opcionalmente incluem um componente hidrofílico que está presente em uma quantidade suficiente para reduzir a pegajosice do material. A patente US 5.603.774 descreve um processo de tratamento de plasma para redução de pegajosice de um artigo acrílico macio.

10 Sumário da Invenção

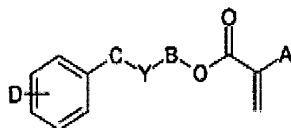
 Materiais acrílicos dobráveis, macios, aperfeiçoados, que são particularmente apropriados para uso como IOLs, mas que também são úteis como outros dispositivos oftálmicos ou otorrinolaringológicos, tais como lentes de contato, ceratopróteses, anéis ou enxertos de córnea, tubos de ventilação otológica e implantes nasais foram agora descobertos. Estes materiais contêm somente um componente formando lente principal, um monômero hidrofóbico acrílico de arila, em uma quantidade de pelo menos cerca de 75% em peso. Os materiais também contêm um aditivo macrômero em uma quantidade suficiente para reduzir a pegajosice do material. O aditivo macrômero é um macrômero de poliestireno terminado com metacrilato. O restante do material compreende um monômero de reticulação e opcionalmente um ou mais componentes adicionais selecionados do grupo consistindo em compostos de absorção de luz UV e compostos de absorção de luz azul.

25 Descrição Detalhada da Invenção

 Os materiais oftálmicos ou otorrinolaringológicos da presente invenção compreendem somente um monômero de formação de dispositivo principal. Por conveniência, o monômero de formação de dispositivo pode ser referido como um monômero de formação de lente, particularmente com referência a uma IOL. Os materiais da presente invenção, entretanto, também são apropriados para uso como outros dispositivos oftálmicos ou otorrinolaringológicos tais como lentes de contato, ceratopróteses, enxertos ou anéis

de córnea, tubos de ventilação otológicos e implantes nasais.

Os monômeros hidrofóbicos acrílicos de arila apropriados para uso como o principal monômero de formação de lente nos materiais da presente invenção têm a fórmula



(I)

5 em que:

A é H, CH₃, CH₂CH₃, ou CH₂OH;

B é (CH₂)_m ou [O(CH₂)₂]_z;

C é (CH₂)_w;

m é 2 a 6;

10 z é 1 a 10;

Y é nada, O, S, ou NR', contanto que se Y é O, S, OU NR', então

B é (CH₂)_m;

R' é H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n'=1-10), iso-OC₃H₇, C₆H₅, ou CH₂C₆H₅;

w é 0-6, contanto que m+w ≤ 8; e

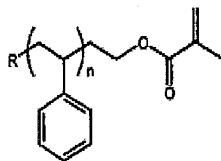
15 D é H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, C₆H₅, CH₂C₆H₅ ou halogênio,

Preferivelmente monômeros hidrofóbicos acrílicos de arila para uso nos materiais da presente invenção são aqueles em que A é CH₃, B é (CH₂)_m, m é 2 a 5, Y é nada ou O, w é 0 a 1, e D é H. São mais preferidos metacrilato de 4-fenilbutila, metacrilato de 5-fenilpentila, metacrilato de 2-benziloxietila, e metacrilato de 3-benziloxipropila

25 Monômeros de estrutura I podem ser fabricados através de processos conhecidos. Por exemplo, o álcool conjugado do desejado monômero pode ser combinado em um vaso de reação com metacrilato de metila, titanato de tetrabutila (catalisador), e um iniciador de polimerização tal como 4-benzilóxi fenol. O vaso então pode ser aquecido para facilitar a reação e destilar os subprodutos de reação para levar a reação ao término. Esquemas alternativos de síntese envolvem adição de ácido metacrílico ao álcool conjugado e catalisando com uma carbodiimida ou misturando o álcool conjugado com cloreto de metacrilóila e uma base tal como piridina ou trietilamina.

Os materiais da presente invenção compreendem um total de pelo menos cerca de 75%, preferivelmente pelo menos cerca de 80%, em peso ou mais do principal monômero de formação de lente.

Em adição ao principal monômero de formação de lente, os materiais da presente invenção contêm um aditivo macrômero em uma quantidade suficiente para reduzir a pegajosidade do material. Genericamente, a quantidade de aditivo macrômero nos materiais da presente invenção variará de 0,5 a 5% (peso/peso), preferivelmente de 0,5 a 4% (peso/peso), e mais preferivelmente de 1 a 3% (peso/peso). O macrômero é um macrômero de poliestireno terminado com metacrilato da fórmula:



(II)

em que

R é CH_3 -, CH_3CH_2 -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, ou $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -; e

n é o número de unidades de repetição e determina o peso molecular do macrômero.

Preferivelmente, R é $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - ou $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -.

Poliestireno terminado com metacrilato ("PSMA") é comercialmente disponível de Aldrich como uma solução 33% (peso/peso) em ciclohexano em um grau simples tendo um peso molecular de pico por GPC = 13K e um peso molecular numérico médio, $M_n=12K$. A seleção de aditivo macrômero é limitada por solubilidade (no restante da formulação de material de copolímero) e clareza de formulação (o material copolímero deve ser claro). Genericamente, PSMA usado na presente invenção terá um peso molecular (M_n) de 5 a 25K, preferivelmente 5 a 15K. PSMA é também disponível de outras fontes comerciais. PSMA pode ser fabricado através de processos conhecidos. Por exemplo, poliestireno terminado com hidroxila pode ser sintetizado através de polimerização iônica de estireno, e então funcionalizado através de terminação com óxido de etileno para produzir poliestireno terminado com hidroxila. Os grupos hidroxila terminais são capeados na ex-

tremidade sobre uma ou ambas extremidades de cadeia terminais com um grupo acrilato, metacrilato ou estirênico. As capas de extremidade são covalentemente ligadas via processos conhecidos, por exemplo, esterificação com cloreto de metacrilato ou reação com um isocianato para formar uma
 5 ligação carbamato. Vide, genericamente, patente US 3.862.077 e 3.842.059, os inteiros conteúdos das quais são incorporados por referência.

Os materiais copolímeros da presente invenção são reticulados. O agente de reticulação copolimerizável usado nos copolímeros desta invenção pode ser qualquer composto etilicamente insaturado terminalmente
 10 tendo mais que um grupo insaturado. Apropriados agentes de reticulação incluem, por exemplo: dimetacrilato de etileno glicol; dimetacrilato de dietileno glicol; metacrilato de alila; dimetacrilato de 1,3-propanodiol; dimetacrilato de 2,3-propanodiol; dimetacrilato de 1,6-hexano diol; dimetacrilato de 1,4-butano diol; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde $p=1$
 15 a 50; e $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde $t=3$ a 20; e seus acrilatos correspondentes. Um monômero de reticulação preferido é $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde p é tal que o peso molecular numérico médio é cerca de 400, cerca de 600, ou cerca de 1000. O agente de reticulação mais preferido é $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde p é tal que o peso molecular numérico
 20 médio é cerca de 1000 ("PEG(1000)DMA").

O agente de reticulação escolhido deve ser solúvel no monômero de estrutura I escolhido para minimizar problemas de cura. Quando p aborda a extremidade superior da faixa de 1-50, o reticulador
 25 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ pode não ser solúvel em desejados níveis em alguns monômeros de estrutura I, mesmo com o auxílio de calor ou sonificação.

Geralmente, somente um monômero de reticulação estará presente nos materiais de dispositivo da presente invenção. Em alguns casos, entretanto, combinações de monômeros de reticulação podem ser desejáveis. Uma combinação preferida de monômeros de reticulação é
 30 PEG(1000)DMA e dimetacrilato de etileno glicol ("EGDMA").

Geralmente, a quantidade total do componente de reticulação é pelo menos 0,1% em peso e, dependendo da identidade e concentração dos componentes restantes e as desejadas propriedades físicas, pode variar para cerca de 20% em peso. A faixa de concentração preferida para o componente de reticulação é 0,1 a 17% (peso/peso).

Em adição ao monômero de formação de lente hidrofóbico acrílico de arila, o aditivo macrômero, e o componente de reticulação, o material de lente da presente invenção também pode conter um total de até cerca de 10% em peso dos componentes adicionais que servem a outros propósitos, tais como absorvedores de luz azul e/ou UV reativos.

Preferidos absorvedores de UV reativos são 2-(2'-hidróxi-3'-metalil-5'-metilfenil) benzotriazol, comercialmente disponível como o Methallyl Tinuvin P ("oMTP") de Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania, e metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifeniletila] ("BHMA"). Absorvedores de UV estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,1 a 5% (peso/peso).

Apropriados compostos de absorção de luz azul são aqueles descritos na patente US 5 470 932, os inteiros conteúdos da qual são pelo que incorporados por referência. Absorvedores de luz azul estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,01 a 0,5% (peso/peso).

Apropriados iniciadores de polimerização incluem iniciadores térmicos e fotoiniciadores. Preferidos iniciadores térmicos incluem iniciadores radical livre peróxi, como (peróxi-2-etil) hexanoato de t-buti e peroxidicarbonato de di-(terc-butilciclohexila) (comercialmente disponível como Perkadox 16 de Akzo Chemicals Inc., Chicago, Illinois). Particularmente nos casos onde o material de lente não contem um cromóforo de absorção de luz azul, preferidos fotoiniciadores incluem fotoiniciadores óxido de benzoilfosfina, tais como o iniciador de luz azul óxido de 2,4,6-trimetil benzoil difenilfosfina, comercialmente disponível como Lucirin® TPO de BASF Corporation (Charlotte, Carolina do Norte). Iniciadores estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 5% (peso/peso) ou menos. Devido iniciadores de radical livre não se tornarem quimicamente uma parte dos polímeros for-

mados, a quantidade total de iniciador usualmente não é incluída quando determinando as quantidades de outros ingredientes.

A identidade e quantidade do principal monômero de formação de lente descrito acima e a identidade e quantidade de quaisquer adicionais
5 componentes são determinadas pelas desejadas propriedades da lente oftálmica acabada. Preferivelmente, os ingredientes e suas proporções são selecionadas de modo que os materiais de lente acrílicos da presente invenção possuam as seguintes propriedades, que tornam os materiais da presente invenção particularmente apropriados para uso em IOLs que são para
10 serem inseridas através de incisões de 5mm ou menos.

O material de lente tem um índice de refração no estado seco de pelo menos cerca de 1,50 quando medido por um refratômetro Abbe em 589 nm (fonte de luz de Na). Para um dado diâmetro ótico, óticos fabricados a partir de materiais tendo um índice de refração menor que 1,50 são necessa-
15 riamente mais espessos que óticos do mesmo poder que são fabricados de materiais tendo um maior índice de refração. Como tal, óticos de IOL fabricados de materiais tendo um índice de refração menor que cerca de 1,50 genericamente requerem incisões relativamente maiores para implantação de IOL.

A temperatura de transição vítrea ("Tg") do material de lente, que afeta as características de dobramento e desdobramento do material, está preferivelmente abaixo de cerca de 25°C, e mais preferivelmente abaixo de cerca de 15°C. Tg é medida por calorimetria de exploração diferencial em 10°C/minuto, e é determinada como a meia – altura do aumento de capaci-
20 dade térmica.

O material de lente terá uma elongação (deformação na ruptura) de pelo menos 75%, preferivelmente pelo menos 90%, e mais preferivelmente pelo menos 100%. Esta propriedade indica que a lente genericamente não rachará, rasgará ou dividirá quando dobrada. Elongação de amostras de po-
30 límeros é determinada sobre espécimes de teste de tensão com forma de halteres com um comprimento total de 20 mm, comprimento na área de fixação de 11 mm, largura total de 2,49 mm, 0,833mm de largura da seção mais

estreita, um raio de filete de 8,83mm, e uma espessura de 0,9mm. Teste é realizado sobre amostras em condições padrões de laboratório de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ e $50 \pm 5\%$ de umidade relativa usando um testador de tração. A distância de fixação é fixada em 11 mm e uma velocidade de cruzeta é fixada em 500 mm/5 minuto e a amostra é puxada para falha. A deformação na ruptura é reportada como uma fração do deslocamento na falha para a distância de fixação original. Tensão na ruptura é calculada na carga máxima para a amostra, tipicamente a carga quando a amostra quebra, assumindo que a área inicial permanece constante. O módulo de Young é calculado da inclinação instantânea da curva de tensão – deformação na região elástica linear. O módulo de secante 25% é calculado como a inclinação de uma linha reta estirada sobre a curva de tensão – deformação entre 0% de deformação e 25% de deformação. O módulo de secante 100% é calculado como a inclinação de uma linha reta estirada sobre a curva de tensão – deformação entre 0% de deformação e 100% de deformação.

IOLs construídas dos materiais da presente invenção podem ser de qualquer desenho capaz de ser enrolado ou dobrado em uma pequena seção transversa que possa se adaptar através de uma incisão relativamente menor. Por exemplo, as IOLs podem ser do que é conhecido como desenho de uma peça ou multipeças, e compreendem componentes óticos e hápticos. O ótico é aquela porção que serve como a lente. Os hápticos são ligados ao ótico e seguram o ótico em seu próprio lugar no olho. O óticos e hápticos podem ser de material idêntico ou diferente. Uma lente multi-peças é assim chamada porque o ótico e o háptico são fabricados separadamente e então os hápticos são ligados ao ótico. Em uma lente de peça única, o ótico e o háptico são formados de uma peça de material. Dependendo do material, os hápticos são então cortados, ou torneados, fora do material para produzir a IOL.

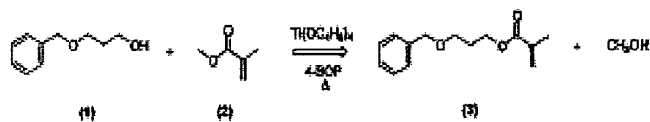
A invenção será ainda ilustrada pelos exemplos que se seguem, os quais são pretendidos serem ilustrativos, mas não limitantes.

Exemplo 1: Síntese de metacrilato de 4-fenilbutila ("PBMA").



Um frasco de fundo redondo de três gargalos contendo uma barra de agitação magnética revestida com teflon foi sucessivamente carregado com 120 mL (1,09 mol) de metacrilato de metila (2), 5,35g (0,015 mol) de tetrabutóxido de titânio ($\text{Ti(OC}_4\text{H}_9)_4$), 60mL (0,39 mol) de 4-fenil-1-butanol (1), e 14,6g (0,073 mol) de 4-benziloxifenol (4-BOP). Um funil de adição, um termômetro e um cabeçote de destilação curto com termômetro e frasco receptor foram colocados nos gargalos do frasco. O frasco foi colocado em um banho de óleo e a temperatura foi aumentada até início de destilação. Metacrilato de metila (2) foi colocado no funil de adição e foi adicionado em gotas na mesma taxa como o destilado. A mistura de reação foi aquecida por 4 horas e então resfriada para temperatura ambiente. O produto bruto foi destilado sob vácuo para isolar 62,8g (0,29 mol, 74%) de metacrilato de 4-fenilbutila (3) como um líquido incolor, claro.

Exemplo 2: Síntese de metacrilato de 3-benzilóxi propila



Um frasco de fundo redondo de três gargalos contendo uma barra de agitação magnética revestida com teflon foi sucessivamente carregado com 95 mL (0,884 mol) de metacrilato de metila (2), 4,22 g (0,012 mol) de tetrabutóxido de titânio ($\text{Ti(OC}_4\text{H}_9)_4$), 50 mL (0,316 mol) de 3-benzilóxi-1-propanol (1) e 14,6 g (0,073 mol) de 4-benziloxifenol (4-BOP). Um funil de adição, termômetro, e um cabeçote de destilação curto com termômetro e frasco receptor foram colocados nos gargalos do frasco. O frasco foi colocado em um banho de óleo e a temperatura foi aumentada até início de destilação. Metacrilato de metila (2) foi colocado no funil de adição e foi adicionado em gotas na mesma taxa como o destilado. A mistura de reação foi aquecida por 4 horas e então resfriada para temperatura ambiente. O produto bruto foi destilado sob vácuo para isolar 36,5 g (0,156 mol, 49%) de metacri-

lato de 3-benziloxipropila (3) como um líquido incolor, claro.

Exemplo 3: Material de Lente Intraocular Preferido

Uma material de lente intraocular preferido é apresentado abaixo. Todas as quantidades são expressas como % em peso. Esta formulação
5 pode ser iniciada com um iniciador radical livre peróxi, tal como peroxidicarbonato de di-(4-t-butilciclohexila) ("PERK 16S").

Ingrediente	Formulação A
PBMA	82 a 84
PSMA ($M_n=12K$)	2 a 4
PEG(1000)DMA	13 a 15
EGDMA	1
Absorvedor de UV	0,1 a 5
Absorvedor de luz azul	0,01 a 0,5

Os compostos químicos são pesados, misturados e filtrados juntos. A resultante solução de formulação é lavada com gás nitrogênio e então transferida para um recipiente com atmosfera de baixo teor de oxigênio. A
10 formulação é pipetada em moldes de polipropileno desgaseificados. Os moldes montados são então transferidos para um forno e curados a 90°C por 1 hora, seguido por uma pós-cura a 110°C por 1 hora. As amostras de polímero são removidas dos moldes após resfriamento. A propriedade de baixa pegajosidade das amostras é notável nesta etapa da preparação. As amostras
15 são extraídas com acetona e secadas em vácuo. Subseqüentes avaliações de pegajosidade mostram que os materiais são menos pegajosos que amostras controles não contendo PSMA.

Exemplo 4 a 10

Cada uma das formulações de exemplos 4 a 10 foi preparada
20 como se segue. Em cada caso, o "PSMA" usado foi poliestireno terminado com metacrilato onde R foi $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ ou $CH_3CH_2CH(CH_3)-$.

Monômeros foram pesados em frascos de cintilação de vidro âmbar com tampas de rosca forradas com teflon. Os frascos foram agitados 1 hora em um agitador orbital até o PSMA sólido ter formado uma solução
25 clara, uniforme. Então o iniciador foi adicionado à amostra em uma quantidade igual a cerca de 1% do peso de formulação total. O iniciador para cada amostra foi PERK 16S. Após filtração de amostra através de um filtro de se-

ringa de membrana de fibra de vidro de 1 micron conectado a uma seringa isenta de óleo, isenta de látex, de 5 mL, a formulação foi purgada com nitrogênio por 5-15 minutos e então tampada para afastar ar. Amostras foram moldadas em chapa de polipropileno ou moldes de lente em um glovebox (um dispositivo recipiente que provê um microambiente de uma atmosfera de nitrogênio seca com menos que 50 a 140 ppm de oxigênio). Para manter a geometria de molde durante cura, grampos de mola são usados sobre os moldes de chapa. A chapa e moldes de lente foram previamente preparados através de aquecimento a 90°C por mais de 2 horas sob vácuo (menos que 0,1 em pressão de Hg), então transferindo os moldes para glovebox. Após enchimento de moldes, as amostras foram transferidas de glovebox para um forno de cura e aquecidas por 1 hora a 90°C, seguido por 1 hora a 110°C. As amostras foram resfriadas para temperatura ambiente e então estocadas brevemente no congelador antes de abertura de moldes. Após abertura de moldes, as amostras curadas foram extraídas em acetona para remover quaisquer materiais não ligados à rede reticulada e então secadas em ar. Finalmente, as amostras foram colocadas em cápsulas de tecido de polipropileno e então em um forno à vácuo e secadas sob vácuo a 60-63°C e abaixo de 0,1 polegada de pressão de Hg. As amostras foram visualmente inspecionadas para anotar se eram claras.

Dados de propriedade físicas rotulados de "Tensão na Ruptura", "Reformação na Ruptura", "Módulo de Young", "Módulo Secante 25%", e "Módulo Secante 100%" em tabelas 1 a 5 foram avaliados de acordo com os processos referidos acima. "Pegajosice Quantitativa" foi determinada através do seguinte processo. A aparelhagem de teste de pegajosice tem duas partes: um componente de fundo ligado a um fixador Instron estacionário inferior e um componente superior ligado ao fixador Instron móvel superior. No centro do componente de fundo está um estágio de aço inoxidável cilíndrico de 4 mm de diâmetro ligado sobre sua extremidade e assim estando vertical. Espécimes de teste são colocados sobre a extremidade exposta do estágio que é finalmente polida para imitar o acabamento de maioria de instrumentos cirúrgicos de aço inoxidável. O componente superior contém uma abertu-

ra circular de 4,1 mm de diâmetro que desliza sobre o estágio cilíndrico quando o componente superior é abaixado. Durante teste, o componente superior é elevado e as bordas da abertura circular contatam o espécime e descolam o mesmo do estágio cilíndrico. Em preparação para teste, a aparelhagem de teste de pegajosice é fixada mecanicamente a um instrumento de teste Instron. Espécimes de teste são preparados puncionando discos de 6mm fora de chapas de polímero com um cossinete. Antes de cada corrida experimental, o componente superior da aparelhagem é abaixado de modo que ele esteja justo abaixo de parte superior do estágio cilíndrico de aço inoxidável polido de 5mm de diâmetro no centro da base. É importante verificar que nenhuma parte do componente superior de qualquer maneira contata o cilindro. Se qualquer contato ocorre, ele registrará uma carga durante teste devido a forças de fricção e impactará negativamente a qualidade dos resultados. Uma vez a parte superior seja colocada no lugar, um disco de polímero é colocado sobre o estágio, e um peso de 50g é então colocado sobre o disco. Após um tempo de equilíbrio de um minuto, a corrida é iniciada. O processo de teste consiste simplesmente na elevação de componente superior da aparelhagem em uma taxa constante de 10 mm/minuto até o disco ser inteiramente separado do cilindro. Para manter uma superfície de contato consistente e limpa, o estágio inferior é limpo com acetona e deixado secar inteiramente entre amostras. Uma curva de carga - deslocamento é gerada para cada corrida. Esta curva é usada para cálculo de energia ("Pegajosice: Energia Total") requerida para descolar a amostra do cilindro. Energia de descolamento é determinada através de cálculo de área sob a curva de carga - deslocamento. Observações qualitativas foram obtidas através de manuseio de amostras com fórceps de metal ("Pegajosice por Manuseio").

A menos que de outro modo indicado, todas as quantidades de ingredientes mostradas abaixo são listadas como % (peso/peso). As seguintes abreviaturas são usadas em tabelas 1 a 5:

30 PBMA: metacrilato de 4-fenilbutila
PSMA: poliestireno terminado com metacrilato
PEG(100)DMA: dimetacrilato de polietileno glicol 1000

EGDMA: dimetacrilato de etileno glicol
 BHMA: metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifeniletila]

Tabela 1

Ingrediente	Controle	Ex.4
PBMA	83,99	81,97
PSMA ($M_n=12K$)	---	2,07
PEG(1000)DMA	15,00	14,93
EGDMA	1,01	1,03
Pegajosice: Energia total (mJ)	2,01±0,24	0,67±0,29
Pegajosice por Manuseio	Pegajoso	Levemente pegajoso
Aparência (seca)	Clara	Clara
Aparência (em água @35°C)	n/a	Clara

5 Tabela 2

Ingrediente	Controle	Ex.5	Ex.6	Ex.7
PBMA	83,96	81,98	80,83	79,90
PSMA (M_n 12K)	---	1,99	3,14	3,99
PEG(1000)DMA	15,01	15,01	15,03	15,06
EGDMA	1,03	1,02	1,00	1,04
Pegajosice: Energia Total (mJ)	1,90±0,29	0,82±0,26	1,00±0,34	0,98±0,63
Pegajosice por Manuseio	Pegajosa	Levemente pegajosa	Levemente pegajosa	Levemente pegajosa
Aparência (seca)	Clara	Clara	Clara	Clara
Tensão na ruptura (MPa)	6,33±0,96	6,44±0,63	7,04±0,54	6,93±0,54
Deformação @ ruptura (%)	143±15	139±10	142±7	132±8
Módulo de Young(MPa)	9,37±0,66	10,14±0,66	11,65±0,79	12,71±0,60
Módulo secante 25% (MPa)	5,35±0,25	5,82±0,25	6,43±0,23	7,12±0,21
Módulo secante 100% (MPa)	4,05±0,13	4,28±0,16	4,64±0,11	5,06±0,12

Tabela 3

Ingrediente	Controle	Ex.5	Ex.6	Ex.7
PBMA	82,99	81,00	81,98	82,50
PSMA (M_n 12K)	---	2,00	1,01	0,50
PEG(1000)DMA	15,01	15,00	15,00	15,00
EGDMA	0,99	1,00	1,00	1,00
BHMA	1,00	1,00	1,00	1,00
Pegajosice: Energia Total (mJ)	1,47±0,34	1,00±0,26	2,17±0,38	1,96±0,61
Pegajosice por Manuseio	Pegajosa	Levemente pegajosa	Levemente pegajosa	Levemente pegajosa
Aparência (seca)	Clara	Clara	Clara	Clara
Tensão na ruptura (MPa)	4,97±0,48	6,97±0,84	6,09±0,53	5,73±0,49
Deformação na ruptura (%)	102,4±4,7	111,7±7,7	108,0±6,4	107,9±4,7
Módulo de Young(MPa)	15,41±0,84	19,14±1,13	17,55±1,09	15,44±0,55
Módulo secante 25% (MPa)	5,97±0,25	7,20±0,18	6,68±0,29	6,12±0,09
Módulo secante 100% (MPa)	4,84±0,26	5,76±0,10	5,36±0,19	5,03±0,11

Exemplos 11 a 16, mostrados abaixo em tabelas 4 e 5, são exemplos comparativos. Em cada caso, o "PSMA" usado foi poliestireno terminado com metacrilato onde R foi $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Cada uma das formulações de exemplos 11 a 16 foi preparada usando o procedimento descrito para exemplos 4 a 10 acima.

O PSMA (M_n 3,5K) foi obtido como se segue. Um frasco de fundo redondo de 3-gargalos, de 125 mL, secado em forno com uma barra de agitação de PTFE foi equipado com um septo de borracha, rolha de vidro e entrada de N_2 , lavado com N_2 então carregado com 4,99 g de poliestireno terminado com hidroxila de M_n 3500 de Polymer Source, Inc. Diclorometano anidro (20 mL) foi adicionado e o polímero deixado dissolver com agitação. Trietilamina (0,30 mL) foi adicionada e o frasco foi selado com um septo de borracha. O frasco foi imerso em um banho de água gelada e 0,20mL de cloreto de metacrilóila foi adicionado em gotas com agitação. O banho de gelo foi removido seguindo adição de cloreto de metacrilóila e a mistura de reação foi mantida sob uma camada de N_2 por 91 horas. A mistura de reação foi então filtrada através de uma coluna de sílica gel e eluída com diclorometano. A solução de polímero foi concentrada usando um evaporador rotatório, e então precipitada em 500 mL de metanol. O polímero produto foi filtrado em vácuo, rinsado com metanol e secado sob vácuo para render 4,09g de um pulverizado branco.

Tabela 4

Ingrediente	Controle	Ex.11	Ex.12	Ex.13
PBMA	82,99	80,94	81,93	82,43
PSMA (M_n 12K)	---	1,99	1,01	0,51
PEG(1000)DMA	15,01	14,98	14,98	14,98
EGDMA	0,99	1,08	1,08	1,08
BHMA	1,00	1,00	1,00	1,00
Pegajosice: Energia Total (mJ)	1,47±0,34	2,00±0,35	2,057±0,29	1,57±0,23
Pegajosice por Manuseio	Pegajosa	Levemente pegajosa	Levemente pegajosa	Levemente pegajosa
Aparência (seca)	Clara	Clara	Clara	Clara
Tensão na ruptura (MPa)	4,97±0,48	6,467±0,78	5,97±0,67	6,05±0,62
Deformação @ ruptura (%)	102,4±4,7	106,2±8,6	105,4±7,4	106,7±5,7
Módulo de Young(MPa)	15,41±0,84	20,65±1,11	17,85±0,93	16,37±0,88
Módulo secante 25% (MPa)	5,97±0,25	7,44±0,29	6,66±0,22	6,41±0,16
Módulo secante 100% (MPa)	4,84±0,26	5,86±0,15	5,41±0,12	5,40±0,09

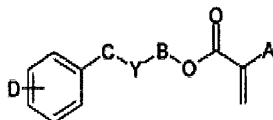
Tabela 5

Ingrediente	Controle	Ex.14	Ex.15	Ex.16
PBMA	82,91	80,89	79,05	76,97
PSMA (M _n 12K)	—	2,05	3,98	5,99
PEG(1000)DMA	15,07	14,97	14,92	14,99
EGDMA	0,99	1,02	1,02	1,02
BHMA	1,02	1,08	1,04	1,03
Pegajosice: Energia Total (mJ)	1,79±0,60	1,86±0,80	1,71±0,59	1,14±0,61
Aparência (seca)	Clara	Clara	Clara	Clara
Tensão na ruptura (MPa)	7,35±0,75±0,48	6,91±0,89	8,71±0,77	9,60±0,84
Deformação na ruptura (%)	113,6±5,8	114,1±7,7	105,1±4,8	101,2±5,0
Módulo de Young(MPa)	20,99±1,09	23,64±2,15	34,63±2,20	44,42±2,56

REIVINDICAÇÕES

1. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) um monômero de formação de dispositivo principal que é
5 um monômero hidrofóbico acrílico de arila da fórmula

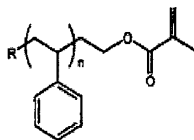


em que

- A é H, CH₃, CH₂CH₃, ou CH₂OH;
B é (CH₂)_m ou [O(CH₂)₂]_z;
C é (CH₂)_w;
10 m é 2-6;
z é 1-10;
Y é nada, O, S, ou NR', contanto que se Y é O, S, OU NR',
então B é (CH₂)_m;

- R' é H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n'=1-10), isso-OC₃H₇, C₆H₅, ou CH₂C₆H₅;
15 w é 0-6, contanto que m+w ≤ 8; e
D é H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, C₆H₅, CH₂C₆H₅ ou halogênio,

- b) um macrômero de poliestireno terminado com metacrilato
em uma quantidade efetiva para reduzir a pegajosidade do material de dis-
positivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico, onde o macrômero de
20 poliestireno terminado com metacrilato tem a fórmula



em que

- R é CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, ou
CH₃CH₂CH(CH₃)-; e
n é o número de unidades de repetição de modo que o poli-
25 estireno terminado com metacrilato tenha um peso molecular (Mn) de 5-
25000;

e

c) um monômero de reticulação,

em que o monômero formador de dispositivo simples está presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 75% (peso / peso).

5 2. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é CH_3 , B é $(\text{CH}_2)_m$, m é 2-5, Y é nada ou O, w é 0-1, e D é H.

3. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o monômero hidrofóbico acrílico de arila é selecionado do grupo consistindo
10 em metacrilato de 4-fenilbutila; metacrilato de 5-fenilpentila; metacrilato de 2-benziloxietila; e metacrilato de 3-benziloxipropila.

4. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um ou mais componentes selecionados do grupo consistindo em absorvedores de UV reativos e absorvedores de luz azul reativos.
15

5. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o macrômero de poliestireno terminado com metacrilato está presente em uma quantidade de 0,5-5% (peso/peso).
20

6. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o macrômero de poliestireno terminado com metacrilato está presente em uma quantidade de 0,5-4% (peso/peso).

7. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o macrômero de poliestireno terminado com metacrilato está presente em uma quantidade de 1 a 3% (peso/peso).
25

8. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R é
30 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ e o macrômero de poliestireno terminado com metacrilato tem um peso molecular (M_n) de 5 a 15000.

9. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico poli-

mérico de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o macrômero de poliestireno terminado com metacrilato tem um peso molecular (Mn) de cerca de 12000.

5 10. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material é um material de dispositivo oftálmico e tem um índice de refração de pelo menos 1,50.

10 11. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material tem uma Tg de menos que cerca de +15°C.

12. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material tem uma elongação de pelo menos 90%.

15 13. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o componente de reticulação compreende um ou mais agente de reticulação selecionados do grupo consistindo em dimetacrilato de etilenoglicol; dimetacrilato de dietilenoglicol; metacrilato de alila; dimetacrilato de 1,3-propanodiol; dimetacrilato de 2,3-propanodiol dimetacrilato de 1,6-hexano diol; 20 dimetacrilato de 1,4-butanodiol; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde $p=1$ a 50; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ onde $t=3-20$; e seus acrilatos correspondentes.

25 14. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o monômero formador de dispositivo simples está presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 80% (peso/peso).

30 15. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o monômero de reticulação está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 a 17% (peso/peso).

16. Material de dispositivo oftálmico ou otorrinolaringológico polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o

monômero hidrofóbico acrílico de arila é selecionado do grupo consistindo em metacrilato de 4-fenilbutila; metacrilato de 5-fenilpentila; metacrilato de 2-benziloxietila; e metacrilato de 3-benziloxipropila; e o monômero de reticulação é $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, onde p é tal que o peso molecular numérico médio do monômero de reticulação é cerca de 1000.

17. Lente óptica intraocular, caracterizada pelo fato de que compreende o material de dispositivo polimérico como definido na reivindicação 1.

10 18. Dispositivo, caracterizado pelo fato de que compreende do material de dispositivo como definido na reivindicação 1, em que o dispositivo é selecionado do grupo consistindo em uma lente de contato, uma ceratoprótese, um enxerto ou anel de córnea; um tubo de ventilação otológico e um implante nasal.

RESUMO

Patente de Invenção: **"MATERIAIS DE DISPOSITIVOS OFTÁLMICOS E OTORRINOLARINGOLÓGICOS DE BAIXA PEGAJOSIDADE, DISPOSITIVO QUE OS COMPREENDE E LENTE ÓPTICA INTRAOCULAR"**.

5 A presente invenção refere-se a materiais acrílicos, de alto índice de refração, macios. Estes materiais, especialmente úteis como materiais de lente intraocular, contêm um monômero hidrofóbico acrílico de arila como o monômero formador de dispositivo principal simples e um aditivo macrô-
10 mero de redução de pegajosidade. Em adição a seu uso como materiais de lente intraocular, os presentes materiais também são apropriados para uso em outros dispositivos oftálmicos ou otorrinolaringológicos, tais como lentes de contato, ceratopróteses, enxerto de córnea ou anéis; tubos de ventilação otológicos e implantes nasais.

•
•
•
•