(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 345 595**

(21) Número de solicitud: 200900828

(51) Int. Cl.:
C08F 220/06 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
C08F 226/02 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN B1

(22) Fecha de presentación: **26.03.2009**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2010**

Fecha de la concesión: **11.07.2011**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **21.07.2011**

(45) Fecha de publicación del folleto de la patente: **21.07.2011**

(73) Titular/es: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES

(72) Inventor/es: **Parra Ruiz, Francisco Jesús;**
Vázquez Lasa, Blanca y
San Román del Barrio, Julio

(74) Agente: **Pons Ariño, Ángel**

(54) Título: **Sistemas acrílicos hidrófilos de elevado índice de refracción para preparación de lentes intraoculares.**

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

ES 2 345 595 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Sistemas acrílicos hidrófilos de elevado índice de refracción para preparación de lentes intraoculares.

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

Estado de la técnica

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

Actualmente el empleo de lentes blandas que puedan doblarse e implantarse a través de incisiones de 3.5 mm se puede decir que se encuentra generalizado debido a las ventajas que supone. Se han fabricado lentes de este tipo a partir de diferentes materiales entre los que cabe resaltar por su mayor repercusión, las lentes de silicona y las lentes acrílicas, y de estos dos tipos, las lentes acrílicas presentan algunas ventajas, ya que pueden doblarse de una forma más controlable que las de silicona, y debido al alto índice de refracción de los materiales acrílicos, las lentes pueden llegar a fabricarse con espesores más delgados. Así, en el mercado se pueden encontrar dos tipos de lentes acrílicas blandas. Aquellas que están formadas por materiales flexibles pero que presentan grados de hidratación inferiores al 1%, o bien aquellas que están formadas de hidrogeles de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA) con grados de hidratación alrededor del 20% en agua. Dentro del primer tipo, se han fabricado lentes en base a copolímeros de acrilato de 2-fenetilo - metacrilato de 2-fenetilo (PEA/PEMA) comercializadas con el nombre de Alcon Acrylsof®, o en base a copolímeros de acrilato de etilo - metacrilato de etilo - metacrilato de 2,2,2-trifluoretilo (EA/EMA/TFEMA) comercializadas con el nombre de Allergan Clariflex®, con índices de refracción de 1.55 y 1.47, respectivamente. Dentro del segundo tipo se encuentran las lentes de PHEMA que presentan un grado de hidratación alrededor del 38% y un índice de refracción de 1.41 (Alcon HydroSof®). Estas lentes se han modificado mediante introducción de otros monómeros acrílicos hidrófobos para aumentar el índice de refracción, y en algunos casos la flexibilidad. Así se han fabricado lentes de copolímeros de HEMA con metacrilato de metilo (HEMA/MMA) con un índice de refracción de 1.47 y grado de hidratación del 20% comercializadas con el nombre ORC MemoryLens®, y de copolímeros de HEMA con metacrilato de 6-hidroxihexilo (HEMA/HEXMA) con un índice de refracción de 1.47 y una hidratación del 18% (Storz Hydroview®).

Diversos materiales para preparación de lentes intraoculares que intentan llegar a un compromiso entre el grado de hidratación y el índice de refracción se han desarrollado en los últimos años bien mediante la introducción de monómeros hidrófobos o bien mediante la introducción de monómeros hidrófilos, y algunos de estos materiales se encuentran patentados. Comonómeros hidrófobos de alto índice de refracción que se han utilizado en la preparación de lentes intraoculares son metacrilatos con grupos aromáticos (Patente estadounidense US5693095) que dan lugar a copolímeros con un índíce de refracción de 1.53 en estado hidratado o metacrilatos con grupos etenilaromáticos (Patente estadounidense US 2007010883) que dan lugar a copolímeros con un índice de refracción de 1.52 a 1.55 una vez hidratado. También se han empleado comonómeros hidrófobos aromáticos derivados de anilina, bencilamina, fenol, fenilmetanol, feniletanol, naftol, bencilmercaptano y feniletilmercaptano (Patente estadounidense US2002037984) que dan lugar a copolímeros con un índice de refracción de 1.46 a 1.52 en estado seco, así como comonómeros hidrófobos derivados del fenol y del tiofenol (WO2007062864) y los derivados del fenoxietanol y del tiofenoxietanol (WO2007094664). Comonómeros hidrófilos de alto índice de refracción que se han utilizado en la preparación de lentes intraoculares blandas son los derivados del feniletanol funcionalizado en la posición para del anillo aromático (WO2006130402), los derivados de *N*-bencil-*N*-metilacrilamida (Patente estadounidense US 5717049) que dan lugar a copolímeros que tienen un índice de refracción de 1.42 a 1.49 en estado hidratado. En la patente estadounidense US5480950 se describe la utilización de comonómeros hidrófilos de *N*-vinilpirrolidona y 2, 3, o 4-vinilpiridina junto con ésteres diacrílicos, que dan lugar a copolímeros que tienen un índice de refracción de 1.42 a 1.49 en estado hidratado, y en la patente estadounidense US5439950 se describe la utilización de comonómeros vinílicos hidrófilos de heterociclos tales como 4,6-divinilpirimidina, 2,5-divinilpirazina, 1.4 y 1.5-divinilimidazol que dan copolímeros que tienen un índice de refracción de 1.40 a 1.60 en estado hidratado.

Por otra parte, la endoftalmitis post-quirúrgica sigue siendo una de las complicaciones más importantes de la cirugía de cataratas. La adhesión bacteriana que sigue a la implantación de la lente intraocular es una de sus principales causas. A la adhesión le sigue la proliferación bacteriana hasta ir formándose varias capas de microcolonias que constituyen la estructura básica del posterior *biofilm*. Una vez formado, el biofilm puede sobrevivir el ataque de antibióticos en concentraciones de cien o mil veces superiores a las que pueden soportar las bacterias aisladas de la misma especie de forma que, llegado a este estadio, la única forma de atacar la infección es extraer la lente infraocular infectada. Por tanto, prevenir la adhesión bacteriana se ha considerado como el primer paso que hay que dar para atacar las infecciones post-quirúrgicas. De las composiciones poliméricas descritas anteriormente para su uso como LIOs, ninguna de ellas presenta actividad bactericida. Con la finalidad de obtener composiciones con esta actividad se han llevado a cabo algunas modificaciones superficiales en LIOs comerciales para dotar a la superficie de la lente de propiedades bactericidas. Así se han modificado superficialmente LIOs de PMMA con heparina, comercializadas por Pharmacia Production B.V. que han demostrado eficacia en la disminución de la adhesión bacteriana post-implantación (cfr. *A. M.*

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

Descripción de la invención

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

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

Estos sistemas o composiciones poliméricas presentan las siguientes características:

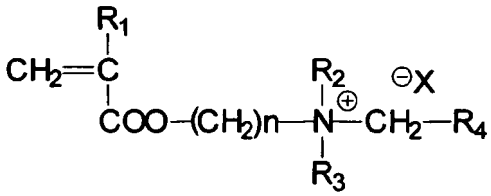
1.- Su elevado índice de refracción hace que pueda disminuir el espesor o diámetro de las lentes intraoculares con relación a las lentes infraoculares acrílicas flexibles conocidas en el estado de la técnica, permitiendo, de esta manera, disminuir la incisión necesaria para la implantación de la misma.

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

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

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

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



(I)

donde:

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

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

R_1 es un hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 y R_3 son iguales o diferentes entre sí, y representan un radical alquilo (C_1-C_3).

R_4 es un radical arilo, sustituido o no sustituido, o un radical acetilo, sustituido o no sustituido.

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

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

El término “acilo” se refiere, en la presente invención, a un derivado de ácido carboxílico por eliminación de un grupo hidroxilo. Los derivados de ácido carboxílico tienen como fórmula general R^5-CO-, donde R^5 es un grupo arilo con las acepciones anteriores, como por ejemplo, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, antracenilo o pirenilo. Preferiblemente R^5 es un grupo fenilo o naftilo.

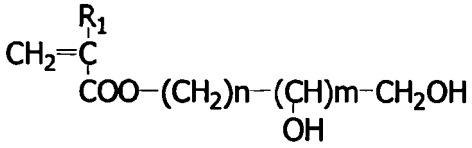
Por “halógeno” se entiende en la presente invención a un átomo de bromo, cloro, yodo o flúor. Preferiblemente el halógeno es bromo.

Por “sulfonato” se entiende en la presente invención a un ión que contiene el grupo funcional -SO_3^-. Su fórmula general es $R^6SO_3^-$, donde R^6 se refiere a grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo, sustituidos o no sustituidos. Ejemplos, no limitantes, de sulfonato son el ión mesilato (metanosulfonato) (MsO), el ión triflato (trifluorometanosulfonato) (TfO), el ión tosilato (p-toluenosulfonato) (TsO) o el ión nonafluorobutanosulfonato (ONf).

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

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

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



(II)

donde:

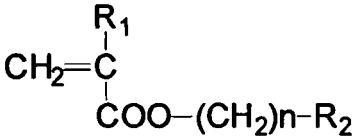
n es un valor de 0 a 4, preferiblemente n es 2

m es un valor de 0 a 1, preferiblemente m es 0; y

R_1 es un hidrógeno o un grupo metilo.

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

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



(III)

donde:

n es 1 ó 2,

R_1 es un hidrógeno o un grupo metilo; y

R_2 se selecciona de la lista que comprende un hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6), arilo o un alcoxilo.

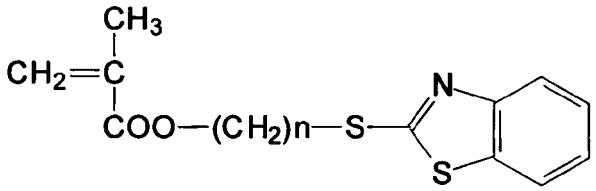
El término "alcoxilo" se refiere, en la presente invención, a un grupo de fórmula general R^7-O-, donde R^7 es un grupo alquilo con las acepciones anteriores y preferiblemente se refiere a grupos alquilo (C_1-C_6), lineal o ramificado, o un grupo arilo con las acepciones anteriores. Como ejemplo de grupo alcoxilo, pero sin limitarse, son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, fenoxi o naftiloxi.

En una realización preferida, R_2 de la fórmula general (III) es un alquilo, seleccionado de la lista que comprende metilo, etilo, propilo o butilo.

En otra realización preferida, R_2 de la fórmula general (III) es un fenilo o naftilo.

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

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



(IV)

donde:

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

En otra realización preferida de la composición de la invención, además comprende un agente de absorción de UV, que puede ser polimerizable o no, preferiblemente de la familia de benzofenonas sustituidas y benzotriazoles. Estos agentes de absorción UV son compuestos que absorben luz de una longitud de onda inferior a 400 nm. Este compuesto se incorpora a la mezcla de monómeros y queda atrapado en la matriz polimérica una vez que se ha producido la polimerización. Es preferible utilizar un compuesto que aparte de absorber la luz UV sea además polimerizable, de esta manera se evitará el riesgo de lixiviación del agente UV en el medio biológico a largo plazo.

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

i) consiste en mezclar los monómeros de fórmula general (I) con los monómeros de fórmula general (II) y opcionalmente, monómeros de fórmula general (III) y/o (IV) y/o agentes de absorción UV, con un iniciador de polimerización radical,

ii) la mezcla de reacción del paso (i) se desoxigena,

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

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

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

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

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

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

De esta forma, por adición de la mezcla de reacción del paso (ii) sobre moldes cilíndricos con posterior desmoldeo en el paso iv) del procedimiento de la invención, se pueden obtener pequeños cilindros o varillas. A partir de las varillas se pueden procesar numerosos discos que tienen cada uno un grosor de aproximadamente 4 mm. Aunque se pueden obtener discos de espesores comprendidos entre 0.5 y 4 mm dependiendo del volumen de reacción utilizado. Estos discos son adecuados para la fabricación de lentes intraoculares flexibles, para su implantación en el tratamiento de cataratas con cirugía mínimamente invasiva.

Por tanto, un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición de la invención como sistemas acrílicos hidrófilos de elevado índice de refracción y propiedades bactericidas, para la fabricación de lentes flexibles intraoculares.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

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

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

Ejemplos de realización

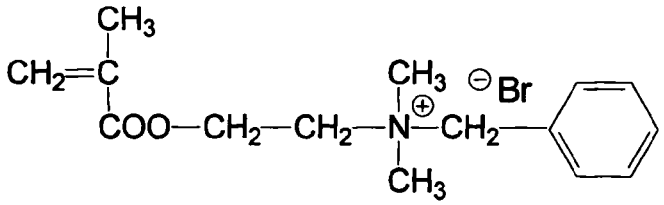
Ejemplo 1

Síntesis de monómeros

Síntesis de monómeros pertenecientes a la fórmula general (I)

Los monómeros de fórmula general (I) se preparan mediante un proceso de alquilación del monómero metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino)etilo (DMAEMA) o el monómero metacrilato de 2-(N,N-dietilamino)etilo (DEAEMA) con el haluro del radical R_2 correspondiente, en condiciones suaves. La preparación del monómero cuando R_1 es un radical metilo y R_2 es un radical arilo se describe en la publicación de Lu y col. (cfr. G. Lu, D, Wu, R. Fu., *Reactive & Functional Polymers* 67, 355-366, 2007). La preparación del monómero cuando R_1 es un radical metilo y R_2 es un radical naftilo o antracenilo se describe en la solicitud de patente europea EP0500321A1. La preparación del monómero cuando R_1 es un radical metilo y R_2 es un radical cetoarilo se prepara según se describe en la publicación de Sarker y col. (cfr. A. M. Sarker, *et al*., *Macromolecules* 32, 5203-5209, 1999). Este proceso es extensible al resto de monómeros recogidos en la Fórmula (I).

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



Se sintetizó como sigue:

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

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

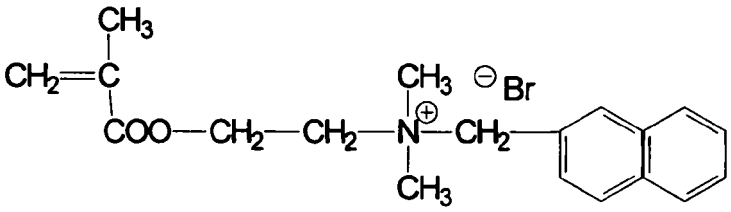
iii) se aisló por filtración obteniéndose un polvo blanco que se lavó con éter dietílico, se secó a vacío hasta pesada constate y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón (^{1}H-RMN) y carbono (^{13}C-RMN). Rendimiento cuantitativo.

^{1}H-RMN (300 MHz, D_2O, 45ºC) δ (ppm): 7.84 (s, 5H, Ar), 6.42 (s, 1H, $COCH_3$=CHaH), 6.04 (s, 1H, $OCOCH_3$=CHbH), 4.96 (t, 2H, J = 4.4 Hz, N^+CH_2), 4.87 (s, 2H, $ArCH_2$), 4.05 (t, 2H, J = 4.4 Hz, CO_2CH_2), 3.4 (s, 6H, NMe_2). 2.20 (s, 3H, $OCOCH_3$).

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

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

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



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

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

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

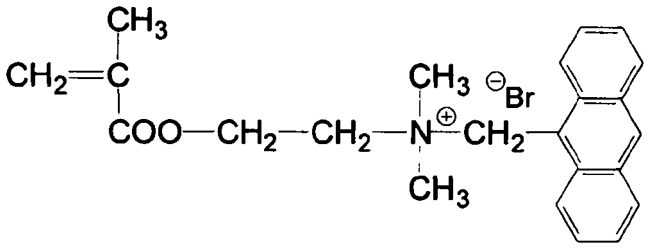
iii) se aisló un polvo blanco por filtración que se lavó con hexano, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento cuantitativo.

^{1}H-RMN (300 MHz, D_2O, 45ºC) δ (ppm): 8.1-8.25 (m, 4H, Ar), 7.83 (t, 2H, J = 3.7 Hz, Ar), 7.72 (d, 1H, J = 8.4 Hz, Ar), 6.35 (s, 1H, $COCH_3$=CHaH), 5.98 (s, 1 H, $OCOCH_3$=CHbH), 4.84 (s, 2H, N^+CH_2), 4.80 (s, 2H, $ArCH_2$), 3.94 (t, 2H, J = 4.4 Hz, CO_2CH_2), 3.32 (s, 6H, NMe_2), 2.13 (s, 3H, $OCOCH_3$).

^{13}C-RMN (75 MHz, D_2O, 45ºC) δ (ppm): 168.9, 135.7, 134.2, 134.1, 133.2, 129.5, 129.0, 128.7, 128.3, 127.8, 124.8, 69.9, 63.2, 58.9, 51.1, 17.9.

Índice de refracción teórico, n_D^{20} = 1.577.

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



comprende las siguientes etapas:

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

ii) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una disolución de una cantidad estequiométrica de 2-bromometilantraceno a la disolución de (i) durante 5 min y se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente en agitación, y

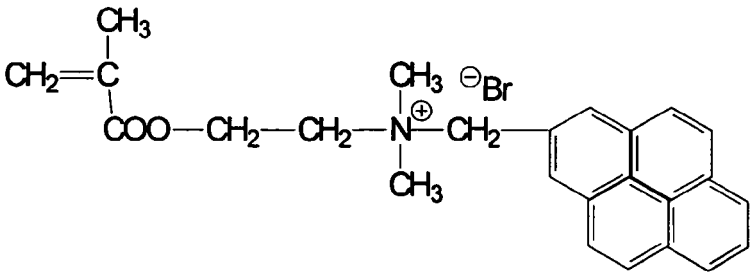
iii) se aisló un polvo amarillento por filtración que se lavó con éter dietílico, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento, 86%.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.82 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ar), 8.43 (s, 1H, Ar), 7.89 (d, 2H, J = 8.3 Hz, Ar), 7.62 (t, 2H, J = 7.2 Hz, Ar), 7.4 (dd, 2H, J = 6.7, 8.3 Hz, Ar), 6.24 (s, 2H, $ArCH_2$), 6.05 (s, 1H, $COCH_3$=CHaH), 5.52 (t, J =1.27 Hz, 1H, $OCOCH_3$=CHbH), 4.67 (s, 4H, J = 2.3, N^+CH_2, CO_2CH_2), 3.22 (s, 6H, NMe_2), 1.81 (s, 3H, $OCOCH_3$).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.2, 134.9, 133.1, 132.2, 131.0, 129.2, 128.3, 127.3, 125.3, 124.7, 117.5, 63.8, 61.1, 58.3, 50.8, 18.2.

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

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



comprende las siguientes etapas:

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

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

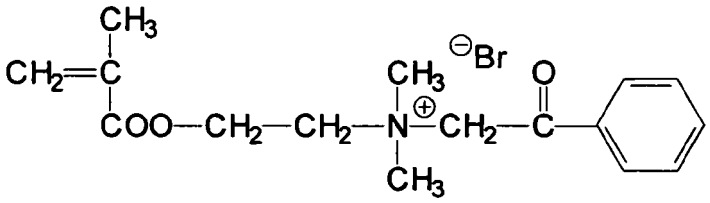
iii) se aisló un polvo amarillento por filtración que se lavó con éter dietílico, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento, 89%.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.82 (d, 1H, J = 9.4 Hz, Ar), 8.30 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar), 7.97-8.11 (m, 2H, Ar), 7.83-7.93 (m, 3H, Ar), 7.71 (d, 1H, J = 8.7 Hz, Ar), 7.60 (m, 1H, Ar), 6.05 (s, 2H, $ArCH_2$), 6.03 (s, 1H, $COCH_3$=CHaH), 5.50 (s, 1H, $OCOCH_3$=CHbH), 4.65 (s, 2H, N^+CH_2), 4.42 (s, 2H, CO_2CH_2), 3.39 (s, 6H, NMe_2), 1.80 (s, 3H, $OCOCH_3$).

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

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

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



comprende las siguientes etapas:

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

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

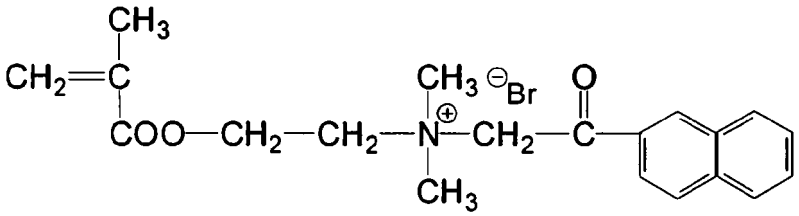
iii) se aisló un polvo blanco por filtración que se lavó con hexano, se secó a vacío hasta pesada constante y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento cuantitativo.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.01 (dd, 2H, J = 7.16, 1.32 Hz, Ar), 7.56 (dt, 2H, J = 7.35, 1.18 Hz, Ar), 7.41 (dt, 1H, J = 8.1, 1.36 Hz, Ar), 5.87 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 5.83 (s, 1H, $COCH_3$=CHaH), 5.35 (s, 1H, $OCOCH_3$=CHbH), 4.60 (t, 2H, J = 2.3, N^+CH_2), 4.41 (t, 2H, J = 2.3 Hz, CO_2CH_2), 3.72 (s, 6H, NMe_2), 1.71 (s, 3H, $OCOCH_3$).

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

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

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



comprende las siguientes etapas:

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

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

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

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.84 (s, 1H, Ar), 7.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz, Ar), 7.85 (dd, 1H, J = 1.37, 8.6 Hz, Ar), 7.71 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar), 7.50 (dt, 1H, J = 1.1, 7.0 Hz, Ar), 7.39 (dt, 1H, J = 1.1, 7.0 Hz, Ar), 6.0 (s, 2H, 2H, $ArCH_2CO$), 5.79 (s, 1H, $COCH_3$=CHaH), 5.25 (s, 1H, $OCOCH_3$=CHbH), 4.60 (t, 2H, J = 2.3, N^+CH_2), 4.39 (t, 2H, J = 2.3 Hz, CO_2CH_2), 3.73 (s, 6H, NMe_2), 1.65 (s, 3H, $OCOCH_3$).

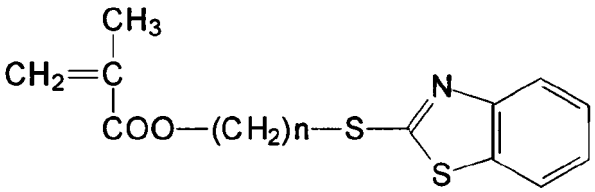
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 190.9, 166.1, 135.8, 134.6, 132.1, 131.5, 131.1, 130.0, 129.3, 128.6, 127.5, 127.0, 122.7, 66.8, 62.6, 58.1, 53.1, 17.9.

Índice de refracción teórico, n_D^{20} = 1.577.

Síntesis de monómeros pertenecientes a la fórmula general (IV)

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

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



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

i) se puso a disolver 2-mercaptobenzotiazol (1 eq), KOH (1.5 eq) y Kl (0.5 eq) en una mezcla agua:etanol 1:1 a reflujo

ii) a esta mezcla se añadió cloroetanol (1.5 eq) y se dejó reaccionar durante 16 horas manteniendo el reflujo,

iii) se aisló un polvo blanco por evaporación del etanol, extracción con diclorometano y purificación por cromatografía de gel de sílice con hexano:acetato de etilo (7:3) que se identificó como 2-(benzotiazoliltio) etanol por resonancia magnética nuclear de protón y carbono. Rendimiento, 90%.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.87 (dt, 1H, *J* = 0.47, 8.1 Hz, Ar), 7.76 (dt, 1H, *J* = 0.56, 7.9 Hz, Ar), 7.44 (dt, 1H, *J* = 1.27, 7.35 Hz, Ar), 7.33 (dt, 1H, *J* = 0.56, 7.35 Hz, Ar), 4.21 (s, 1H, OH), 4.09 (t, 2 H, *J* = 4.8 Hz, CH_2OH), 3.54 (t, 2H, *J* = 5.27 Hz, CH_2S).

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

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

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

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

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

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.85 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.73 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.40 (dt, 1H, *J* = 1.17, 7.30 Hz, Ar), 7.28 (dt, 1H, *J* = 1.08, 7.44 Hz, Ar), 6.11 (s, 1H, $COCH_3$=CHaH), 5.54 (q, 1H, *J* = 1.51 Hz, $OCOCH_3$=CHbH), 4.53 (t, 2H, *J* = 6.40 Hz, CH_2CO_2), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.40 Hz, SCH_2), 1.92 (t, 3H, *J* = 1.04 Hz, $OCOCH_3$).

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

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

Ejemplo 2

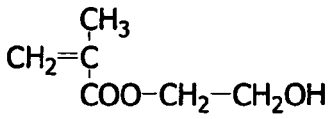
Determinación de la absorción UV de los monómeros sintetizados en el Ejemplo 1

Se registran todos los espectros UV en diclorometano (10^{-4} M) en un espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 16. Se obtiene que los monómeros de antracenilo y naftilo absorben luz UV en el intervalo entre 220 y 300 nm y los monómeros de acetonaftilo y de benzotiazol en el intervalo entre 220 y 320 nm, lo que significa que estos cuatro monómeros pueden actuar como filtros de luz UV-B. El monómero de pirenilo presenta absorción en el intervalo entre 220 y 380 nm, cubriendo todo el intervalo de luz UV-A considerado como perjudicial para la retina, de manera que este monómero actúa como filtro de luz UV. Si este monómero se incorpora a la formulación de la LIO en la cantidad apropiada evitaría el tener que utilizar agentes de absorción UV adicionales. Los espectros UV de los monómeros citados se muestran en la figura 1.

Ejemplo 3

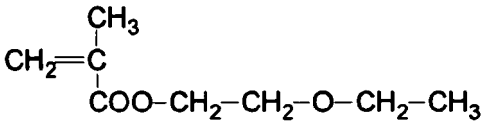
Sistemas copoliméricos para LIOs flexibles que contienen bromuro de metacrilato de 2-(N-bencil,N,N-dimetilamonio) etilo

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

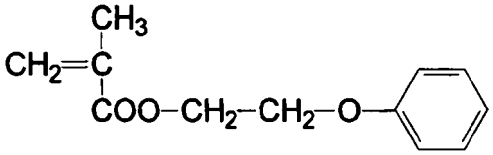


y bromuro del metacrilato de 2-(N-bencil,N,N-dimetilamonio)etilo (MON.BENCILO) en presencia de uno o varios monómeros de voluminosote fórmula (III) tales como:

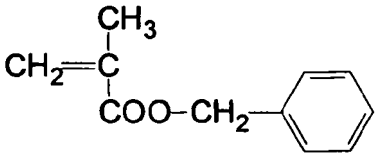
- el metacrilato de 2-etoxietilo (EEMA), de fórmula:



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



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



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

TABLA I

Composiciones de la alimentación de los sistemas sintetizados

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

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

TABLA II

Composición del tampón borato de pH=7.3

Componente	Cantidad (g)
NaCl	8.01
H_3BO_3	2.47
Na_2BO_4 $10H_2O$	0.14
Agua purificada C.s.p.	1000

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

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

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

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

La flexibilidad de los sistemas se estudió mediante determinación de la medida de la temperatura de transición vítrea (T_g) de los copolímeros en estado seco. Estas medidas se realizaron en un calorímetro diferencial de barrido (Perkin Elmer DSC7 conectado a un analizador TAC 7/DX). Para ello, se depositaron 15 mg de la muestra seca en el interior de una cápsula de aluminio sellada y se caliento a velocidad constante de 10ºC/min con un flujo de N_2 de 50 ml/min en el intervalo de temperaturas de -10 a 200ºC. El calibrado de temperaturas del aparato se llevó a cabo con patrones de indio y zinc. La temperatura de transición vítrea (T_g) se tomó como el punto medio de la transición de la capacidad calorífica observada en el termograma correspondiente al segundo barrido. Se analizaron al menos dos muestras de cada composición.

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

TABLA III

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

Sistema copolimérico	Composición	H (%) [SD]	n_D^{20} M. Seca M. Hidratada	T_g (ºC)
HEMA-EEMA-MON.BENCILO	50:30:20	37.9 [0.75]	1.5160 1.4540	62
HEMA-BMA-MON.BENCILO	50:30:20	19.9 [0.23]	1.5435 1.4965	90
HEMA-BMA-MON.BENCILO	55:25:20	18.6 [0.08]	1.5430 1.4925	71
HEMA-EEMA-BMA-MON.BENCILO	50:5:25:20	18.6 [0.29]	1.5430 1.4870	81
HEMA-EEMA-BMA-MON.BENCILO	50:10:20:20	20.5 [0.43]	1.5361 1.4765	82
HEMA-EEMA-BMA-MON.BENCILO	50:15:15:20	17.1 [1.53]	1.5330 1.4765	81
HEMA-EEMA-FEMA-MON.BENCILO	50:10:20:20	23.7 [1.37]	1.5310 1.4815	71

Las características de humectabilidad superficial de los materiales se evaluaron mediante medidas de ángulo de contacto en un goniómetro G10 (KRÜS) y utilizando el método de gota en reposo (Sessile Drop). Para ello se tomaron medidas del ángulo de contacto de un líquido polar (agua destilada, γ_L = 72.8 mJ/m^2) y de un líquido no polar (diiodometano, γ_L = 51.8 mJ/m^2) aplicando entre 8-10 gotas de 5 μl de cada líquido sobre la superficie de cada muestra. La determinación de la tensión superficial se realizó aplicando el método de Owens (cfr. D. K. Owens, R. C. Wendt. *J Appl Polym Sci* 13, 1741-1747, 1969).

TABLA IV

Valores de ángulos de contacto en agua (θ H_2O) y diiodometano (θ CH_2I_2), y de la energía superficial del sólido (γ_S) con sus componentes polar (γ_S^p) y dispersiva (γ_S^d), para los copolímeros que contienen el monómero MON.BENCILO

Sistema copolimérico	Composición	θ(H_2O) [SD]	θ (CH_2I_2) [SD]	γ_S (mN/m) [corr.]	γ_S^d (mN/m)	γ_S^p (mN/m)
HEMA-EEMA-MON.BENCILO	50:30:20	59.1 [1.59]	36.8 [1.23]	53.5 [99.9]	41.2	12.3
HEMA-BMA-MON.BENCILO	50:30:20	68.15 [0.99]	29.07 [2.34]	51.5 [99.8]	44.6	6.9
HEMA-BMA-MON.BENCILO	55:25:20	63.4 [1.78]	29.9 [0.66]	53.4 [99.7]	44.3	9.1
HEMA-EEMA-BMA-MON.BENCILO	50:5:25:20	68.1 [0.44]	28.4 [1.54]	51.7 [99.9]	44.8	6.9
HEMA-EEMA-BMA-MON.BENCILO	50:10:20:20	65.4 [1.76]	33.4 [2.12]	51.4 [99.6]	42.8	8.7
HEMA-EEMA-BMA-MON.BENCILO	50:15:15:20	64.5 [1.16]	32.5 [0.51]	52.1 [99.8]	43.2	9.0
HEMA-EEMA-FEMA-MON.BENCILO	50:10:20:20	66.2 [1.95]	34.7 [1.72]	50.6 [99.5]	42.2	8.4

Ejemplo 4

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

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

TABLA V

Composiciones de la alimentación de los sistemas sintetizados

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

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

TABLA VI

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

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

TABLA VII

Ángulos de contacto en agua (θ H_2O) y diiodometano (θ CH_2I_2) y valores de la energía superficial del sólido (γ_S) con sus componente polar (γ_S^p) y dispersiva (γ_S^d), de los sistemas que contienen el monómero MON.NAFTILO

Sistema copolimérico	Composición	θ(H_2O) [SD]	θ (CH_2I_2) [SD]	γ_S (mN/m) [corr.]	γ_S^d (mN/m)	γ_S^p (mN/m)
HEMA-EEMA-MON.NAFTILO	50:30:20	59.8 [2.42]	36.6 [1.73]	52.4 [99.3]	40.5	11.9
HEMA-EEMA-BMA-MON.NAFTILO	50:10:20:20	67.9 [1.53]	33.5 [1.73]	50.3 [99.6]	42.7	7.5
HEMA-EEMA-PEMA MON.NAFTILO	50:10:20:20	63.3 [1.83]	33.9 [1.69]	52.4 [99.6]	42.8	9.7
HEMA-EEMA-MON.BENZOT MON.NAFTILO	50:10:20:20	74 [1.67]	28.3 [1.45]	49.4 [99.3]	44.9	4.5
HEMA-MON.BENZOT MON.NAFTILO	50:30:20	57.3 [2.21]	37.95 [1.50]	54.5 [99.6]	41.0	13.4

Ejemplo 5

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

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

TABLA VIII

Composiciones de la alimentación de los sistemas copoliméricos sintetizados

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

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

TABLA IX

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

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

MON.ACETONAFTILO			
HEMA-EEMA-MON.BENZOT MON.ACETONAFTILO	50:10:20:20	20.1 [0.25]	1.5585 1.5110
HEMA-EEMA-FEMA MON.ACETONAFTILO	50:10:20:20	18.6 [0.22]	1.5425 1.5000

Ejemplo 6

Actividad bactericida de los monómeros sintetizados en el Ejemplo 1

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

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

Para el *ensayo placa-pocillo* se prepararon en primer lugar placas de agar con medio de cultivo conteniendo una concentración de la cepa bacteriana de 1.5 x 10^8 unidades formadoras de colonias de suspensiones (UCF). Alícuotas de 1.5 ml del cultivo celular se mezclaron con 150 ml del correspondiente medio esterilizado y fundido, distribuido en placas Petri y se dejaron solidificar a temperatura ambiente. Se perforaron 6 pocillos en cada placa que se rellenaron con 40 μl de las disoluciones de los monómeros. Todas las placas se incubaron a 37ºC durante 24 y 48 h. Para el *ensayo de antibiogramas* se prepararon placas de agar con medio de cultivo BHI según se describe arriba, pero sin la adición de la cepa bacteriana. Cuando las placas estuviron frías y el agar endurecido se extendió sobre la superficie de placas diferentes para cada cultivo, con la ayuda de una espátula estéril, las diluciones 1/10 de los cultivos preparados previamente. A continuación se depositaron sobre la superficie 6 discos especiales para antibiogramas (Schleicher & Schüll), empapados de las disoluciones a ensayar. Tras esto, las placas se cerraron y se cultivaron durante 24 y 48 h a 37ºC. La actividad inhibitoria de cada compuesto se determinó en función de la presencia de halo de inhibición en los alrededores de los pocillos o los discos que indican la ausencia de formación de colonias. Los resultados de este experimento se expresan como diámetro medio del halo en milímetros. El tamaño de los halos medidos a las 24 h para los diferentes monómeros incluyendo los 4 mm del pocillo y los 9 mm de los discos, se recogen en la Tabla X. A las 48 h de incubación se obtienen los mismos resultados. Se puede observar que todos los monómeros presentan actividad antimicrobiana frente al *S. epidermidis* y a *P. aeruginosa*, sin embargo los monómeros de bromuros de metacrilatos de n-alquilamonio presentan una actividad notablemente superior a la del monómero portador del grupo azol. Dentro de los bromuros de metacrilatos de n-alquilamonio, los derivados de naftilo y acetofenilo presentan una actividad ligeramente mayor frente a *P. aeruginosa* en comparación con la del monómero de bencilo. Además se observa una buena correlación en los resultados obtenidos en ambos tipos de ensayos. En el ensayo placa-pocillo los bromuros de metacrilato de n-alquilamonio producen doble halo de inhibición.

TABLA X

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

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

Ejemplo 6

Biocompatibilidad de los sistemas copoliméricos

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

TABLA XI

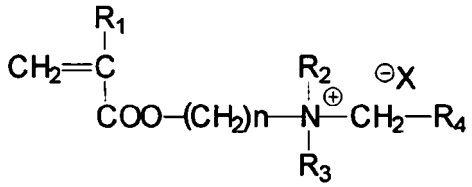
Composición de los materiales utilizados en el ensayo de biocompatibilidad

Sistemas copoliméricos	Composición	Nombre en Fig. 2
HEMA-EEMA	80:20	HEMA
HEMA-MON.BENZOT-MON.BENCILO	50:30:20	BENCILO
HEMA-MON.BENZOT-MON.NAFTILO	50:30:20	NAFTILO
HEMA-EEMA-MON.BENZOT-MON.ACETOFENILO	45:10:20:25	ACETOFENILO
HEMA-EEMA-MON.BENZOT-MON.ACETONAFTILO	45:10:20:25	ACETONAFTILO

Discos de 10 mm de diámetro y 1 mm de espesor de los materiales a ensayar y de Thermanox® (TMX) se sumergieron en 5 ml de MEM. A continuación se introdujeron en una estufa a 37ºC, se extrajo el medio a diferentes tiempos (6 h, 1, 2, 3 y 7 días) y se reemplazó con otros 5 ml de medio fresco. Todos los extractos se obtuvieron bajo condiciones estériles. Los fibroblastos se sembraron a una densidad de 8 x 10^4 células/ml en medio completo en una placa de cultivos estéril de 96 pocillos y se incubaron a confluencia. Entonces, el medio se reemplazó con los correspondientes extractos eluídos de las muestras, con los exudados del TMX y por una disolución al 1% v/v de tritón X-100 en medio de cultivo. Las placas se incubaron a 37ºC en atmósfera de aire humidificada con 5% CO_2 durante 24 horas. Se preparó una disolución de MTT, 5 mg/ml en una disolución de tampón fosfato (PBS) templada y se filtró antes de usarse, obteniendo la disolución madre. Ésta, a su vez, fue diluida al 10% en medio fresco, obteniendo la disolución de trabajo. Se añadieron 100 μl de esta disolución a cada uno de los pocillos para dar una concentración final de 0.5 mg/ml, y las placas se incubaron a 37ºC durante 4 h. Se extrajo el contenido de los pocillos y se añadieron 100 μl de dimetilsulfóxido (DMSO) a todos los pocillos con el fin de disolver el MTT tomado por las células. Después de una agitación de 20s a elevada intensidad, se midió la absorbancia con un lector de placas Biotek ELX808IU usando una longitud de onda del ensayo 570 nm y una longitud de onda de referencia de 630 nm. Los resultados se normalizaron con respecto al Thermanox® (TMX = 100%) y se realizó el estudio estadístico del análisis de la varianza (ANOVA) de los mismos con respecto al TMX y con respecto al material HEMA-EEMA ($p<0.05$). Los resultados del ensayo se muestran en la Figura 2. Se puede observar que los lixiviados de todos los materiales para LIOs no producen efectos tóxicos en el medio, permitiendo que la viabilidad celular de los cultivos realizados en su presencia alcance valores cercanos al 100% en todos los casos.

REIVINDICACIONES

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



(I)

donde:

n es un valor de 1 a 12;

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

R_1 es un hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 y R_3 son iguales o diferentes entre sí, y representan un radical alquilo (C_1-C_3).

R_4 es un radical arilo, sustituido o no sustituido, o un radical acetilo, sustituido o no sustituido.

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

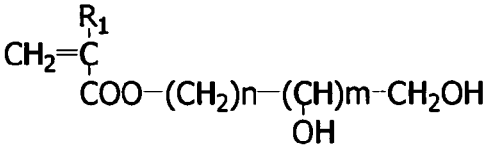
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R_1 es un metilo.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_2 y/o R_3 es un metilo o un etilo.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R_4 se selecciona de la lista que comprende fenilo, naftilo, antracenilo, pirenilo, acetoarilo, acetonaftilo, acetoantracenilo, acetopirenilo o acetocumarina.

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

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



(II)

donde:

n es de 0 a 4,

m es de 0 a 1; y

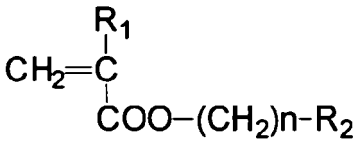
R_1 es un hidrógeno o un grupo metilo.

8. Composición según la reivindicación 7, donde n es 2 y/o m es 0.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, donde R_1 es metilo.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el monómero de fórmula (II) es el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).

11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que además comprende al menos un monómero de fórmula general (III),



(III)

donde:

n es 1 ó 2,

R_1 es un hidrógeno o un grupo metilo; y

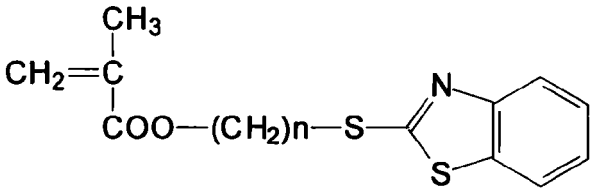
R_2 se selecciona de la lista que comprende un hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxilo o un arilo.

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

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

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

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



(IV)

donde:

n es de 1 a 6.

16. Composición según la reivindicación 15, donde el monómero de fórmula (II) es el metacrilato de (benzotiazoliltio)etilo.

17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que además comprende un agente de absorción de UV.

18. Composición según la reivindicación 17, donde el agente de absorción de UV es un compuesto que contiene benzofenonas o benzotriazoles.

19. Procedimiento de obtención de una composición según reivindicaciones 1 a 18, que comprende las siguientes etapas:

i) se mezclan los monómeros de fórmula general (I) con los monómeros de fórmula general (II) en presencia de un iniciador de polimerización radical,

ii) se desoxigena la mezcla de reacción del paso (i),

iii) se somete, la mezcla obtenida en el paso (ii), a tratamiento térmico a una temperatura de entre 45ºC y 70ºC, durante el tiempo necesario hasta alcanzar la conversión total,

iv) posteriormente el material del paso (iii) se somete a un post-curado a una temperatura de entre 60ºC y 80ºC durante un tiempo de entre 24 y 96 h.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que en el paso (i) se añade monómeros de fórmula general (III) y/o de fórmula general (IV).

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20, en el que en el paso (i) se añade un agente de absorción UV.

22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, donde los componentes que se mezclan en (i) son monómeros que pertenecen a la fórmula general (I) en una cantidad comprendida entre un 1-30% en peso, monómeros que pertenecen a la fórmula general (II) en una cantidad comprendida entre un 40-60% en peso y/o monómeros que pertenecen a la fórmula (III) en una cantidad comprendida entre un 5-20% en peso de la composición final.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, donde los componentes que se mezclan en (i) además comprende monómeros que pertenecen a la fórmula general (IV) en una cantidad comprendida entre un 1-30% en peso de la composición final.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, donde los componentes que se mezclan en (i) además comprende al menos un agente de absorción UV en una proporción de entre 0.1-5% en peso con respecto a la composición final.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, donde el iniciador de polimerización radical es el azobisisobutironitrilo, AIBN, en una proporción entre 0.3 y 2% en peso de la composición.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, donde en el paso (ii) la mezcla de reacción se desoxigena con corriente de nitrógeno.

27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26 donde en el paso (iii) el tratamiento térmico es de 50-70ºC durante 16-24 horas.

28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27, donde el post-curado del paso (iv) de las muestras se realiza a una temperatura entre 60-80ºC durante un tiempo de 24 h.

29. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la fabricación de lentes flexibles intraoculares.

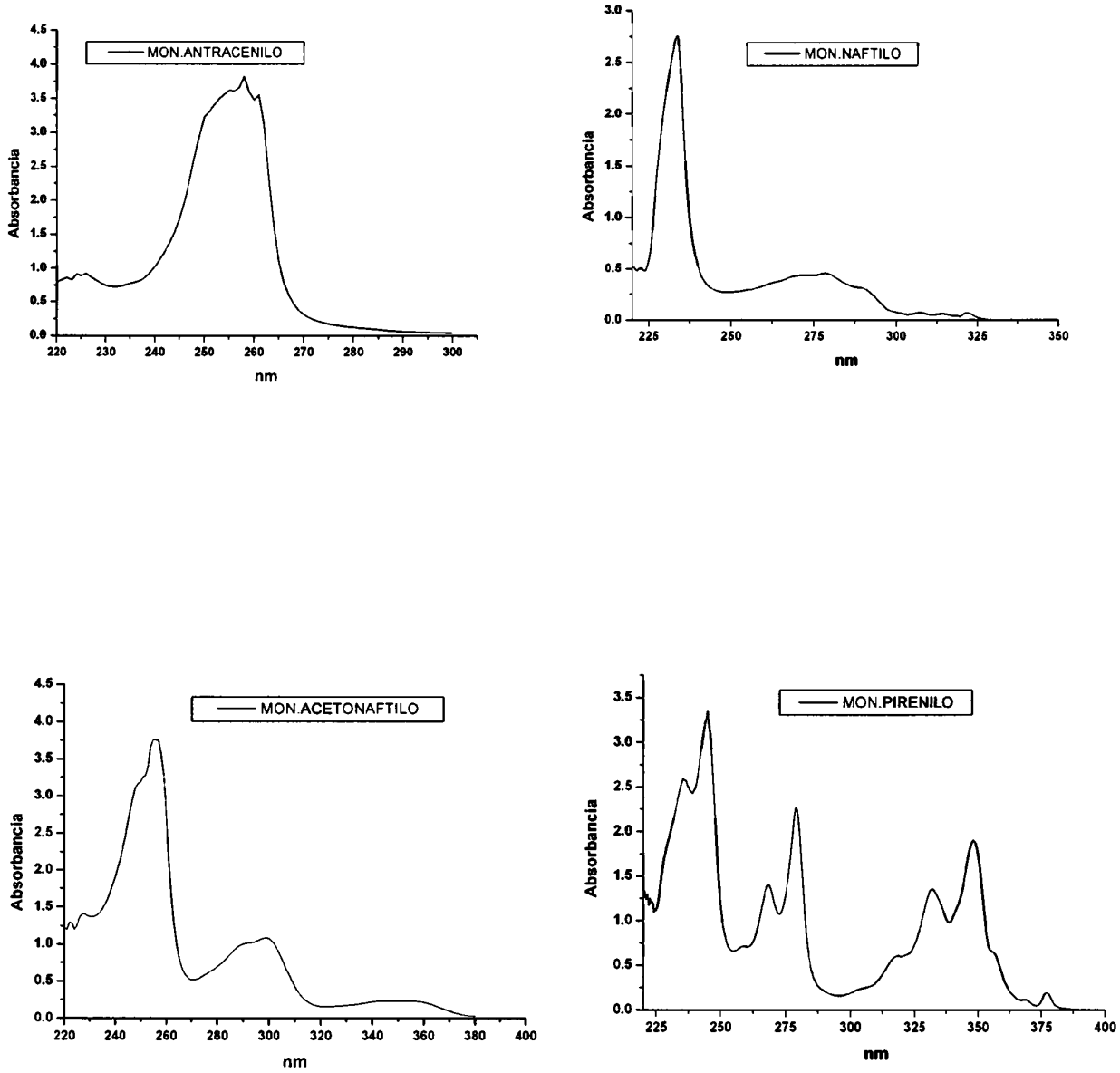

MON.ANTRACENILO
Absorbancia
nm
MON.NAFTILO
Absorbancia
nm
MON.ACETONAFTILO
Absorbancia
nm
MON.PIRENILO
Absorbancia
nm

Fig. 1 (cont.)

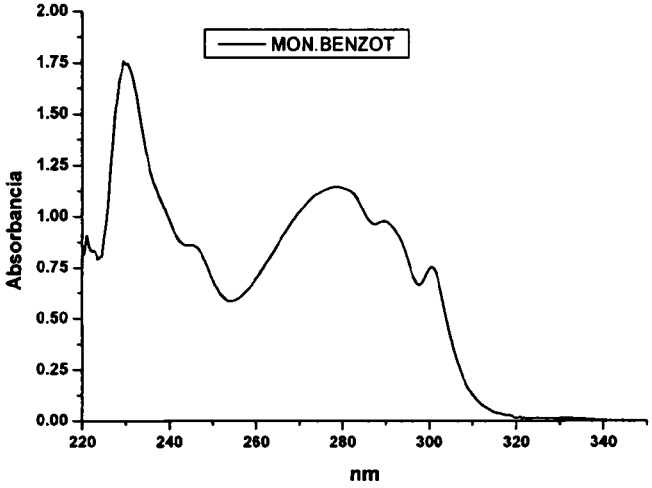

MON.BENZOT
Absorbancia
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
220
240
260
280
300
320
340
nm

Fig. 1

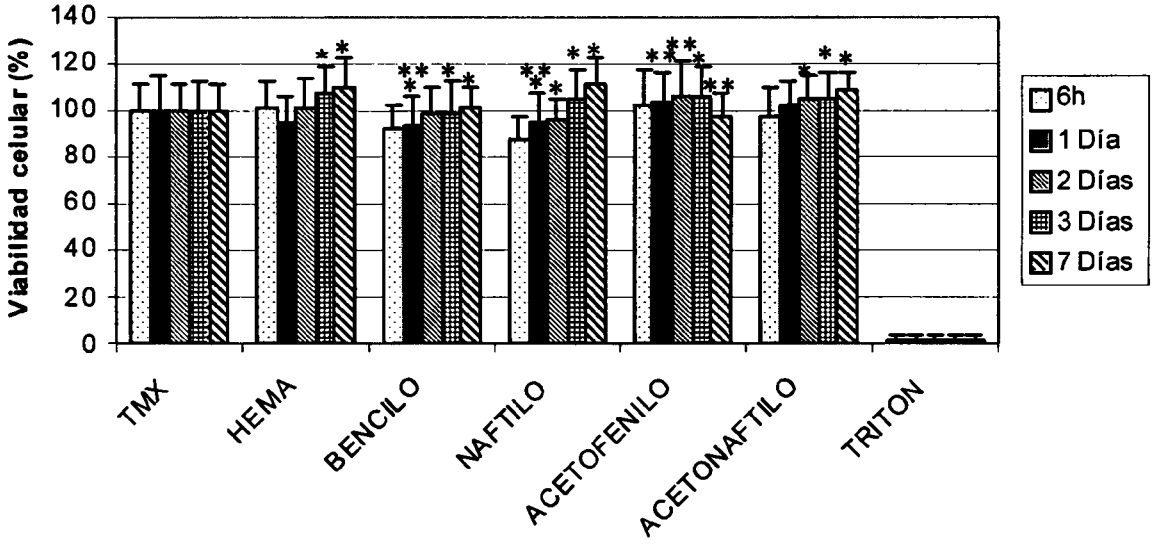

Viabilidad celular (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
TMX
HEMA
BENCILO
NAFTILO
ACETOFENILO
ACETONAFTILO
TRITON
6h
1 Día
2 Días
3 Días
7 Días

Fig. 2

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 345 595

(21) Nº de solicitud: 200900828

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **26.03.2009**

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 604369 A1 (CIBA-GEIGY) 29.06.1994, página 2, líneas 39-50, página 3, líneas 1-25, página 4, líneas 3-25,36-50, reivindicaciones	1-4,7-14, 17,18-29
X	US 4218554 A1 (W.M. FOLEY) 19.08.1980, columna 2, líneas 23-41, columna 4, línea 67- columna 5, línea 14, columna 8, líneas 25-28, 38-56, ejemplo 15, reivindicación 1	1-4,7-14, 19,20,22-28
A	US 5693095 A1 (C. FREEMAN et al.) 02.12.1997, reivindicaciones 1,4-7,14,29	1-29
A	US 2002/0037984 A1 (D.P. VANDERBILT) 28.03.2002, página 1, párrafo [0008], página 2, párrafo [0019]- página 3, párrafo [0027]	1-29
A	WO 2008/101806 A2 (CIBA HOLDING) 28.08.2008, página 23, ejemplo 21	1-29

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
09.07.2010	E. Dávila Muro	1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

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

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C08F, A61F, A61L

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAPLUS

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200900828

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.07.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	15,16	**SÍ**
	Reivindicaciones	1-14,17-29	**NO**
Actividad inventiva	Reivindicaciones		**SÍ**
(Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-29	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial.** Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 604369 A1	1994
D02	US 4218554 A1	1980

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a una composición polimérica que comprende un monómero acrílico hidrófilo de tipo haluro de metacrilato de N-alquilamonio de fórmula I y un monómero acrílico hidrófilo de tipo acrilato o metacrilato de fórmula II, preferentemente metacrilato de 2-hidroxietilo. La composición puede comprender además otros monómeros de acrilato o metacrilato de fórmula III, así como monómeros de metacrilato portadores de grupos azol de fórmula IV, y por último agentes de absorción UV como benzofenonas o benzotriazoles. La invención también se refiere a la preparación de esta composición mediante polimerización radicálica en presencia de un iniciador de polimerización de tipo azobisisobutironitrilo (AIBN). Esta composición de sistemas acrílicos hidrófilos con alto índice de refracción y propiedades bactericidas se utiliza para la fabricación de lentes intraoculares flexibles.

El documento D01 divulga unos copolímeros hidrófilos obtenidos mediante copolimerización de monómeros hidrófilos de tipo (met)acrilatos alquilhidroxi sustituídos, como metacrilato de 2-hidroxietilo (ver página 2, líneas 49-50, en particular fórmula I, página 3, líneas 1-6 y página 4, línea 3), y monómeros acrílicos que contienen un sustituyente amonio cuaternario (ver página 3, líneas 7-25, en particular fórmula IV). La composición polimérica también puede incluir otros monómeros como acrilatos o metacrilatos etoxilados y agentes de entrecruzamiento, así como fotoiniciadores de radiación UV como benzofenonas. La polimerización se puede llevar a cabo en masa o en solución en presencia de iniciadores radicálicos como peróxidos orgánicos o azo compuestos (ver página 2, líneas 39-50, página 3, líneas 1-28, página 4, líneas 3-56). Se obtienen copolímeros con buena permeabilidad al oxígeno y propiedades antimicrobianas que se utilizan para preparar lentes oftálmicas de contacto o lentes intraoculares (ver reivindicaciones 1-7,13).

El documento D02 divulga un hidrogel para lentes oftálmicas blandas que se obtiene mediante copolimerización de monómeros hidrófilos como hidroxialquil (met)acrilatos y monómeros con un sustituyente sal de amonio cuaternario (ver columna 2, líneas 23-30, columna 4, líneas 66-67, columna 5, lineas 1-14, columna 7, líneas 38-48, 65-68 y columna 8, líneas 25-28). También se pueden incluir en la mezcla alquil o aril (met)acrilatos, alcoxi alquil (met)acrilatos y agentes de entrecruzamiento (ver columna 2, líneas 31-41, columna 5, líneas 57-64 y reivindicación 1). La copolimerización se lleva a cabo mediante un iniciador de tipo peróxido o AIBN a temperaturas entre 40º y 100ºC (ver columna 8, líneas 38-55).

En consecuencia, las características de las reivindicaciones 1-14,17-29 ya son conocidas a la vista de los documentos D01 y D02. Por lo tanto esas reivindicaciones no se consideran nuevas ni con actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.

Respecto a las reivindicaciones 15 y 16, la inclusión adicional en la composición de monómeros (met)acrilato funcionalizados con átomos de azufre de fórmula IV, como el metacrilato de (benzotiazoliltio)etilo, se considera dentro del alcance de la práctica habitual seguida por el experto en la materia, especialmente debido a que las ventajas conseguidas se prevén fácilmente, como es el hecho de este tipo de monómeros proporcionan un índice de refracción elevado en la mezcla polimérica. Consecuentemente, el objeto de la reivindicaciones 15 y 16 también carece de actividad inventiva según el artículo 8.1 LP 11/1986.