



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 951**

51 Int. Cl.:

G02B 1/04 (2006.01)

G02B 5/23 (2006.01)

A61L 27/16 (2006.01)

C07D 311/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06709044 .9**

96 Fecha de presentación : **06.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1834195**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Lentilla intraocular fotocromica.**

30 Prioridad: **07.01.2005 FR 05 00199**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2010

73 Titular/es: **loltechnologie-Production
10, avenue Paul Langevin
17180 Perigny, FR**

72 Inventor/es: **Bernard, Pascal;
Dolatkhani, Marc;
Pagnoux, Anne y
Hupin, Christophe**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 342 951 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

Lentilla intraocular fotocromica.

5 La presente invención se refiere a una lentilla intraocular capsular, elástica o rígida, hidrófila o hidrófoba, constituida, al menos en parte, por un copolímero que presenta unidades monómeras fotocromicas de manera que el implante, o una parte de éste cambia de color de manera reversible cuando se expone a la luz, por ejemplo a los rayos ultravioleta.

10 El cristalino es una lentilla contenida en un saco denominado saco capsular, situado detrás del iris. La catarata consiste en una opacificación del cristalino.

15 Una operación de la catarata conocida, consiste en recortar una gran parte de la pared anterior denominada cápsula anterior del saco capsular y en extraer el cristalino. Se reemplaza entonces, en el saco capsular, el cristalino extraído, por una lentilla intraocular.

Las lentillas intraoculares pueden presentarse en forma de implante denominado "rígido" o de implante denominado "elástico".

20 Los implantes denominados "elásticos" presentan la ventaja de ser más fáciles de colocar y de estabilizar en el saco capsular que los implantes rígidos.

25 Los implantes elásticos están constituidos generalmente por una parte óptica central que forma la lentilla y por una parte háptica que comprende uno o varios hápticos, situados en la periferia del elemento óptico. Estos elementos hápticos pueden ser anulares, planos o en forma de asas.

Se ha considerado ya utilizar materiales coloreados para la fabricación de lentillas intraoculares y esto con vistas a remediar determinados trastornos transitorios o permanentes de la visión.

30 Dichos trastornos han sido descritos principalmente por H. R. TAYLOR *et al.* (Department of Ophthalmology, Royal and Victorian Hospital Melbourne), que han demostrado la implicación de una exposición de la retina a un color azul intenso (longitud de onda comprendida entre 450 y 500 nm) en el pterigión y la queropatía en gotitas.

35 Las lentillas intraoculares coloreadas tienen por objeto absorber determinados intervalos de longitudes de onda, principalmente las ultravioletas a continuación "UV") y las azules.

Dichas lentillas intraoculares coloreadas se describen por ejemplo en la solicitud de patente francesa n° 0215454 depositada el 6 de diciembre de 2002 por la sociedad IOLTECHNOLOGIE-PRODUCTION.

40 La solicitud de patente EP-A-589.809 describe lentillas intraoculares cuya coloración se realiza mediante la utilización de un adyuvante de transmisión luminosa, a saber un colorante biocompatible con el medio interno del ojo humano.

45 La patente US-A-5662707 describe lentillas intraoculares cuya coloración se realiza mediante la utilización de un polvo polimerizable introducido durante la constitución del polímero utilizado en la fabricación de la lentilla intraocular.

50 La patente US 6 224 210 describe lentillas oculares artificiales multifocales constituidas por un material fotocromico que permite hacer variar la transparencia de la lentilla de manera inversamente proporcional a la iluminación.

Sin embargo, estas lentillas intraoculares presentan el inconveniente de disminuir la percepción visual cuando baja la luminosidad. Así, el paso de una zona luminosa a una zona oscura, crea una molestia al portador de la lentilla intraocular.

55 Por consiguiente los inventores han investigado poner a punto lentillas intraoculares que permiten proteger la retina de la agresión de radiaciones luminosas, principalmente las azules (longitudes de onda de 450 a 500 nm) y los rayos UV (longitudes de onda comprendidas entre 200 y 380 nm) obviando los inconvenientes de las lentillas conocidas.

60 Dichas lentillas deben ser además farmacéuticamente aceptables, es decir estar constituidas por materiales aceptables para el organismo y que no comprenden compuestos tóxicos o agresivos frente a los tejidos.

65 Así, la invención consiste en una lentilla intraocular caracterizada porque lleva por lo menos un polímero fotocromico farmacéuticamente aceptable que permite a dicha lentilla intraocular, en su totalidad o en parte, cambiar de color de manera reversible cuando está expuesta a la luz.

La figura 1 representa el espectro de absorbancia del monómero fotocromo metacrílico, polímero fotocromico preferido utilizable según la invención.

ES 2 342 951 T3

Los compuestos fotocromicos son materiales bien conocidos para cambiar el color cuando se exponen a la luz, principalmente a los rayos ultravioleta.

Los inventores han seleccionado los compuestos fotocromicos que cambian de color de manera reversible cuando se exponen a la luz, principalmente a los rayos ultravioleta.

Dichos compuestos son conocidos como tales y se utilizan en numerosas aplicaciones, principalmente en el campo óptico donde se han aplicado para pulir los vidrios de gafas de sol o cambiar el color de las lentillas de contacto.

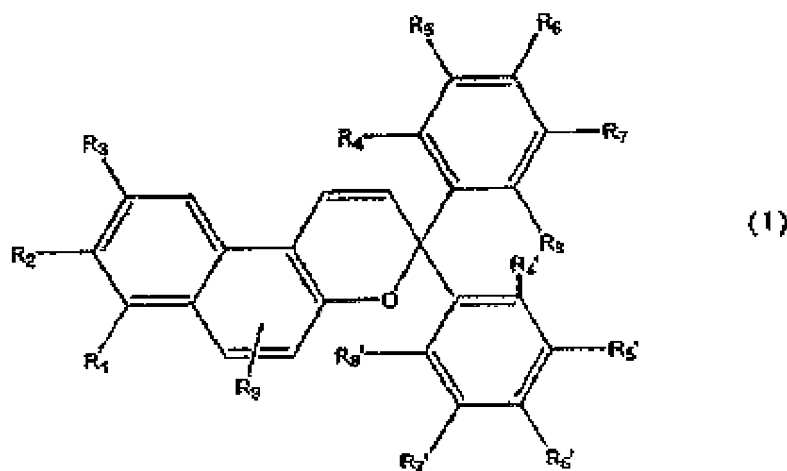
Una lentilla intraocular según la invención puede conllevar una parte óptica y una parte háptica constituida por uno o varios elementos, llevando la parte óptica al menos un polímero fotocromico farmacéuticamente aceptable, de manera que la lentilla intraocular o al menos su parte óptica puede cambiar de color de manera reversible.

Dicho polímero comprende generalmente al menos un monómero fotocromico y al menos otro monómero, no fotocromico.

El monómero fotocromico puede ser, principalmente, de tipo espiro-indolino-espiranos, espirobenzotiazolo-benzopiranos, espiroindolino-benzotiopiranos, espiro-indolino-oxazinas o naftopiranos.

Monómeros fotocromicos que convienen muy particularmente para la realización de lentillas intraoculares según la presente invención, se han descrito en la solicitud de patente francesa nº 0405516, depositada el 24 de mayo de 2004, en nombre de la sociedad POLYMEREXPERT.

La invención se refiere a una lentilla intraocular que lleva al menos un polímero fotocromico farmacéuticamente aceptable que permite a dicha lentilla intraocular, en su totalidad o en parte, cambiar de color de manera reversible cuando se expone a la luz, estando formado dicho polímero fotocromico por al menos un monómero fotocromico que es un compuesto del tipo 3,3-diaril-3H-nafto[2,1-b]pirano sustituido polimerizable de fórmula (I):



en la que

- R_1 , R_2 y R_3 son tales que:

- ya sea, uno o dos de entre ellos comprende un grupo divalente (co)polimerizable con un monómero, seleccionado de entre el grupo constituido por:
- un grupo que comprende una función vinílica seleccionada de entre $-(C_nH_{2n})-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ y $-(C_nH_{2n})-O-CH=CH_2$
- un grupo epóxido
- un grupo (met)acriloxi seleccionado entre $(C_nH_{2n})-OC-(=O)-CH=CH_2$ y $-(C_nH_{2n})-OC(=O)C(CH_3)=CH_2$,
- un grupo amino primario
- un anhídrido

ES 2 342 951 T3

y el o los demás grupos R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan entre H, $(C_nH_{2n})-CH_3$, $(C_nH_{2n})-OH$, no estando comprendidos n y n' entre 0 y 15,

- ya sea al menos dos de entre ellos que comprenden al menos un grupo monovalente (co)polimerizable con un monómero, seleccionándose el tercer grupo, en su caso, entre el grupo constituido por hidrógeno, halógenos y alquilos C1 a C15,

- R_4 a R_8 y R_4' a R_8' son idénticos o diferentes y representan independientemente un hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo, un alquilo C1 a C15, un hidroxialquilo C1 a C15, un alcoxi C1 a C15.

- R_9 representa un hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C1 a C15, un hidroxiloalquilo C1 a C15.

Los compuestos de fórmula (I), tienen por particularidad presentar, en el núcleo bencénico del grupo nafténico más alejado del ciclo pirano, sustituyentes susceptibles de permitir a estos compuestos participar en reacciones de (co)polimerizaciones en cadena o por etapa con un monómero. Esto ha sido posible por el hecho de que los grupos R_1 , R_2 y R_3 son tales que uno al menos es un grupo divalente (co)polimerizable con un monómero o que dos al menos de estos grupos comprenden un grupo monovalente (co)polimerizable con un monómero.

En el caso en que el grupo polimerizable es divalente, la incorporación tras el anclaje del monómero fotocromico en la materia se hará por polimerización en cadena (aniónica, catiónica, radical, apertura de ciclo, metátesis). Los demás grupos R_1 , R_2 y R_3 inertes frente al mecanismo de polimerización pueden elegirse entre los alquilos, el hidrógeno, los halógenos, los hidroxilos, los alcoxi, las aminas, los ácidos carboxílicos, los isocianatos, los silanos, que no pueden reaccionar con el grupo polimerizable divalente. Pueden ser activados *a posteriori* para una posreticulación por policondensación o poliadición o bien por una nueva reacción de injerto.

En el caso en que el grupo polimerizable es monovalente, la síntesis del polímero fotocromico se hace por polimerización por etapas entre monómeros u oligómeros difuncionales, es decir llevando al menos dos sustituyentes monovalentes. Se pueden formar entonces, por policondensación o poliadición, principalmente poliuretanos, poliésteres, poliéteres, poliamidas o polisilixanos. El grupo inerte restante no debe ser reactivo frente al mecanismo de polimerización por etapas y se selecciona entre el hidrógeno, los alquilos o los halógenos.

En el caso específico de los grupos divalentes anhídrido cíclico y amina primaria, la polimerización sigue un mecanismo por etapas; el anclaje del monómero fotocromico se hace por policondensación o poliadición de un monómero fotocromico de fórmula (I) del cual al menos uno de los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 lleva al menos un grupo anhídrido o amina primaria con un monómero u oligómero difuncional.

En la fórmula (I), los grupos R_4 a R_8 y R_4' a R_8' se seleccionan con ventaja independientemente en el grupo constituido por hidrógeno, metilo, metoxi y flúor y R_9 es ventajosamente hidrógeno.

En función de la naturaleza de las funciones polimerizables transportadas por el grupo nafténico, los monómeros fotocromicos de fórmula (I) pueden estar implicados en reacciones de polimerización en cadena o de polimerización por etapas.

Más exactamente, el monómero de fórmula (I) puede estar implicado en una reacción de polimerización en cadena ya sea cuando está en forma de monómero divalente copolimerizable, ya sea cuando está en forma de monómero tetravalente copolimerizable que puede servir entonces de agente de reticulación.

Un ejemplo de caso en el que el monómero de fórmula (I) se comporta como un monómero divalente copolimerizable es aquel en que uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 comprende una función vinílica, un grupo epóxido, un grupo (met)acriloxi-, un grupo amino- primario, un anhídrido y los otros dos se seleccionan entre un hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C15, un grupo hidroxiloalquilo C1 a C15, un alcoxi C1 a C15.

Un ejemplo de caso en el que el monómero de fórmula (I) se comporta como un monómero tetravalente copolimerizable es aquel en que uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 que comprenden una función vinílica, un epóxido, un grupo met (acriloxi), un amino- primario, un anhídrido y el tercer grupo es un hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo C1 a C15, un hidroxiloalquilo C1 a C15.

En los dos casos anteriores, uno o dos de los grupos R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan ventajosamente en el grupo constituido por $(C_nH_{2n})-OC(=O)-CH=CH_2$, $-(C_nH_{2n})-OC(=O)C(CH_3)=CH_2$, $-(C_nH_{2n})-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$, $-(C_nH_{2n})-O-CH=CH_2$, y los demás grupos R_1 , R_2 y R_3 son H, $(C_nH_{2n})-CH_3$, $(C_nH_{2n})-OH$, estando comprendidos n y n' entre 0 y 15.

Además, los monómeros de fórmula (I) pueden estar implicados en reacciones de polimerizaciones por etapas, en particular cuando están en forma de monómeros divalentes (co)polimerizables, es decir que llevan dos grupos monovalentes, o monómeros trivalentes copolimerizables que pueden servir de agente de reticulación.

ES 2 342 951 T3

Un ejemplo de tales monómeros divalentes (co)polimerizables es el de los monómeros de fórmula (I) en los que dos grupos R_1 , R_2 y R_3 comprenden un hidroxilo, un grupo transportador de un ácido carboxílico, un hidroxialquilo C1 a C15, un isocianato-, un epóxido, un amino-, un anhídrido, o un grupo silano reactivo, pudiendo ser estos dos grupos idénticos o diferentes y el tercer grupo se selecciona entre un hidrógeno o un alquilo C1 a C15, un halógeno.

Un ejemplo de monómero de fórmula (I) trivalente (co)polimerizable es aquel en el que los tres grupos R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente en el grupo constituido por hidroxilos, hidroxialquilos, isocianato-, un anhídrido, epóxidos, amino-, grupos transportadores de un ácido carboxílico, y grupos transportadores de un silano reactivo (Si-H o Si-C=C).

A modo de monómero de fórmula (I) preferido que comprende al menos dos grupos polimerizables monovalentes, se pueden citar aquellos en los que al menos dos de los grupos R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan entre los grupos $-(C_nH_{2n})-OH$, $-(C_nH_{2n})-NH_2$, $-(C_nH_{2n})-[CH-CH_2O]_{ciclo}$, $-(C_nH_{2n})-COOH$, $-(C_nH_{2n})-Si(C_mH_{2m})_2-H$ y $-(C_nH_{2n})-Si-CH=CH_2$, $-(C_nH_{2n})-Si-(OC_mH_{2m})_3$, $-(C_nH_{2n})-O-C(=O)NH-R_{10}-N=C=O$, seleccionándose R_{10} entre $-(C_nH_{2n})$, $-(C_nH_{2n-2})$, $-(C_nH_{2n-2})-CH_2-(C_nH_{2n-2})$, arilo o arilo- CH_2 -arilo, estando comprendido n entre 0 y 15, estando comprendido m entre 1 y 15 y comprendiendo los grupos arilo de 5 a 20 átomos de carbono; siendo el grupo restante, si hay, H o un alquilo C1 a C15.

Entre estos compuestos, los que comprenden tres grupos R_1 , R_2 y R_3 seleccionados independientemente en los grupos tales como los definidos anteriormente, permiten acceder a monómeros trivalentes copolimerizables pudiendo servir de agente de reticulación.

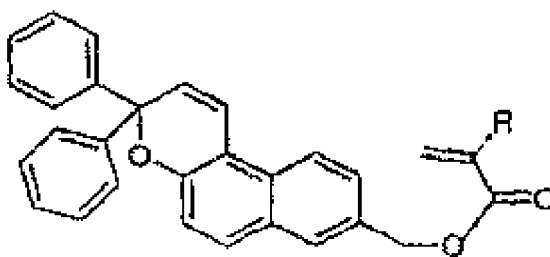
En lo que respecta a los monómeros de fórmula (I) que comprenden dos grupos R_1 , R_2 y R_3 polimerizables monovalentes, es de destacar que las funciones polimerizables pueden ser ya sea de la misma naturaleza, o de naturaleza diferente, por ejemplo:

- un hidroxialquilo y un grupo amino, siendo el tercer grupo el hidrógeno o un grupo alquilo,

- un grupo hidroxialquilo y un grupo portador de un ácido carboxílico, siendo el tercer grupo ya sea el hidrógeno o un grupo alquilo,

- un grupo portador de un ácido carboxílico y un grupo amino, siendo el propio tercer grupo ya sea un hidrógeno o un grupo alquilo.

Según un aspecto muy particularmente preferido de la invención, dicho monómero fotocromico responde a la fórmula:



en la que R representa H o CH_3 .

ES 2 342 951 T3

Los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente pueden prepararse por una vía de síntesis que comprende una etapa de ciclación que se denominará en lo sucesivo etapa de cromonización, en el curso de la cual se realiza la precipitación de un producto intermedio que responde a la fórmula II a continuación:

5

10

15

20

25

30

35

40

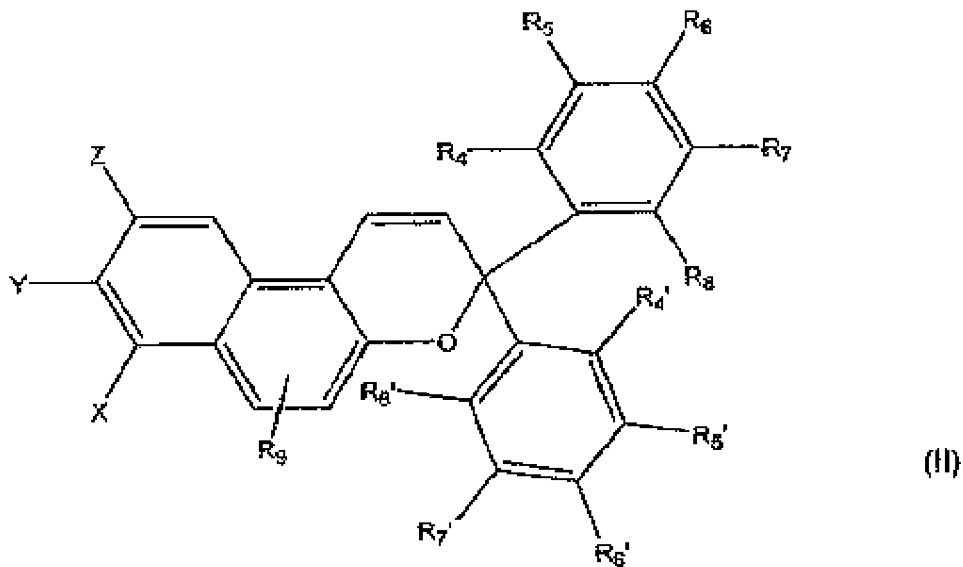
45

50

55

60

65



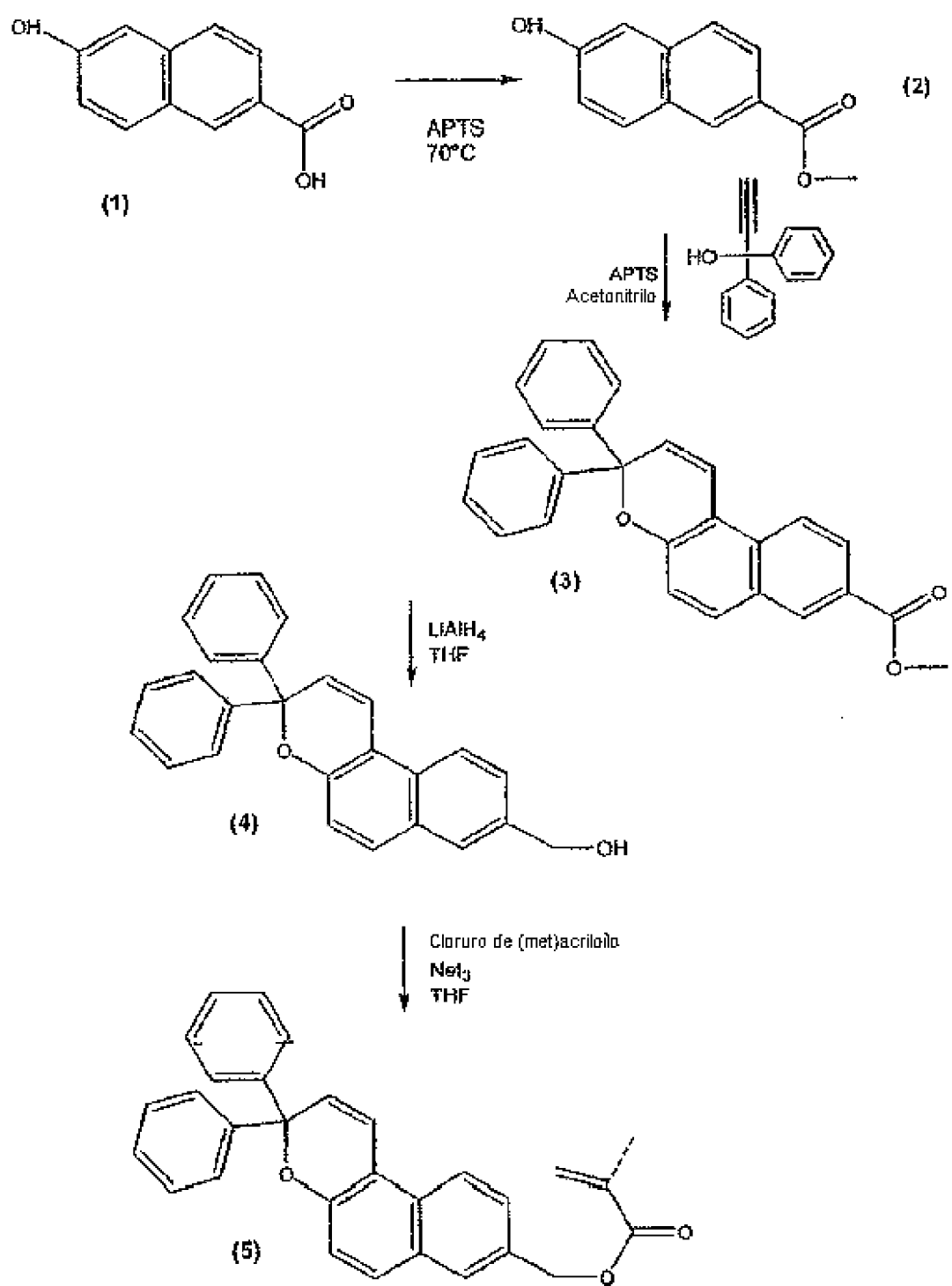
en la que los grupos X, Y y Z son los grupos R₁, R₂ y R₃ tales como los definidos anteriormente, o precursores eventualmente protegidos de estos grupos, siendo los diferentes grupos R₄ a R₉ y R₄' a R₈' tales como los definidos anteriormente.

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 342 951 T3

Se da a continuación el esquema de síntesis completo (esquema de síntesis nº 1) de los monómeros preferidos de la invención, en el que el grupo R₂ es un grupo polimerizable divalente de tipo (met)acrílico:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60



65 Como éste aparece en el esquema de síntesis anterior, que tiene por objeto una descripción detallada en los ejemplos 1 y 2 que siguen, el producto final (producto 5) se obtiene en etapas perfectamente industrializables por el hecho del buen rendimiento de cada una de estas etapas y de la pureza de los productos obtenidos.

ES 2 342 951 T3

El producto (3) puede aislarse de manera particularmente sencilla y eficaz por una simple filtración por el hecho de la elección del mezcla de reacción en el que se realiza la ciclación (cromonización) que permite sintetizarle a partir del compuesto (2) de la etapa anterior.

5 Esta etapa de ciclación en el curso de la cual se sintetiza el intermedio buscado para las etapas posteriores demuestra ser una etapa del procedimiento.

En efecto, es a partir de este producto (3) que se podrá fabricar buen número de monómeros de fórmula (I) descritos anteriormente.

10

En efecto, en el caso del esquema anterior, el compuesto (3) se somete a una etapa de reducción para conducir el producto (4) que sufre a continuación un injerto.

15

El experto comprenderá fácilmente a la vista de este esquema que se pueden considerar otras etapas de “desprotección”, por ejemplo la hidrólisis de la función éster para obtener un ácido carboxílico o incluso la reacción controlada del éster en aldehído.

20

Se pueden asimismo considerar otras etapas de injerto, por ejemplo la reacción del producto hidroxilado (4) con un diisocianato para obtener un fotocromo con función reactiva isocianato o incluso la funcionalización del producto (4) por reacción de transesterificación con un éter enólico en presencia de acetato de mercurio para conducir a una función vinílica.

25

Además, el experto comprenderá fácilmente que se puede obtener en un esquema análogo al representado anteriormente un grupo epoxi- por reacción del compuesto (4) con epíclorhidrina.

Así, para un esquema análogo al presentado anteriormente, se puede acceder al conjunto de monómeros de fórmula (I) que presentan un grupo polimerizable divalente y esto, a partir de un producto comercial tal como el producto (1) o de los productos derivados de este producto para los que por ejemplo el grupo R_1 o R_3 lleva un grupo CO_2H .

30

(Esquema pasa a página siguiente)

35

40

45

50

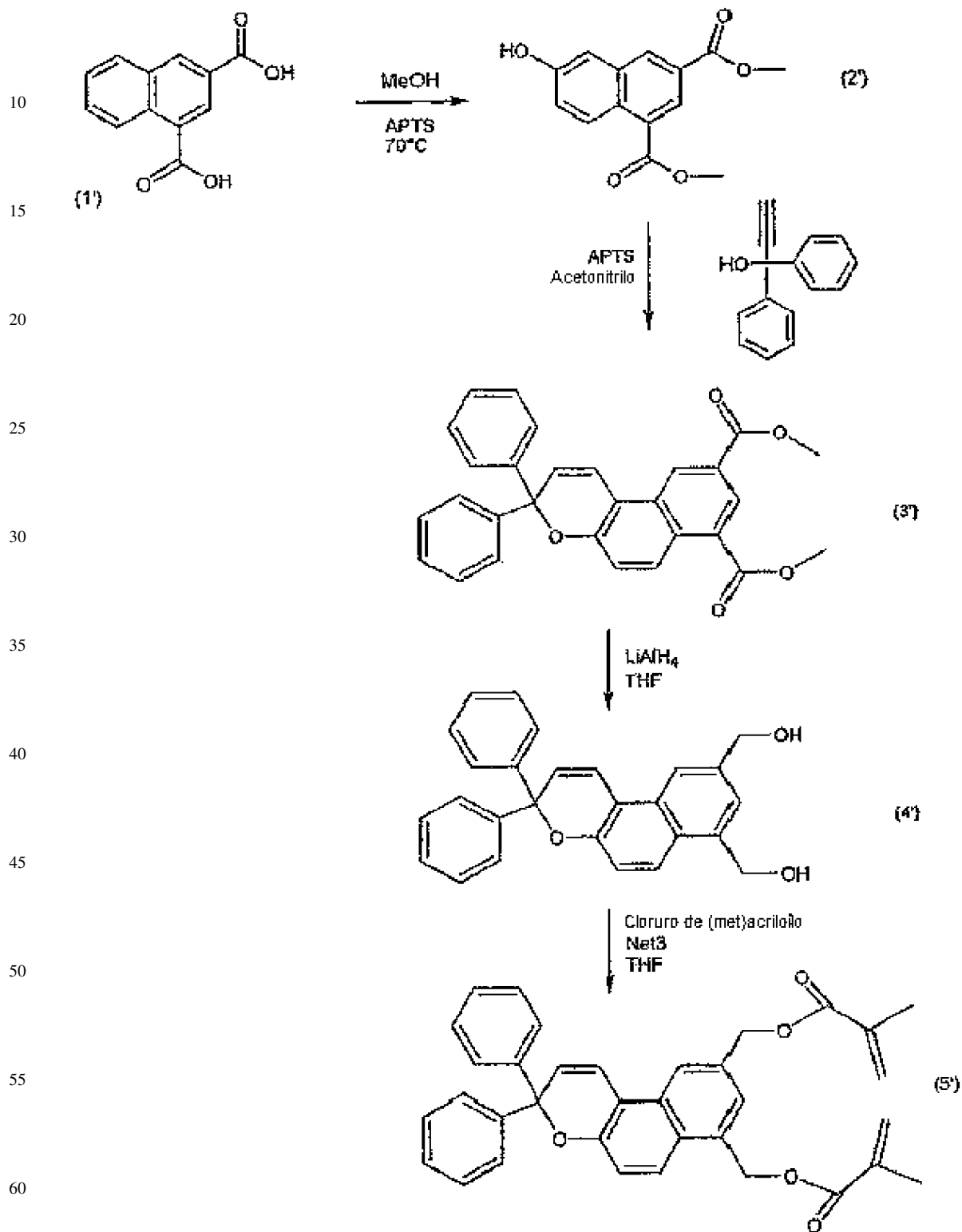
55

60

65

En lo que se refiere a los monómeros de la invención que comprenden dos grupos monovalentes, pueden obtenerse siguiendo el esquema de síntesis anterior (esquema de síntesis nº 2) o un esquema derivado de éste, fácilmente previsible por el experto en la materia.

5



Como en el caso anterior, pueden considerarse otros tipos de funciones, así el grupo hidroxilo del compuesto (4') puede transformarse en la amina o el éster (3') hidrolizado en ácido carboxílico.

ES 2 342 951 T3

Además del (o de los) monómero(s) fotocromico(s), el polímero según la invención puede estar formado por al menos otro monómero, no fotocromico, de fórmula (III)



en la que:

* R_{11} es H o CH_3

* p es 0-10

* Y se selecciona en el grupo constituido por: hidrógeno; OH; un grupo hidroxialquilo C1-C10; un grupo fluoroalquilo C1-C10; un grupo alcoxi C1-C10; un grupo aciloxi C1-C10; un grupo acilamino C1-C10; un grupo alquilsulfinilo C1-C10; un grupo alquilsulfonilo C1-C10; un resto $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_t-\text{H}$ en la que t está comprendido entre 1 y 100; un resto Ar o W-Ar, Ar representa un núcleo aromático, principalmente fenilo, en su caso sustituido por un grupo alquilo C1-C8, un átomo de cloro o un átomo de bromo y W que representa O, S o NR_{12} , siendo R_{12} H o un grupo alquilo C1-C10.

El monómero de fórmula (III) se selecciona preferentemente en el grupo constituido por un metacrilato de alquilo, preferentemente el metacrilato de metilo, un hidroxialquil metacrilato, un hidroxialquil acrilato, un fenoxialquil acrilato y un fenoxialquil metacrilato.

Más preferentemente, el monómero de fórmula (III) es el hidroxietil metacrilato o el 2-fenoxietil metacrilato.

Según un aspecto ventajoso de la invención, el polímero que forma toda o parte de la lentilla intraocular comprende:

* un monómero fotocromico consistente en el metacrilato de 3,3-difenil-3H-nafto [2,1]-pirano, el acrilato de 3,3-difenil-3H-nafto [2,1]-pirano o una mezcla de estos monómeros, y

* el hidroxietil metacrilato o el 2-fenoxietil metacrilato. Los polímeros conformes con la invención pueden obtenerse por copolimerización de un monómero fotocromico, en particular un monómero de fórmula (I) descrito anteriormente, con al menos un monómero no fotocromico, en particular un monómero de fórmula (III) descrito anteriormente.

La polimerización puede hacerse según cualquier método convencional, en particular los indicados anteriormente, por ejemplo polimerización en cadena (aniónica, catiónica, radical, apertura de ciclo, metátesis) o polimerización por etapas.

La polimerización puede realizarse en presencia de agente reticulador, tal como los diacrilatos y dimetacrilatos de bisfenol A etoxilato (1 EO/fenol), bisfenol A etoxilato (2 EO/fenol), bisfenol A propoxilato (2 PO/fenol), bisfenol A, 2,2'-dialilbisfenol A o bis(4-(2-metacrililoiletoksi)fenil)metano.

La polimerización puede realizarse asimismo en presencia de compuestos de iniciación de la polimerización que pueden añadirse a los monómeros, en particular, peróxidos, peroxidicarbonatos, radicales azo libres, principalmente el 2,2-azobisisobutironitrilo.

Habitualmente, un polímero constitutivo de una lentilla intraocular según la invención, conlleva una proporción de monómeros fotocromicos en dicho polímero comprendida entre 0,01% y 5%, preferentemente entre 0,02% y 2% (proporción másica).

La polimerización puede realizarse directamente en un molde de manera que el polímero se recupera en forma de boceto de lentilla intraocular.

Este boceto puede ponerse a continuación en forma de lentilla intraocular según los métodos convencionales para el experto en la materia, por ejemplo por fabricación o criofabricación en torno. Los polímeros utilizados en el marco de la invención, cuando son excitados por la luz, son preferentemente de color amarillo a anaranjado.

Cuando la luz disminuye, el polímero pierde su color. En estas condiciones, la lentilla intraocular de la invención, conlleva en su totalidad o en parte dicho polímero, permite proteger contra los rayos luminosos, principalmente los azules y los rayos UV, permitiendo una visión de buena calidad cuando disminuye la intensidad luminosa.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar la invención.

ES 2 342 951 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 *Síntesis del 8-hidroximetil-3,3-difenil-3H nafto [2,1]-pirano (compuesto (4))*

Este ejemplo se da en referencia al esquema de síntesis nº 1, descrito anteriormente.

10 Etapa 1

Esterificación del compuesto (1)

15 En un matraz de tres bocas (250 ml), provisto de un condensador, se disuelve el compuesto (1) (7 g) en 80 ml de metanol. La reacción de esterificación se cataliza con ayuda del ácido paratoluensulfónico (APTS, 0,48 g) introducido bajo nitrógeno. La reacción se lleva a una temperatura de 70°C y se deja en agitación al menos 12 horas.

20 Al final de este plazo, se evapora el metanol y se disuelve la fase orgánica residual en acetato de etilo en vista de las extracciones líquido/líquido (acetato de etilo/agua saturada en carbonato de potasio) a fin de purificar el éster (compuesto (2)) esperado.

La fase orgánica resultante de diferentes lavados se seca a continuación sobre MgSO₄ y después se filtra. La evaporación del acetato de etilo permite aislar de manera cuantitativa el éster buscado (6 a 7 g).

25

Etapa 2

Cromonización del compuesto (2)

30 En un matraz de tres bocas (100 ml), provisto de un condensador, se introducen 1,56 g de compuesto (2) con 50 ml de acetonitrilo.

35 El medio se vuelve transparente cuando se alcanza la temperatura de 50°C, momento en el que se añaden, bajo nitrógeno, 1,6 g (1 eq/(2)) de alcohol propargílico y 0,22 g de APTS (0,08 eq/(2)). El mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agita durante dos días a esta temperatura.

40 El compuesto (3) se aísla simplemente por filtración puesto que es insoluble en el mezcla de reacción. Se purifica por lavados en acetonitrilo a 40°C seguido de filtraciones. Se obtiene el producto con un rendimiento del 55% sin purificación adicional.

Etapa 3

Reducción del éster (3) para obtener (4): 8-hidroximetil-3,3-difenil-3H nafto [2,1]-pirano

45 En un matraz de tres bocas (100 ml), provisto de un barboteador, se introducen 0,2 g de LiAlH₄ (1,41 eq/(3)) diluido en 15 ml de TFH anhidro. Se añade a continuación, bajo nitrógeno y gota a gota 1,5 g de (3) disuelto en 30 ml de TFH anhidro. En el momento de la adición no se observa ningún desprendimiento gaseoso 20 violento. El total se agita al menos 12 horas a temperatura ambiente.

50

Antes de aislar el producto (4), debe neutralizarse el exceso de LiAlH₄. Para hacerlo, se añaden lentamente 1,25 ml de agua más 1,25 ml de una solución de ácido sulfúrico (H₂SO₄) al 10%. La adición de éter al medio hace aparecer dos fases. La fase orgánica extraída se lava (agua saturada en NaCl) y después se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente.

55

El producto blanco obtenido con rendimiento cuantitativo, corresponde al compuesto (4) esperado.

Ejemplo 2

60

Funcionalización con el cloruro de acrilóilo: compuesto (5)

65 En un matraz de tres bocas (100 ml), provisto de un condensador, se introduce 1 g de compuesto (4) y 0,5 ml de Et₃N (1,3 eq/(4)) disuelto en 30 ml de THF anhidro. La adición del cloruro se hace gota a gota, bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, sin observar elevación de temperatura importante. La reacción se deja a temperatura ambiente y en agitación durante al menos 12 horas.

ES 2 342 951 T3

Al término de este periodo, se evapora el disolvente. El residuo se diluye en diclorometano y después se extrae mediante lavados sucesivos con agua saturada en carbonato de potasio. La fase orgánica extraída se seca con MgSO_4 , se seca sobre sílice y se evapora el disolvente.

5 Se aísla el acrilato de 3,3-difenil-3H nafto [2,1]-pirano con un rendimiento másico del 60%.

Ejemplo 3

10 *Funcionalización con el cloruro de metacrilato*

La síntesis es idéntica a la del ejemplo 2, salvo que se sustituye el cloruro de acrilato por el cloruro de metacrilato.

Se obtiene así el metacrilato de 3,3-difenil-3H nafto [2,1]-pirano.

15

Ejemplo 4

20 *Elaboración de un polímero fotocromico que sirve de materia prima a lentillas intraoculares a partir del monómero del ejemplo 3*

En un tubo de vidrio, se introducen 72,439 g de hidroxietilmetacrilato destilado seguido de 10,08 g de metacrilato de metilo destilado, así como 0,210 g de etilenglicoldimetacrilato. El cebador seleccionado es el 2,2-azobisisobutironitrilo que se disuelve en la mezcla de monómero (0,167 g). Se añaden a la mezcla de reacción 0,041 g de metacrilato de 3,3-difenil-3H nafto [2,1]-pirano (producto del ejemplo 3). Este último se coloca bajo atmósfera inerte y se somete al siguiente ciclo de temperatura: 24 h a 48°C, 9 h a 80°C y 3 h de ebullición posterior a 90°C.

25

Ejemplo 5

30 *Elaboración de un polímero fotocromico que sirve de materia prima a lentillas intraoculares a partir del monómero del ejemplo 2*

En un tubo de vidrio, se introducen 72,439 g de hidroxietilmetacrilato destilado seguido de 10,06 g de metacrilato de metilo destilado, así como 0,210 g de etilenglicoldimetacrilato. El cebador seleccionado es el 2,2-azobisisobutironitrilo que se disuelve en la mezcla de monómero (0,167 g) con 0,04 g de acrilato de 3,3-difenil-3H nafto [2,1]-pirano (producto del ejemplo 2).

35

Este último se coloca bajo atmósfera inerte y se somete al siguiente ciclo de temperatura: 24 h a 48°C, 9 h a 80°C y 3 h de ebullición posterior a 90°C.

40

EL polímero obtenido presenta, después de la hidratación un contenido en agua del 28%. Incoloro, desarrolla reversiblemente un color amarillo cuando se le somete a la luz del sol.

El polímero se somete a pruebas de absorbancia en forma cerrada y en forma abierta. Los resultados obtenidos se representan en la figura 1.

45

Ejemplo 6

50 *Elaboración de un polímero fotocromico que sirve de materia prima a lentillas intraoculares a partir del monómero del ejemplo 3*

En un tubo de vidrio, se introducen 82 g de metacrilato de metilo y 0,21 g de etilenglicoldimetacrilato. El cebador seleccionado es el 2,2-azobisisobutironitrilo disuelto en la mezcla de monómero (0,167 g) con 0,04 g de metacrilato de 3,3-difenil-3H nafto [2,1]-pirano (producto del ejemplo 3).

55

Ejemplo 7

60 *Elaboración de un polímero fotocromico que sirve de materia prima a lentillas intraoculares a partir del monómero del ejemplo 2*

En un matraz de tres bocas (2 l), se introducen 550,0 g de 2-fenoxietil metacrilato, 0,286 g de acrilato de 3,3-difenil-3H nafto [2,1]-pirano (producto del ejemplo 2) y $716,15 \pm 10,0$ mg de 2,2-azobisisobutironitrilo. Una vez disueltas las partículas sólidas en el monómero líquido la mezcla se agita a 800 rev/min bajo nitrógeno durante 45 minutos a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla se lleva entonces a $45 \pm 2^\circ\text{C}$ y se disminuye progresivamente la velocidad de agitación hasta 150 rev/min a medida que aumenta la viscosidad de la mezcla. Cuando se observa

65

ES 2 342 951 T3

la desaparición del remolino, se interrumpe la polimerización por enfriamiento rápido del mezcla de reacción con nitrógeno líquido. Cuando la mezcla ha vuelto a temperatura ambiente se añaden 27,8 g de bisfenol etoxilato (2 EO/fenol) dimetacrilato. El mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se desgasifica a continuación al vacío durante 5 h antes de filtrarse.

5

Se lleva la mezcla a continuación a una temperatura de 118°C durante 13 horas y después de 135° durante 3 horas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

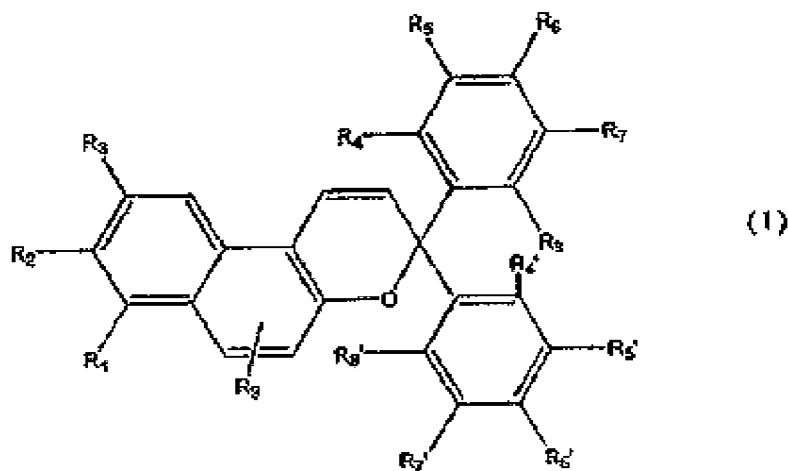
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una lentilla intraocular **caracterizado** porque lleva al menos un polímero fotocromático farmacéuticamente aceptable que permite a dicha lentilla intraocular, en su totalidad o en parte, cambiar de color de manera reversible cuando se expone a la luz, estando formado dicho polímero fotocromático por al menos un monómero fotocromático que es un compuesto del tipo 3,3-diaril-3H-nafto[2,1-b]pirano sustituido polimerizable de fórmula (I):



en la que

- R_1 , R_2 y R_3 son tales que:

- ya sea, uno o dos de entre ellos comprende un grupo divalente (co)polimerizable con un monómero, seleccionado de entre el grupo constituido por:
 - un grupo que comprende una función vinílica seleccionada de entre $-(C_nH_{2n})-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ y $-(C_nH_{2n})-O-CH=CH_2$
 - un grupo epóxido
 - un grupo (met)acriloxi seleccionado entre $(C_nH_{2n})-OC(=O)-CH=CH_2$ y $-(C_nH_{2n})-OC(=O)C(CH_3)=CH_2$,
 - un grupo amino primario
 - un anhídrido

y el o los demás grupos R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan entre H, $(C_nH_{2n})-CH_3$, $(C_nH_{2n})-OH$, no estando comprendidos n y n' entre 0 y 15,

- ya sea al menos dos de entre ellos que comprenden al menos un grupo monovalente (co)polimerizable con un monómero, seleccionándose el tercer grupo, en su caso, entre el grupo constituido por hidrógeno, halógenos y alquilos C1 a C15,

- R_4 a R_8 y R_4' a R_8' son idénticos o diferentes y que representan independientemente un hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo, un alquilo C1 a C15, un hidroxialquilo C1 a C15, un alcoxi C1 a C15.

- R_9 representa un hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C1 a C15, un hidroxiloalquilo C1 a C15.

2. Lentilla intraocular según la reivindicación 1, **caracterizada** porque lleva una parte óptica y una parte háptica constituida por uno o varios elementos, llevando la parte óptica al menos dicho polímero fotocromático farmacéuticamente aceptable.

3. Lentilla intraocular según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada** porque, en la fórmula (I), R_4 a R_8 y R_4' a R_8' son idénticos o diferentes y representan independientemente un hidrógeno, un metilo, un metoxi o flúor y R_9 es hidrógeno.

ES 2 342 951 T3

4. Lentilla intraocular según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque, en la fórmula (I), dos de los grupos R_1 , R_2 y R_3 comprenden un hidroxilo, un grupo transportador de un ácido carboxílico, un hidroxialquilo C1 a C15, un isocianato-, un epóxido, un amino-, un anhídrido, o un grupo silano reactivo, pudiendo ser estos dos grupos idénticos o diferentes y el tercer grupo se selecciona entre un hidrógeno o un alquilo C1 a C15, un halógeno.

5. Lentilla intraocular según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque, en la fórmula (I), los tres grupos R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente en el grupo constituido por hidroxilos, hidroxialquilos, isocianato-, un anhídrido, epóxidos, amino-, grupos transportadores de un ácido carboxílico y grupos transportadores de un silano reactivo.

6. Lentilla intraocular según una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, **caracterizada** porque al menos dos de los grupos R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan entre los grupos $-(C_nH_{2n})-OH$, $-(C_nH_{2n})-NH_2$, $-(C_nH_{2n})-[CH-CH_2O]ciclo$, $-(C_nH_{2n})-COOH$, $-(C_nH_{2n})-Si(C_mH_{2m})_2-H$ y $-(C_nH_{2n})-Si-CH=CH_2$, $-(C_nH_{2n})-Si-(OC_mH_{2m})_3$, $-(C_nH_{2n})-O-C(=O)NH-R_{10}-N=C=O$, con:

$R_{10} = -(C_nH_{2n})$, $-(C_nH_{2n-2})$, $-(C_nH_{2n-2})-CH_2-(C_nH_{2n-2})$, arilo o arilo- CH_2 -arilo, estando comprendido n entre 0 y 15,

estando comprendido m entre 1 y 15 y

comprendiendo los grupos arilo de 5 a 20 átomos de carbono;

siendo el grupo restante, en su caso, H o un alquilo C1 a C15.

7. Lentilla intraocular según la reivindicación 6, **caracterizada** porque los grupos R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre los grupos $-(C_nH_{2n})-OH$, $-(C_nH_{2n})-NH_2$, $-(C_nH_{2n})-[CH-CH_2O]ciclo$, $-(C_nH_{2n})-COOH$, $-(C_nH_{2n})-Si(C_mH_{2m})_2-H$ y $-(C_nH_{2n})-Si-CH=CH_2$, $-(C_nH_{2n})-Si-(OC_mH_{2m})_3$, $-(C_nH_{2n})-O-C(=O)NH-R_{10}-N=C=O$, con:

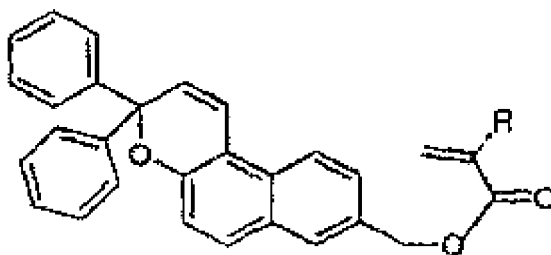
$R_{10} = -(C_nH_{2n})$, $-(C_nH_{2n-2})$, $-(C_nH_{2n-2})-CH_2-(C_nH_{2n-2})$, arilo o arilo- CH_2 -arilo,

estando comprendido n entre 0 y 15,

estando comprendido m entre 1 y 15 y

comprendiendo los grupos arilo de 5 a 20 átomos de carbono.

8. Lentilla intraocular según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada** porque dicho monómero fotocromático responde a la fórmula:



en la que R representa H o CH_3 .

9. Lentilla intraocular según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque dicho polímero está formado, además, por al menos un monómero no fotocromático de fórmula (III)



en la que:

* R_{11} es H o CH_3

* p es 0-10

ES 2 342 951 T3

* Y se selecciona en el grupo constituido por: hidrógeno; OH; un grupo hidroxialquilo C1-C10; un grupo fluoroalquilo C1-C10; un grupo alcoxi C1-C10; un grupo aciloxi C1-C10; un grupo acilamino C1-C10; un grupo alquilsulfinilo C1-C10; un grupo alquilsulfonilo C1-C10; un resto $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_t-\text{H}$ en la que t está comprendido entre 1 y 100; un resto Ar o W-Ar, Ar representa un núcleo aromático, principalmente fenilo, en su caso sustituido por un grupo alquilo C1-C8, un átomo de cloro o un átomo de bromo y W que representa O, S o NR_{12} , siendo R_{12} H o un grupo alquilo C1-C10.

10. Lentilla intraocular según la reivindicación 9, **caracterizada** porque el monómero de fórmula (III) se selecciona en el grupo constituido por:

un metacrilato de alquilo, preferentemente el metacrilato de metilo, un hidroxialquil metacrilato, un hidroxialquil acrilato, un fenoxialquil acrilato y un fenoxialquil metacrilato.

11. Lentilla intraocular según la reivindicación 10, **caracterizada** porque el monómero de fórmula (III) es el hidroxietil metacrilato o el 2-fenoxietil metacrilato.

12. Lentilla intraocular según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque dicho polímero comprende:

* un monómero fotocromático consistente en el metacrilato de 3,3-difenil-3H-nafto [2,1]-pirano, el acrilato de 3,3-difenil-3H-nafto [2,1]-pirano o una mezcla de estos monómeros, y

* el hidroxietil metacrilato o el 2-fenoxietil metacrilato.

13. Lentilla intraocular según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque la proporción de monómero fotocromático en el polímero está comprendida entre 0,01% y 5%, preferentemente entre 0,02% y 2% (proporción másica).

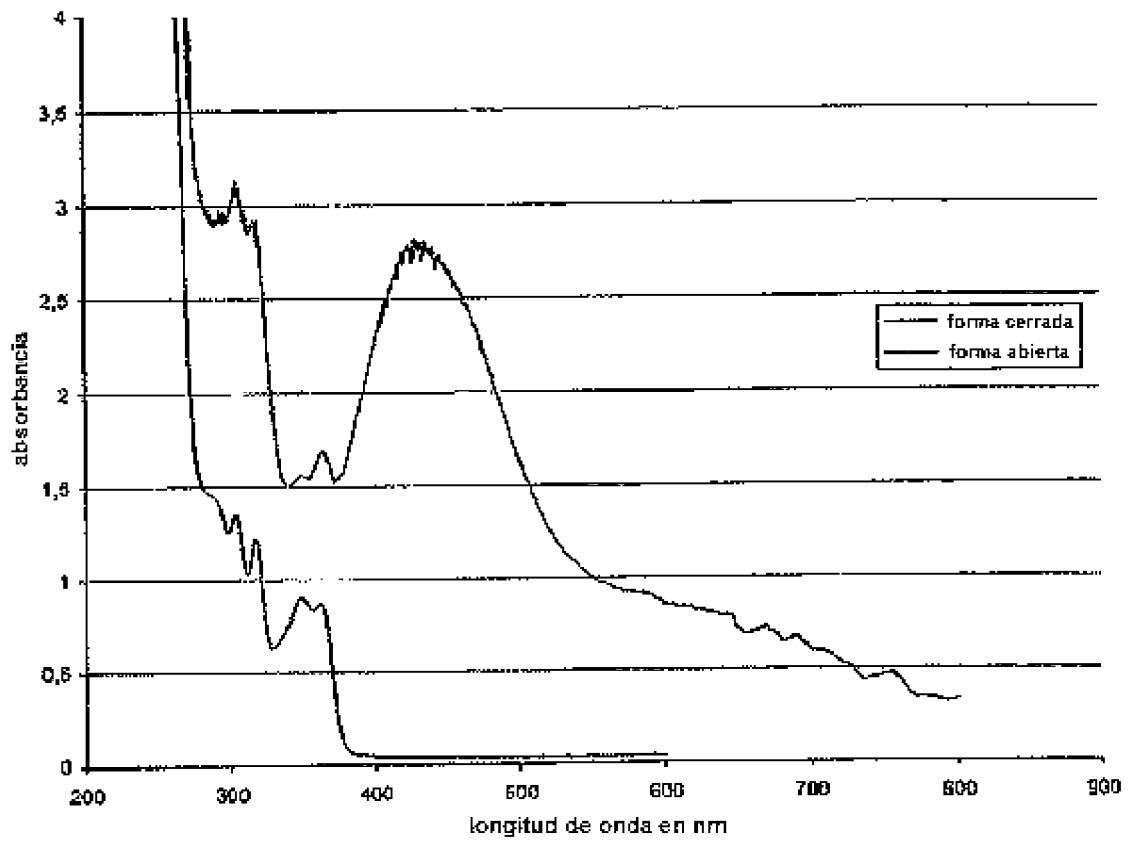


FIGURA 1