

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.07.10	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2006.07.12 US 830288 P	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2009.03.25	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.06.09	FRANK CHANG	US
164/2010	ARTURO NORBERTO MEDINA	US
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COPOLÍMEROS RETICULÁVEIS POR VIA ACTÍNICA PARA O FABRICO DE LENTES DE CONTACTO**

(57) Resumo:

RESUMO**"COPOLÍMEROS RETICULÁVEIS POR VIA ACTÍNICA PARA O FABRICO
DE LENTES DE CONTACTO"**

A invenção relaciona-se com novos copolímeros reticuláveis que se podem obter por (a) copolimerização de pelo menos dois monómeros hidrofílicos diferentes seleccionados do grupo constituído por N,N-dimetilo acrilamida (DMA), acrilato de 2-hidroxietilo (HEA), metacrilato de glicidilo (GMA), N-vinilpirrolidona (NVP), ácido acrílico (AA) e um (meta)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenoglicol tendo um peso molecular médio desde 200 até 1500, e pelo menos uma reticulação compreendendo duas ou mais ligações duplas com insaturação etilénica na presença de um agente de transferência de cadeia tendo um grupo funcional; e (b) a reacção de um ou mais grupos funcionais do copolímero resultante com um composto orgânico tendo um grupo com insaturação etilénica.

DESCRIÇÃO

"COPOLÍMEROS RETICULÁVEIS POR VIA ACTÍNICA PARA O FABRICO DE LENTES DE CONTACTO"

A presente invenção relaciona-se com novos copolímeros reticuláveis por via actínica, com um processo para a sua preparação e com a sua utilização para o fabrico de lentes de contacto.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

WO 01/71392 revela macromonómeros polimerizáveis que se podem obter por copolimerização de N,N-dimetilo acrilamida (DMA) e um agente de reticulação compreendendo dois ou mais ligações duplas com insaturação etilénica na presença de um agente de transferência de cadeia e encapsulando o copolímero resultante com um composto que fornece uma ligação dupla C-C. Os macromonómeros assim obtidos podem ser reticulados num molde adequado de modo a originar moldagens de hidrogel, por exemplo lentes de contacto. De acordo com o processo acima descrito podem ser obtidos polímeros valiosos com aplicabilidade no campo dos dispositivos médicos. No entanto, a síntese como descrito acima, apresenta por vezes algumas desvantagens que afectam a qualidade dos produtos resultantes. Em particular, o primeiro passo da copolimerização é complexo e decorre de

um modo difícil de controlar. Devido a uma falta de controlo cinético, a reprodutibilidade dos produtos resultantes é por vezes pobre. Por exemplo, os conteúdos em água nas moldagens finais podem variar, ou a quantidade de extractáveis não desejados na moldagem, por exemplo, produtos reaccionais que estão presentes mas não incorporados na matriz do polímero da moldagem e que portanto podem lixiviar ao longo do tempo, é por vezes elevada.

Perante isto existe uma procura para melhorar o conceito básico conforme descrito em WO 01/71392 e fornece novos polímeros e para fornecer novos polímeros com propriedades melhoradas de um modo mais reprodutível.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção, num aspecto, fornece um pré-polímero reticulável por via actínica de acordo com a reivindicação 1.

A invenção, num outro aspecto, fornece um processo para fabricar um pré-polímero reticulável por via actínica de acordo com a reivindicação 14.

A invenção, ainda num outro aspecto, fornece lentes de contacto macias de acordo com a reivindicação 13.

Estes e outros aspectos da invenção tornar-se-ão

evidentes a partir da descrição que se segue das formas de realização actualmente preferidas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

A não ser no caso de definição em contrário, todas as técnicas e termos científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que habitualmente entendido por um perito na técnica à qual esta invenção pertence. De um modo geral, a nomenclatura aqui utilizada e os procedimentos laboratoriais são bem conhecidos e habitualmente utilizados na técnica. Métodos convencionais são utilizados para estes procedimentos, tal como os fornecidos na técnica e em várias referências gerais. Quando um termo é fornecido no singular, os inventores também contemplam o plural desse termo. A nomenclatura aqui utilizada e os procedimentos laboratoriais descritos abaixo são os bem conhecidos na técnica e habitualmente utilizados na técnica.

"Lentes de contacto" refere-se a uma estrutura que pode ser colocada sobre ou dentro do olho de um utilizador. Uma lente de contacto pode corrigir, melhorar, ou modificar a visão de um utilizador, mas este não tem de ser o caso. Uma lente de contacto pode ser de qualquer material apropriado conhecido na técnica ou desenvolvido posteriormente, e podem ser lentes macias, lentes rígidas, ou lentes híbridas. Uma "lente de contacto de hidrogel" refere-se a lentes de contacto compreendendo um material de hidrogel de silicone.

Um "hidrogel" ou "material de hidrogel" refere-se a um material polimérico que pode absorver pelo menos 10 por cento em peso de água quando está completamente hidratado.

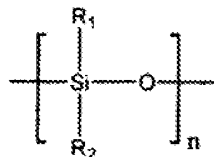
Um "hidrogel de silicone" ou "material de hidrogel de silicone" refere-se a um material polimérico contendo silício que pode absorver pelo menos 10 por cento em peso de água quando está completamente hidratado.

"Hidrofílico", como é aqui utilizado, descreve um material ou parte dele que se associa mais facilmente com água do que com lípidos.

"Monómero" significa um composto de baixo peso molecular que pode ser polimerizado através de uma reacção de radical livre. Baixo peso molecular tipicamente significa pesos moleculares médios inferiores a 700 Daltons. Um monómero tem um grupo com insaturação etilénica e pode ser polimerizado por via actínica ou térmica.

"Macrómero" refere-se a um composto de peso molecular médio e elevado que pode ser polimerizado e/ou reticulado através de uma reacção por radical livre. Peso molecular médio e elevado tipicamente significa pesos moleculares médios superiores a 700 Daltons. Um macrómero tem um ou mais grupos com insaturações etilénicas e pode ser polimerizado por via actínica ou térmica.

"Polissiloxano" refere-se a uma porção



em que R_1 e R_2 são independentemente um radical monovalente C_1-C_{10} alquilo, éter C_1-C_{10} , C_1-C_{10} fluoroalquilo, C_1-C_{10} fluoroéter, ou C_6-C_{18} arilo, que pode compreender um grupo hidroxil, um grupo amina primária, secundária ou terciária, grupo carboxil, ou ácido carboxílico; n é um inteiro 4 ou superior.

Um "agente de reticulação contendo um polisiloxano" refere-se a um composto que compreende uma fracção polissiloxano e pelo menos dois grupos com insaturações etilénicas.

O termo "grupo com insaturação olefínica" ou "grupo com insaturação etilénica" é aqui utilizado num sentido alargado e pretende-se que inclua qualquer grupo contendo um grupo $>C=C<$. Exemplos de grupos com insaturações etilénicas incluem sem limitação acrilóilo, metacrilóilo, alilo, vinilo, estirenilo, ou outros grupos contendo $C=C$.

Como é aqui utilizado, "por via actínica" refere-se a cura, reticulação ou polimerização de uma composição

polimerizavel, um pré-polímero ou um material significa que o cozimento (e.g., reticulavel e/ou polimerizavel) é levado a cabo por irradiação por via actínica, tal como por exemplo, irradiação por UV radiação ionizada (e.g. irradiação por raios gama ou raios-X), radiação por microondas, e outras semelhantes. Métodos de cura térmica ou de cura actínica são bem conhecidos de um perito na técnica.

O termo "fluido" como é aqui utilizado indica que um material é capaz de fluir como um líquido.

Um "monómero hidrofílico" refere-se a um monómero que pode ser polimerizado para formar um polímero que pode absorver pelo menos até 10 por cento em peso de água quando completamente hidratado.

Um "monómero hidrofóbico", como é aqui utilizado, refere-se a um monómero que pode ser polimerizado para formar um polímero que pode absorver menos de 10 por cento em peso de água quando completamente hidratado.

Um "pré-polímero" refere-se a um polímero inicial que contem três ou mais grupos com insaturações etilénicas e pode ser curado (e.g., reticulado) por via actínica para obter um polímero reticulado tendo um peso molecular muito superior que o polímero inicial.

Um "pré-polímero contendo silicone" refere-se a

um pré-polímero que contem silício e grupos com insaturação etilénica.

"Peso molecular" de um material polimérico (incluindo materiais monoméricos ou macrómeros), como é aqui utilizado, refere-se ao peso molecular médio a não ser no caso de especificação em contrário ou a não ser que as condições de teste indiquem o contrário.

"Polímero" significa um material formado pela polimerização de um ou mais monómeros.

Como é aqui utilizado, o termo "funcionalizado com um grupo etilénico" quando relacionado com um copolímero pretende-se que descreva que um ou mais grupos com insaturação etilénica foram ligados de modo covalente a um copolímero através dos grupos funcionais pendentes ou terminais do copolímero de acordo com processo de acoplamento.

Como é aqui utilizado, o termo "múltiplo" refere-se a três ou mais.

Um "foto-iniciador" refere-se a um composto químico que inicia de modo radicalar uma reacção de reticulação/polimerização pela utilização de luz. Foto-iniciadores adequados incluem, mas não estão limitados a, éter metílico de benzoina, dietoxiacetofenona, um óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclo-hexilo fenilcetona, tipos de

Darocure®, e tipos de Irgacure®, preferencialmente Darocure® 1173, e Irgacure® 2959.

Um "iniciador térmico" refere-se a um composto químico que inicia uma reacção radicalar de reticulação/polimerização utilizando energia calorífica. Exemplos de iniciadores térmicos adequados incluem, mas não estão limitados a, 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo), peróxidos tal como as peróxido de benzoílo, e outros semelhantes. Preferencialmente, o iniciador térmico é 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN).

Uma "limitação espacial da radiação actínica" refere-se a um acto ou processo em que a energia da radiação na forma de raios é dirigida por, por exemplo, a uma máscara ou ecrã ou combinação destes, para colidir, de um modo espacial restrito, numa área tendo um limite periférico bem definido.

Por exemplo, uma limitação espacial da radiação UV pode ser conseguida utilizando uma máscara ou ecrã que tem uma transparência ou região aberta (região sem mascar) rodeada por uma região não permeável aos UV (região com máscara), como é apresentado de modo esquemático nas Figs 1-9 na Patente U.S. No. 6.627.124. A região sem máscara tem um limite periférico bem definido com a região não marcada. A energia utilizada para a reticulação é energia de radiação, em especial radiação UV, radiação gama, radiação

electrónica ou radiação térmica, estando preferencialmente a energia da radiação na forma de um feixe substancialmente paralelo de modo a conseguir por um lado uma boa restrição e por outro lado um uso eficiente da energia.

"Matiz de Visibilidade" em relação a lentes de contacto significa tingir (ou colorir) lentes para permitir ao utilizador localizar facilmente uma lente numa solução limpa num recipiente de armazenagem de lentes, de desinfeção ou de limpeza. É bem sabido na técnica que um corante e/ou um pigmento pode ser utilizado na matiz de visibilidade de lentes.

"Modificação da superfície" ou "tratamento da superfície", como é aqui utilizado, significa que um artigo foi tratado num processo de tratamento de superfície (ou um processo de modificação de superfície) antes ou depois da formação do artigo, em que (1) é aplicada um revestimento na superfície do artigo, (2) espécies químicas são adsorvidas na superfície do artigo, (3) a natureza química (e.g., carga electrostática) dos grupos químicos na superfície do artigo são alterados, ou (4) as propriedades da superfície do artigo são modificadas de outro modo. Exemplos de processos de tratamento de superfícies incluem, mas não estão limitados a, um tratamento da superfície por energia (e.g., plasma, uma carga de electricidade estática, irradiação, ou outra fonte de energia), tratamentos químicos, o enxerto de monómeros ou macrómeros hidrofílicos sobre a superfície de um artigo, processo de revestimento

da moldagem por transferência revelado na Patente U.S. No. 6.719.929, a incorporação de agente de humidificação numa formulação de lentes para a produção de lentes de contacto proposta nas Patentes U.S. 6.367.929 e 6.822.016, revestimento de moldagem por transferência reforçado revelado no Pedido de Publicação de Patente U.S. No. 60/811.949, e revestimento LbL. Uma classe preferida de processos de tratamento de superfície são processos de plasma, em que um gás ionizado é aplicado à superfície de um artigo. Os gases plasmas e as condições de processamento são descritas de um modo mais completo nas Pat. U.S. Nos. 4.312.575 e 4.632.844. O gás plasma é preferencialmente uma mistura de alcanos inferiores, e azoto, oxigénio ou um gás inerte.

"Revestimento LbL", como é aqui utilizado, refere-se a um revestimento que não está ligado a uma lente de contacto de modo covalente ou a uma metade de molde e é obtida através de um depósito camada-a-camada ("LbL") de materiais poliiónicos (ou carregados) e/ou não-carregados na lente ou na metade do molde. Um revestimento LbL pode ser composto por uma ou mais camadas.

Como é aqui utilizado, um "material poliiónico" refere-se a um material polimérico que tem vários grupos carregados ou grupos ionizáveis, tal como polielectrólitos, polímeros condutores dopados do tipo p e n. Materiais poliiónicos incluem tanto os materiais policatiónicos (tendo cargas positivas) como os polianiónicos (tendo cargas negativas).

A formação de um revestimento LbL numa lente de contacto ou numa metade de um molde pode ser levada a cabo de vários modos, por exemplo, como descrito na Patente US Ser. No. 6.451.871, 6.719.929, 6.793.973, 6.811.805, 6.896.926.

Um "agente anti-microbiano", como é aqui utilizado, refere-se a um produto químico que é capaz de diminuir ou eliminar ou inibir o crescimento de microrganismos tal como essa designação é conhecida na técnica.

"Metais anti-microbianos" são metais cujos iões têm um efeito anti-microbiano e que são biocompatíveis. Metais anti-microbianos preferidos incluem Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi e Zn, sendo Ag o mais preferido.

"Metais contendo nanopartículas anti-microbianas" refere-se a partículas com um tamanho inferior a 1 micrómetro e contendo pelo menos um metal anti-microbiano presente em um ou mais dos seus estados de oxidação.

"Nanopartículas de metais anti-microbianos" refere-se a partículas que são essencialmente feitas de um metal anti-microbiano e que têm um tamanho inferior a 1 micrómetro. O metal anti-microbiano nas nanopartículas de metais anti-microbianos pode estar presente em um ou mais dos seus estados de oxidação. Por exemplo, nanopartículas contendo prata podem conter prata em um ou mais dos seus estados de oxidação, tal como Ag^0 , Ag^{1+} , e Ag^{2+} .

A "transmissibilidade de oxigénio" de uma lente, como é aqui utilizado, é a velocidade à qual o oxigénio passa através de uma lente oftalmológica específica. Transmissibilidade do oxigénio, Dk/t , é expressa de modo conveniente em unidades barrer/mm, em que t é a média da espessura do material [em unidades de mm] ao longo da área a ser medida e "barrer/mm" é definido como:

$$[(\text{cm}^3 \text{ de oxigénio})/(\text{cm}^2)(\text{seg})\text{mm Hg}]] \times 10^{-9}$$

A "permeabilidade ao oxigénio", Dk , específica do material de uma lente não depende da espessura da lente. A permeabilidade intrínseca ao oxigénio é a velocidade à qual o oxigénio passa através de um material. A permeabilidade ao oxigénio é expressa de modo convencional em unidades de barrers, em que "barrer" é definido como:

$$[(\text{cm}^3 \text{ de oxigénio})(\text{mm})/(\text{cm}^2)(\text{seg})\text{mm Hg}]] \times 10^{-10}$$

Estas são as unidades habitualmente utilizadas na técnica. Assim, de modo a ser coerente com a utilização na técnica, a unidade "barrer" terá o mesmo significado que definido acima. Por exemplo, uma lente com uma Dk de 90 barrers ("barrers de permeabilidade ao oxigénio") e uma espessura de 90 micron (0,090 mm) terá uma Dk/t de 100 barrers/mm (barrers de permeabilidade ao oxigénio/mm). De acordo com esta invenção, uma permeabilidade ao oxigénio elevada em relação a um material ou a uma lente de contacto

é caracterizada por uma permeabilidade ao oxigénio aparente de pelo menos 40 barrers ou superior medida com uma amostra (filme ou lente) de 100 micron de espessura de acordo com um método colorimétrico descrito nos Exemplos.

A "permeabilidade iónica" através de uma lente correlaciona-se tanto com o Coeficiente de Difusão de fluxo iónico como com o Coeficiente de Permeabilidade Iónica de "Ionoton".

O Coeficiente de Difusão do fluxo iónico, D , é determinado aplicando a lei de Fick como se segue:

$$D = -n' / (A \times dc/dx)$$

em que

n' = velocidade do transporte de iões [mole/min]

A = área de lente exposta [mm²]

D = Coeficiente de Difusão do fluxo iónico [mm²/min]

dc = diferença de concentração [mole/L]

dx = espessura da lente [mm]

O Coeficiente de Permeabilidade Iónica "Ionoton", P , é então determinado de acordo com a seguinte equação:

$$\ln(1 - 2C(t)/C(0)) = -2APt / Vd$$

em que:

$C(t)$ = concentração dos iões sódio no instante t na célula receptora

$C(0)$ = concentração inicial dos iões sódio na célula dadora

A = área da membrana, i.e., área da lente exposta às células

V = volume do compartimento da célula (3,0 mL)

d = espessura média da lente na área exposta

P = coeficiente de permeabilidade

Um Coeficiente de Difusão de fluxo iónico, D , superior a $1,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$ é preferido, enquanto um superior a $2,6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$ é mais preferido e superior a $6,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$ é mais preferido.

É sabido que o movimento da lente no olho é necessário para assegurar uma boa troca lacrimal, e em último caso, para assegurar a boa saúde da córnea. A permeabilidade iónica é um dos indicadores dos movimentos oculares, porque se pensa que a permeabilidade aos iões é directamente proporcional à permeabilidade à água.

"Extractáveis não voláteis" refere-se a materiais que podem ser extraídos de um material hidrogel com isopropanol ou metanol, preferencialmente metanol. A quantidade de extractáveis não voláteis num material hidrogel é determinada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 3.

Uma "quantidade reduzida de extractáveis não voláteis" em relação a um material de hidrogel de silício significa que a quantidade de extractáveis não voláteis num

material hidrogel obtido a partir de um pré-polímero reticulável é inferior à de um material de hidrogel de controlo obtido a partir de reticulação de um material de hidrogel de controlo. De acordo com esta invenção, o pré-polímero a testar difere do pré-polímero de controlo principalmente na medida em que uma primeira composição polimerizável para fazer o teste ao pré-polímero contem, para além de um primeiro monómero hidrofílico (alquil-acrilamida), um segundo monómero hidrofílico como agente de controlo da reacção em que uma segunda composição polimerizável para a preparação do pré-polímero de controlo é substancialmente semelhante à primeira composição mas sem o segundo monómero hidrofílico.

De um modo geral, a invenção é dirigida para uma classe de pré-polímeros reticuláveis por via actínica contendo silicone, que podem ser utilizados para preparar lentes de contacto de hidrogel de silicone, em particular de acordo com a Lightstream Technology™ (CIBA Vision). Esta classe de polímeros é preparada por um processo em dois passos: (1) copolimerização, via um mecanismo de polimerização por radicais livres na presença de um agente de transferência de cadeia com um grupo funcional para obter um copolímero com os grupos funcionais; e (2) ligar de modo covalente grupos com insaturações etilénicas aos grupos funcionais do copolímero obtido no passo 1. De modo surpreendente, verificou-se agora que a reacção de polimerização de um monómero hidrofílico tal como uma alquilacrilamida na presença de um polissiloxano contendo

agentes de reticulação e um agente de transferência de cadeia decorre de um modo muito mais suave e melhor controlado se está presente um segundo monómero hidrofílico como moderador para controlar a reacção de polimerização, como é mostrado pelo facto de existir uma menor quantidade de extractáveis não voláteis em lentes de contacto produzidas pelo reticulação do pré-polímero resultante.

Embora os inventores não pretendam ficar ligados a nenhuma teoria, pensa-se que a extensão da incorporação do agente de transferência de cadeia no copolímero no passo 1 do processo da preparação de um pré-polímero pode ter efeitos significativos nos extractáveis não voláteis numa lente de hidrogel obtida por reticulação do pré-polímero. Isto é parcialmente devido ao facto dos grupos com insaturações etilénicas terem de ser introduzidos no copolímero através dos seus grupos funcionais que por sua vez são derivados da incorporação do agente de transferência de cadeia com o grupo funcional. Pensa-se também que a extensão da incorporação do agente de transferência de cadeia pode depender da razão entre a reacção de propagação dos radicais livres e a reacção de cadeia dos radicais livres na polimerização da composição. Um agente de transferência de cadeia (contendo um grupo -SH) está numa primeira fase só envolvido na propagação do radical livre. Quando a reacção em cadeia do radical livre é muito rápida (*i.e.*, entre monómeros e polissiloxano contendo agente de reticulação), este torna-se tão predominante em relação à propagação do radical livre que só uma quantidade

insuficiente de agente de transferência de cadeia pode ser incorporada no copolímero. Tendo um segundo monómero hidrofílico com uma reacção de cadeia de radical livre mais lenta do que a da alquilacrilamida, é possível aumentar a extensão da propagação do radical livre de modo a aumentar a extensão da incorporação do agente de transferência de cadeia.

A presente invenção, num aspecto, fornece uma pré-polímero reticulável por via actínica que se pode obter por: (a) copolimerização de uma mistura polimerizável para obter um produto copolimerizável com os primeiros grupos funcionais, em que a mistura polimerizável compreende um primeiro monómero hidrofílico, pelo menos um polissiloxano contendo um agente de reticulação, um agente de transferência de cadeia tendo um grupo funcional, um segundo monómero hidrofílico seleccionado do grupo constituído por acrilato de 2-hidroxietilo (HEA), metacrilato de glicidilo (GMA), N-vinilpirrolidona (NVP), ácido acrílico (AA), e um (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenoglicol tendo um peso molecular médio desde 200 até 1500; e (b) fazendo reagir um composto orgânico com o produto de copolimerização para formar o pré-polímero reticulável com grupos com insaturações etilénicas, em que o composto orgânico compreende um grupo com insaturações etilénicas e um segundo grupo funcional, em que o segundo grupo funcional do composto orgânico reage com um dos primeiros grupos funcionais do produto de copolimerização, em que o segundo monómero hidrofílico está presente numa quantidade

suficiente para produzir o pré-polímero resultante que, após purificação, pode ser reticulado por via actínica ou térmica para formar um material de hidrogel de silicone. Preferencialmente, o material de hidrogel de silício é caracterizado por ter uma quantidade reduzida de extractáveis não voláteis de 10% ou inferior, preferencialmente 8% ou inferior, mais preferencialmente 5% ou inferior, de extractáveis não voláteis.

Preferencialmente, o primeiro monómero hidrofílico é uma alquilacrilamida. De acordo com a invenção, uma alquilacrilamida refere-se a uma (C₁-C₄-alquilo)acrilamida ou uma N,N-di-(C₁-C₄-alquilo)acrilamida, preferencialmente N,N-dimetilacrilamida ou isopropilacrilamida.

Um monómero hidrofílico (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenoglicol adequado é, por exemplo, um acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenoglicol ou um metacrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenoglicol tendo um peso molecular médio desde 200 até 1500, preferencialmente desde 300 até 1000, mais preferencialmente desde 300 até 750 e em particular desde 350 até 650. Um monómero hidrofílico polietilenoglicol especialmente preferido é um acrilato de C₁-C₂-alcoxi polietilenoglicol e em particular um acrilato de metoxi polietilenoglicol tendo um peso molecular dentro dos limites anteriores

O segundo monómero hidrofílico é preferencialmente seleccionado do grupo constituído por HEA, GMA, NVP,

AA e um (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenoglicol tendo um peso molecular médio desde 200 até 1500, mais preferencialmente do grupo constituído por HEA, GMA, AA e a acrilato de C₁-C₂-alcoxi polietilenoglicol tendo um peso molecular médio desde 200 até 1500, ainda mais preferencialmente do grupo constituído por HEA, AA e um acrilato de metoxi polietilenoglicol tendo um peso molecular médio desde 300 até 1000. De acordo com uma forma de realização preferido da invenção uma mistura de DMA e HEA é utilizado as monómero hidrofílicos. De acordo com uma forma de realização da invenção ainda mais preferida é utilizada uma mistura de DMA, HEA e AA como monómeros hidrofílicos. De acordo com ainda outra forma de realização da invenção preferida é utilizada uma mistura de DMA e GMA como monómeros hidrofílicos. Ainda uma outra forma de realização preferida é dirigida para uma mistura de DMA e (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenoglicol, em que os significados e as preferências anteriores se aplicam, como monómero hidrofílicos.

De um modo geral, DMA está presente como os primeiros monómeros hidrofílicos numa quantidade desde 40 até 90 %, preferencialmente desde 50 até 85 %, mais preferencialmente desde 55 até 80 %, ainda mais preferencialmente desde 70 até 80 % e em particular desde 70 até 75%, cada um em peso relativamente ao peso total dos monómeros hidrofílicos.

HEA, NVP, GMA e o (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi

polietilenoglicol, se estão presentes como o segundo monómero hidrofílico, estão cada um presente independentemente uns dos outros numa quantidade de, por exemplo, desde 10 até 60 %, preferencialmente desde 15 até 50 %, mais preferencialmente desde 20 até 45 %, ainda mais preferencialmente desde 20 até 30 % e em particular desde 25 até 30 %, cada um em peso relativamente ao peso total de monómeros hidrofílicos.

AA, se está presente como o segundo monómero hidrofílico, está presente numa quantidade de, por exemplo, desde 0,5 até 10 %, preferencialmente desde 1 até 5 %, e em particular desde 1 até 3 %, cada um em peso relativamente ao peso total de monómeros hidrofílicos.

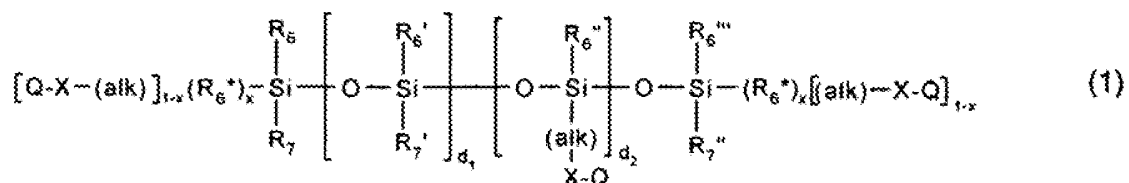
Uma forma de realização preferida diz respeito a uma mistura de monómeros hidrofílicos constituída por 50 a 80 % de DMA e 20 a 50 % de HEA cada um em peso relativamente ao peso total de monómeros hidrofílicos. Uma outra forma de realização preferida diz respeito a uma mistura de monómeros hidrofílicos constituída por 50 a 80 % de DMA, 20 a 45 % de HEA e 1 a 5 % de AA, cada um em peso relativamente ao peso total de monómeros hidrofílicos. Ainda uma outra forma de realização preferida diz respeito a uma mistura de monómeros hidrofílicos constituída por 50 a 80 % de DMA e 20 a 50 % de GMA, cada um em peso relativamente ao peso total de monómeros hidrofílicos. Ainda uma outra forma de realização diz respeito a uma mistura de monómero hidrofílicos constituída por desde 50 até 80 % de DMA e de

20 até 50 % de (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietileno-glicol, em que os significados e as preferências anteriores se aplicam, cada um em peso relativamente ao peso total dos monómeros hidrofílicos.

A escolha do agente de reticulação utilizado no passo (a) pode variar dentro de um grande intervalo e é fortemente dependente da utilização pretendida.

Um grupo de agentes de reticulação adequados compreende polissiloxanos. Um polissiloxano adequado de reticulação pode compreender dois ou mais, preferencialmente desde 2 até 8, mais preferencialmente desde 2 até 4, ainda mais preferencialmente duas, fracções com insaturações etilénicas ligadas de modo terminal ou como ramificação a átomos de silício através de um elemento em ponte adequado. O peso molecular médio do polissiloxano agente de reticulação é, por exemplo, desde 500 até 50000, preferencialmente desde 1000 até 25000, mais preferencialmente desde 2500 até 15000 e em particular desde 2500 até 12000.

Um polissiloxano agente de reticulação preferido é, por exemplo, de fórmula



em que (alk) é alcileno tendo até 20 átomos de carbono que pode ser interrompido por -O-; X é -O- ou -NR₈-, R₈ é hidrogénio ou C₁-C₆-alquilo, Q é um radical orgânico compreendendo um grupo reticulável ou polimerizável, 80-100% dos radicais R₆, R₆[·], R₆^{''}, R₆^{'''}, R₆^{*}, R₇, R₇[·] e R₇^{''}, independentemente uns dos outros, são C₁-C₈-alquilo e 0-20% dos radicais R₆, R₆[·], R₆^{''}, R₆^{'''}, R₆^{*}, R₇, R₇[·] e R₇^{''}, independentemente uns dos outros, são fenilo não substituído ou substituído com C₁-C₄-alquilo ou C₁-C₄-alcoxi, fluoro(C₁-C₁₈-alquilo), ciano(C₁-C₁₂-alquilo); hidroxi-C₁-C₆-alquilo ou amino-C₁-C₆-alquilo, x é o número 0 ou 1, d₁ é um inteiro desde 5 até 700, d₂ é um inteiro desde 0 até 8 se x é 0, e é desde 2 até 10 se x é 1, e a soma de (d₁+d₂) é desde 5 até 700.

Num significado preferido, a soma de (d₁+d₂) é um inteiro desde 10 até 500, mais preferencialmente desde 10 até 300, particularmente preferido desde 20 até 200 e em particular desde 20 até 100. Preferencialmente, d₂ e x são cada um 0. De acordo com ainda outra forma de realização preferida, x é 0 e d₂ é um inteiro desde 1 até 4. De acordo com ainda outra forma de realização preferida, x é 1 e d₂ é um inteiro desde 2 até 4.

Preferencialmente 90 até 100 % dos radicais R₆, R₆[·], R₆^{''}, R₆^{'''}, R₆^{*}, R₇, R₇[·] e R₇^{''}, são C₁-C₄-alquilo, em particular metilo, e 0 a 10 % dos radicais R₆, R₆[·], R₆^{''}, R₆^{'''}, R₆^{*}, R₇, R₇[·] e R₇^{''}, são cada um independentemente uns dos outros amino-C₁-C₄-alquilo ou hidroxi-C₁-C₄-alquilo.

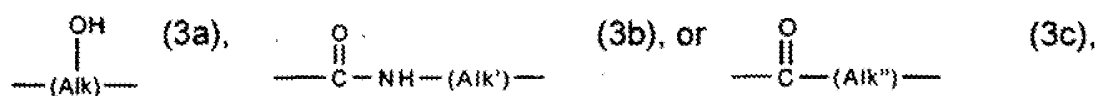
Uma forma de realização preferida dos agentes de reticulação polissiloxanos adequados inclui um radical da fórmula (1) abaixo, em que x é 0, d_2 é 0, d_1 é um inteiro desde 5 até 700, preferencialmente 10 até 500, mais preferencialmente 10 até 300, ainda mais preferencialmente desde 20 até 200 e particularmente preferencialmente desde 20 até 100, R_6 , R_6' , R_6'' , R_7 , R_7' e R_7'' são cada um independentemente uns dos outros C_1 - C_4 -alquilo, em particular metilo, e para (alk), X e Q aplicam-se os significados e preferências dados acima e abaixo.

(alk) é preferencialmente C_2 - C_8 -alcileno, que pode ser interrompido por -O- e mais preferencialmente C_2 - C_6 -alcileno que pode ser interrompido por -O-. Exemplos de radicais (alk) particularmente preferidos são C_2 - C_6 -alcileno linear ou ramificado ou um radical $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, especialmente C_2 - C_4 -alcileno tal como 1,2-etileno, 1,3-propileno ou 1,4-butileno, ou um radical $-(CH_2)_{2-3}-O-(CH_2)_{2-3}-$, em particular $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$.

R_8 é preferencialmente hidrogénio ou C_1 - C_4 -alquilo, e em particular hidrogénio ou C_1 - C_2 -alquilo. X é preferencialmente -O-, -NH ou $-N(C_1-C_2\text{-alquilo})-$, em particular -O- ou especialmente -NH-. Q é, por exemplo, um radical de fórmula



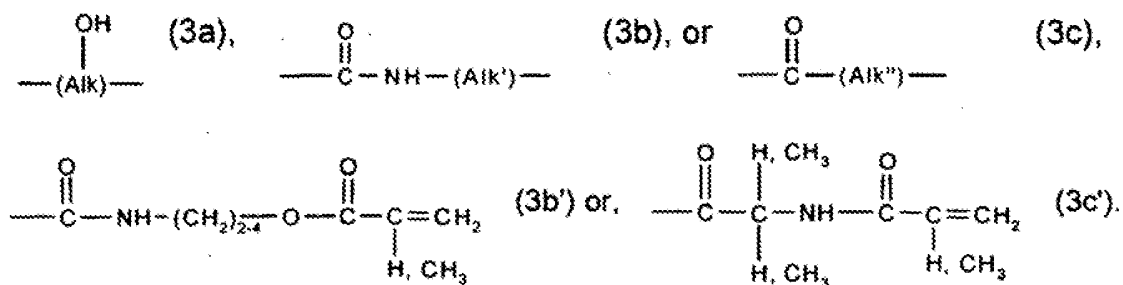
em que R_{11} é hidrogénio ou C_1 - C_4 -alquilo, R_9 e R_{10} são cada um independentemente uns dos outros hidrogénio, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo, carboxi ou halogéneo, X_1 é $-O-$ ou $-NH-$, w é o número 0 ou 1, e A é um radical bivalente



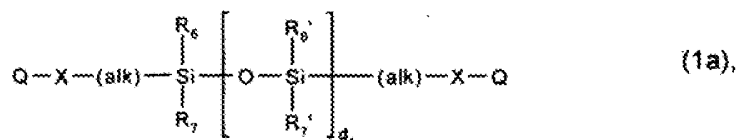
em que (Alk) é C_3 - C_6 -alcileno linear ou ramificado, (Alk') é C_2 - C_{12} -alcileno linear ou ramificado, e (Alk'') é C_1 - C_6 -alcileno linear ou ramificado.

R_{11} é preferencialmente hidrogénio ou metilo. Cada um de R_9 e R_{10} independentemente um do outro é preferencialmente hidrogénio, carboxi, cloro, metilo ou fenilo. Numa forma de realização preferida da invenção, R_9 é hidrogénio ou metilo e R_{10} é hidrogénio ou carboxi. Mais preferencialmente, R_9 e R_{10} são cada um hidrogénio. O radical $-(\text{Alk})\text{-OH}$ na fórmula (3a) é preferencialmente 2-hidroxi-1,3-propileno. (Alk') é preferencialmente C_2 - C_6 -alcileno, mais preferencialmente C_2 - C_4 -alcileno e em particular etileno. (Alk'') é preferencialmente C_1 - C_3 -alcileno, por exemplo metileno ou em particular 1,1-dimetilmetileno.

Radicais $-Q$ especialmente preferidos correspondem à fórmula



Um agente de reticulação de polissiloxano preferido corresponda à fórmula



em que R_6 , R_6' , R_7 e R_7' , são um C_1 - C_4 -alquilo, em particular metilo, d_1 é um inteiro desde 10 até 500, preferencialmente desde 10 até 300, mais preferencialmente desde 20 até 200 e em particular desde 25 até 150, (alk) é C_2 - C_6 alcileno linear ou ramificado ou um radical $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, X é -O- ou em particular -NH- e Q é um radical das fórmulas (2a), (3a'), (3b') ou (3c') anteriores, em particular (2a) ou (3b').

Os agentes de reticulação de polissiloxano são conhecidos ou podem ser obtidos de acordo com métodos conhecidos per se. Por exemplo, os compostos de fórmula (1) ou (1a) podem ser preparados fazendo reagir os compostos correspondentes de fórmula (1) ou (1a), em que Q é hidrogénio com a composto de fórmula (4a) - (4e) como mencionado abaixo sob as condições como descrito para a

preparação de pré-polímeros polimerizáveis. Os compostos de fórmula (1) ou (1a), em que Q é hidrogénio, estão disponíveis comercialmente, por exemplo, a partir de Wacker ou Shin-Etsu.

Em vez de utilizar só um agente de reticulação no fabrico dos pré-polímeros da invenção, podem ser utilizados dois ou mais agentes de reticulação diferentes. Por exemplo, uma mistura de dois ou mais dos anteriormente mencionados agentes de reticulação de polissiloxano com diferentes pesos moleculares pode ser vantajosa. Uma forma de realização preferida diz respeito à utilização de uma mistura de dois agentes de reticulação de polissiloxano diferentes, um tendo um peso molecular médio de desde 1000 até 5000, em particular desde 2500 até 5000, e o segundo tendo um peso molecular médio de desde 8000 até 25000, em particular desde 10000 até 15000. No caso de uma mistura de dois agentes de reticulação de polissiloxano de um peso molecular diferentes, a razão do agente de reticulação de peso molecular mais baixo para o de peso molecular mais alto é, por exemplo, desde 10:90 até 50:50, e é preferencialmente desde 20:80 até 40:60.

O agente de transferência de cadeia utilizado no passo (a) controla o peso molecular do pré-polímero resultante e fornece a funcionalidade para a subsequente adição de um grupo polimerizável ou reticulável. O agente de transferência de cadeia pode compreender um ou mais grupos tiol, por exemplo dois ou mais preferencialmente um

grupo tiol. Um agente de transferência de cadeia adequado inclui tiois orgânicos primários ou mercaptanos tendo um outro grupo funcional tal como, por exemplo, hidroxil, amino, N-C₁-C₆-alquilamino, carboxil ou um seu derivado adequado. Um agente de transferência de cadeia preferido é um tiol cicloalifático ou preferencialmente alifático tendo desde 2 até 24 átomos de carbono e tendo um outro grupo funcional seleccionado de amino, hidroxil e carboxil; nesse sentido, os agentes de transferência de cadeia preferidos são ácidos carboxílicos mercapto alifáticos, hidroximercaptanos ou aminomercaptanos. Exemplos de agentes de transferência de cadeia preferidos particulares são ácido tioglicólico, 2-mercaptoetanol e em especial 2-aminoetanol tiol (cisteína). No caso de uma amina ou um ácido carboxílico, o agente de transferência de cadeia pode estar na forma de uma amina ou ácido livre ou, preferencialmente, na forma de um seu sal adequado, por exemplo um cloridrato no caso de uma amina ou um sal de sódio, potássio ou amina no caso de um ácido. Um exemplo para um agente de transferência de cadeia tendo mais de um grupo tiol é o produto da reacção de um equivalente de dietilenotriamina com dois equivalentes de γ -tiobutirrolactona.

A razão em peso dos monómeros hidrofílicos e do(s) agente(s) de reticulação no passo (a) pode ser escolhida dentro de limites muito latos e é muito dependente da utilização pretendida. Por exemplo, uma razão em peso de desde 35 até 70 % de agente(s) de reticulação : 65 até 30 % de monómeros hidrofílicos provou ser útil para

fins biomédicos. Um intervalo de variação preferido é desde 35 até 65 % de agente(s) de reticulação : 65 até 35 % em peso de monómero hidrofílicos. Um intervalo de variação de peso preferido é desde 40 até 65 % de agente(s) de reticulação: 60 até 35 % de monómero hidrofílicos. O agente de transferência de cadeia pode estar presente na mistura reaccional numa quantidade de, por exemplo, desde 0,5 até 5%, preferencialmente desde 1 até 4 %, e em particular desde 1,5 até 3,5 % em peso, relativamente ao peso combinado dos agentes de reticulação e dos monómero hidrofílicos.

A copolimerização do passo (a) pode ser levada a cabo na presença de um solvente. A escolha do solvente é dependente dos monómeros e dos agentes de reticulação utilizados. Solventes preferidos incluem C₁-C₄-alcoóis tal como metanol, etanol ou n- ou isopropanol; éter cíclico tal como tetrahidrofurano ou dioxano; cetonas tal como metiletilcetona; opcionalmente hidrocarbonetos halogenados tal como tolueno, clorofórmio ou diclorometano; e misturas desses solventes. Solventes preferido são etanol, THF, n- ou isopropanol ou uma mistura de etanol e THF. Os conteúdos de componentes polimerizáveis dentro da solução pode variar dentro de limites muito largos. De modo vantajoso o total de componentes polimerizáveis dentro da solução está dentro do intervalo de ≤ 30 % em peso, preferencialmente ≤ 25 % em peso e mais preferencialmente desde 10 até 20% em peso, em cada caso com base no peso total da solução.

A copolimerização do monómero hidrofílico(s) e do agente de reticulação no passo (a) pode ser induzida de modo fotoquímico ou preferencialmente de modo térmico. Iniciadores de polimerização térmica adequados são conhecidos dos peritos na técnica e compreendem, por exemplo peróxidos, hidroperóxidos, azo-bis(alquilo- ou cicloalquilnitrilos), persulfatos, percarbonatos ou suas misturas. Exemplos são benzoilperóxido, terc-butilo peróxido, di-terc-butil-diperoxiftalato de terc-butilo hidroperóxido, azo-bis(isobutironitrilo) (AIBN), 1,1-azodiisobutiramidina, 1,1'-azo-bis(1-ciclo-hexano-carbonitrilo), 2,2'-azo-bis(2,4-dimetilvaleronitrilo) e outros semelhantes. A polimerização é levado a cabo de modo conveniente num dos solventes mencionados acima a uma temperatura elevada, por exemplo a uma temperatura de desde 25 até 100°C e preferencialmente desde 40 até 80°C. O tempo da reacção pode variar dentro de limites muito largos, mas é convenientemente, por exemplo, desde 1 até 24 horas ou preferencialmente desde 2 até 12 horas. Isto é feito de modo vantajoso com os componentes anteriormente desarejados e com os solventes utilizados na reacção de polimerização e é também levada a cabo a referida reacção de copolimerização sob uma atmosfera inerte, por exemplo sob uma atmosfera de azoto ou de árgon.

A reacção de copolimerização pode ser levada a cabo de modo descontínuo, que é o mesmo que dizer, o monómero hidrofílicos, agente(s) de reticulação, solventes, iniciadores de polimerização e agente de transferência de

cadeia são todos adicionados na sua totalidade num vaso reaccional e a reacção tem lugar, por exemplo, à temperatura ambiente, ou preferencialmente a uma temperatura elevada, por exemplo a uma temperatura desde 35 até 80°C e preferencialmente desde 50 até 80°C, durante um período de time que pode variar dentro de uma limite muito lato dependendo da reactividade específica dos reagente. De um modo geral, o tempo da reacção desde 8 até 20 horas é suficiente para se completar a reacção.

Numa forma de realização da invenção preferida, todos os reagentes excepto o agente de transferência de cadeia são adicionados ao vaso reaccional na sua totalidade, e o agente de transferência de cadeia é então introduzido a uma velocidade que é dependente do progresso da reacção. Por exemplo, o progresso da reacção pode ser monitorizado utilizando cromatografia gasosa, que por sua vez despoleta a adição do agente de transferência de cadeia. Por exemplo, é preferido que seja adicionada uma primeira porção do agente de transferência de cadeia, por exemplo desde 10 até 40% e preferencialmente desde 15 até 35 % em peso do peso total de agente de transferência de cadeia, à mistura reaccional compreendendo o material polimerizável e o catalisador da polimerização, em seguida inicia-se a reacção, por exemplo, ajustando a temperatura da mistura reaccional, em particular aquecendo a mistura reaccional até uma temperatura elevada como mencionado acima, e em seguida adicionando o resto do agente de transferência de cadeia à mistura reaccional a uma taxa

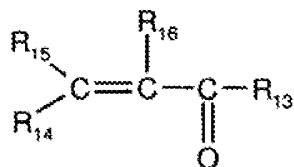
suficiente para manter a concentração inicial do agente de transferência de cadeia no vaso reaccional comparável à concentração inicial desejada até ter sido adicionada a quantidade total desejada do agente de transferência de cadeia. A seguir à adição do agente de transferência de cadeia estar completa, a mistura reaccional é vantajosamente mantida à mesma temperatura reaccional durante algum tempo adicional de modo a que a reacção seja completa. O período de tempo para a adição está dependente da reactividade dos monómeros. Em geral, o doseamento da reacção é levado a cabo a uma temperatura elevada, por exemplo a uma temperatura desde 35 até 80°C e preferencialmente entre 50 e 80°C.

Surpreendentemente, a reacção polimerização de dois ou mais monómero hidrofílicos na presença de um agente de reticulação prossegue de um modo muito controlado e reproduzível e origina copolímeros límpidos à vista que podem ser tratados de modos convencionais utilizando por exemplo extracção, precipitação, ultrafiltração e outras técnicas semelhantes.

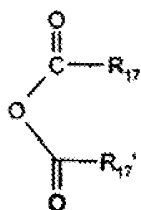
O peso molecular médio dos copolímeros resultantes é fortemente dependente, por exemplo, da quantidade de agente de transferência de cadeia utilizado. Um peso molecular médio de, por exemplo, desde 500 até 200000, preferencialmente desde 750 até 100000, mais preferencialmente desde 750 até 50000, e em particular desde 1000 até 25000 tem provado ser importante.

Um composto orgânico tendo um com ligações duplas com insaturações etilénicas de acordo com o passo (b) é, por exemplo, um composto com insaturações etilénicas tendo desde 2 até 18 átomos-C que é substituído por um grupo reactivo que é co-reactivo com o grupo funcional do agente de transferência de cadeia. Exemplos destes grupos co-reactivos são um grupo carboxilo, éster de ácido carboxílico, anidrido de ácido carboxílico, epóxido, lactona, azlactona ou isocianato, se o grupo funcional do agente de transferência de cadeia é, por exemplo, um grupo amino ou hidroxil; ou são amino, hidroxil, se o grupo funcional do agente de transferência de cadeia é por exemplo, carboxil ou outro semelhante.

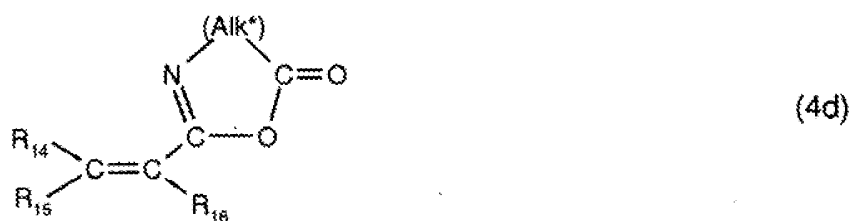
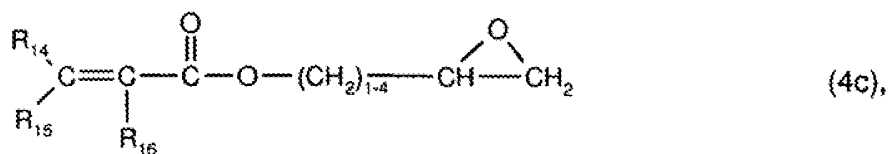
Um grupo de grupos reactivos preferidos compreende carboxil, anidrido de ácido carboxílico, azlactona ou isocianato, em particular isocianato. Um composto orgânico adequado com este grupo reactivo e uma ligação dupla com insaturações etilénicas é, por exemplo, de fórmula



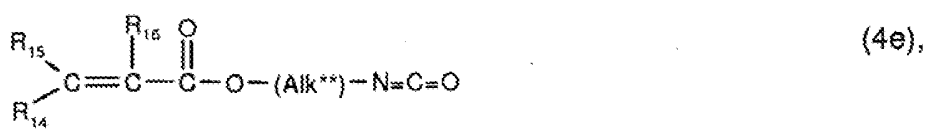
(4a),



(4b),



ou



em que R_{13} é halogéneo, hidroxí, C_1 - C_6 -alcoxi ou fenoxi não substituído ou substituído por hidroxí, R_{14} e R_{15} são cada um independentemente um do outro hidrogénio, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo, carboxi ou halogéneo, R_{16} é hidrogénio, C_1 - C_4 -alquilo ou halogéneo, R_{17} e $R_{17'}$ são cada um radical com uma insaturação etilénica tendo desde 2 até 6 átomos de carbono, ou R_{17} e $R_{17'}$ em conjunto formam um radical bivalente $-C(R_{14})=C(R_{16})-$ em que R_{14} e R_{16} são como definido acima, e (Alk^*) é C_1 - C_6 -alcileno, e (Alk^{**}) é C_2 - C_{12} -alcileno.

As seguintes preferências aplicam-se às variáveis contidas nas fórmula (4a) - (4e):

R_{13} é preferencialmente halogéneo tal como cloro;

hidroxi; ou hidroxi-C₁-C₄-alcoxi, tal como 2-hidroxietilo; em particular é cloro;

uma das variaveis R₁₄ e R₁₅ é preferencialmente hidrogénio e a outra é hidrogénio, metilo ou carboxi. Mais preferencialmente R₁₄ e R₁₅ são cada um hidrogénio;

R₁₆ é preferencialmente hidrogénio ou metilo;

R₁₇ e R₁₇' são preferencialmente cada uma vinilo ou 1-metilvinilo, ou R₁₇ e R₁₇' em conjunto formam um radical -C(R₁₄)=C(R₁₆)- em que R₁₄ e R₁₆ são cada um hidrogénio ou metilo;

(Alk*) é preferencialmente metileno, etileno ou 1,1-dimetilo-metileno, em particular um radical -CH₂- ou -C(CH₃)₂-; e

(Alk**) é preferencialmente C₂-C₄-alcileno e em particular 1,2-etileno.

Compostos orgânicos tendo uma ligação dupla com insaturações etilénicas particularmente preferidos que são co-reactivos com um grupo amino ou hidroxi do agente de transferência de cadeia são metacrilato de 2-isocianoetoetilo (IEM), 2-vinilo-azlactona, 2-vinilo-4,4-dimetilo-azlactona, ácido acrílico ou um seu derivado, por exemplo cloreto de acrilóilo ou anidrido de ácido acrílico, ácido metacrílico ou um seu derivado, por exemplo cloreto de metacrilóilo ou anidrido de ácido acrílico, anidrido de ácido maleico, acrilato de 2-hidroxietilo (HEA), metacrilato de 2-hidroxi (HEMA), acrilato de glicidilo ou metacrilato de glicidilo.

As reacções dos compostos de fórmula (4a)-(4e) com um grupo haleto de ácido carboxílico, grupo anidrido de ácido carboxílico, grupo epóxido, grupo azlactona ou grupo isocianato com um grupo amino ou hidroxil do copolímero formado no passo (a) são bem conhecidas na técnica e podem ser levadas a cabo como descrito na literatura de química orgânica. Em general, o copolímero de acordo com o passo (a) reage em quantidades estequiométricas ou preferencialmente com um excesso dos componentes de fórmula (4a)-(4e).

Por exemplo, a reacção do haleto de ácido carboxílico de fórmula (4a) com um grupo hidroxil- ou amino do copolímero do passo (a) pode ser levada a cabo sob as condições habituais para a formação de ésteres ou amidas, por exemplo a temperaturas de, por exemplo, desde -40 até 80°C, preferencialmente desde 0 até 50°C e mais preferencialmente desde 0 até 25°C, num solvente aprótico dipolar, e.g. tetrahydrofurano, dioxano, DMSO ou um C₁-C₄-alcohol, ou numa mistura de água e um ou mais dos solventes mencionados, na presença de uma base, e.g. um hidróxido de metal alcalino, e, quando aplicável, na presença de um componente tampão tal como carbonato de hidrogénio ou um estabilizante. Estabilizantes adequados são, por exemplo, 2,6-dialquilfenóis, derivados de hidroquinona, e.g. hidroquinona ou éteres monoalquílicos de hidroquinona, ou N-óxidos, e.g. 4-hidroxil-2,2,6,6-tetrametil-piperidil-1-ilo. Os tempos da reacção podem variar dentro de limites muito latos, sendo geralmente um período de, por exemplo, desde 5 minutos até 12 horas, preferencialmente desde 15

minutos até 6 horas e especialmente preferido desde 20 minutos até 3 horas, considerado praticável.

A reacção de um anidrido de ácido carboxílico ou um epóxido de fórmula (4b) ou (4c) com um grupo hidroxil ou amino do copolímero do passo (a) pode ser levada a cabo como descrito na literatura de química orgânica, por exemplo num meio ácido ou básico.

A reacção de uma azlactona de fórmula (4d) com um grupo hidroxil ou amino do copolímero do passo (a) pode ser levada a cabo a temperaturas elevadas, por exemplo a 50 até 75°C, num solvente orgânico adequado, por exemplo um solvente polar apirético tal como DMF, DMSO, dioxano e outros semelhantes, opcionalmente na presença de um catalisador, por exemplo na presença de uma amina terciária tal como trietilamina ou um sal organoestânico tal como dibutilo dilaurato de estanho ou em particular na presença de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

A reacção de um composto de fórmula (4e) com um grupo hidroxil ou amino do copolímero do passo (a) pode ser levada a cabo sob condições que são habituais para a formação de uretanos ou ureias. No caso da formação de uretano é vantajoso levar a cabo a reacção num solvente inerte. Copolímeros da amina do passo (a) podem reagir com um isocianato de fórmula (4e) também num meio aquoso.

Solventes inertes adequados para a reacção de um

copolímero de passo (a) com a composto de fórmula (4e) são solventes apróticos, preferencialmente polares, por exemplo hidrocarbonetos (éter de petróleo, metilciclo-hexano, benzeno, tolueno, xileno), hidrocarbonetos halogenados (clorofórmio, cloreto de metileno, tricloroetano, tetracloreto, clorobenzeno), éteres (éter dietílico, éter dibutílico, éter dimetiletilenoglicólico, éter dimetilglicol-dimetílico, tetrahidrofurano, dioxano), cetonas (acetona, dibutilcetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona), ésteres de ácido carboxílico e lactonas (acetato de etilo de butirolactonas, valerolactonas), amidas alquiladas de ácidos carboxílicos (N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), nitrilos (acetonitrilo), sulfonas e sulfóxidos (sulfóxido de dimetilo, tetrametilenossulfona). São preferencialmente utilizados solventes polares. A temperatura da reacção pode ser, por exemplo, desde -40 até 200°C. Quando são utilizados catalisadores, as temperaturas podem vantajosamente estar no intervalo desde 0 até 50°C, preferencialmente à temperatura ambiente. Catalisadores adequados são, for exemplo, sais metálicos, tal como cloreto férrico ou sais de ácidos carboxílicos de metais alcalinos, aminas terciárias, por exemplo (C₁-C₆-alquil)₃N (triethylamina, tri-n-butylamina), N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilpiperidina, piridina e 1,4-diazo-biciclo-octano. Verificou-se que os sais de estanho são especialmente eficazes, especialmente sais alquílicos de estanho de ácidos carboxílicos, por exemplo dibutilo dilaurato de estanho e dioctoato de estanho. O isolamento e purificação dos compostos preparados é levado a cabo de

acordo com métodos conhecidos, por exemplo métodos de purificação por extracção, cristalização, recristalização ou cromatografia.

Os compostos de fórmula (4a), (4b), (4c), (4d) e (4e) são compostos conhecidos que são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos.

Outro grupo de compostos orgânicos adequados do passo (b) tendo uma ligação dupla com insaturações etilénicas são aqueles que contêm grupo um amino, hidroxí ou epoxi que é co-reactivo com o grupo carboxi grupo ou um seu derivado do copolímero do passo (a). Exemplos são amina alílica, álcool alílico, acrilato e metacrilato de 2-hidroetilo ou preferencialmente um composto de fórmula (9c) abaixo, por exemplo acrilato ou metacrilato de glicidilo. A reacção pode ser levada a cabo como descrito acima para a formação de éster ou amida.

Ao longo da aplicação termos tal como carboxi, ácido carboxílico, -COOH , sulfo, $\text{-SO}_3\text{H}$, amino, -NH_2 e outros semelhantes incluem o ácido livre ou a amina assim como o seu sal adequado, por exemplo um seu sal aceitável para aplicação biomédica e em particular para aplicação ocular tal como, por exemplo, um sal de sódio, potássio, amónio ou outros semelhantes (de um ácido) um hidrohaleto tal como um cloridrato (de uma amina).

Os copolímeros que se podem obter de acordo com a invenção são pré-polímeros e são reticuláveis, mas não reticulados ou, pelo menos, substancialmente não reticulados; para além disso, são estáveis, que é o mesmo que dizer que reticulação espontânea como resultado de homopolimerização não ocorre. Em particular, a quantidade de não voláteis extractáveis que restam depois das referidas operações de tratamento é muito baixa, de modo que os copolímeros reticuláveis podem ser processados para artigos biomédicos sem processos de purificação adicionais morosos.

Os pré-polímeros da invenção são reticuláveis de um modo controlado e extremamente eficaz, em especial na foto-reticulação.

A presente invenção também se relaciona, portanto, com um polímero que pode ser obtido por reticulação por via térmica ou, preferencialmente, por foto-reticulação de um pré-polímero que se pode obter pelo processo descritos acima, na presença ou, preferencialmente, na ausência de um co-monómero vinílico adicional. Estes polímeros reticulados são insolúveis em água.

Na foto-reticulação, um foto-inibidor capaz de iniciar a reticulação de radicais livres pode ser adicionado de modo adequado. Exemplos destes serão familiares a um perito na técnica, foto-iniciadores adequados que podem ser especificamente mencionados são éter metílico de

benzoin, 1-hidroxi-ciclo-hexilfenilcetona, dos tipos Darocure® 1173 ou 2959 ou Irgacure®. A reticulação pode ser formada por radiação actínica, e.g. luz visível, luz UV, ou radiação ionizante, e.g. raios gama ou raios-X. A quantidade do foto-iniciador pode ser seleccionado dentro de limites muito latos, uma quantidade desde 0,01 até 1,5 % em peso e especialmente desde 0,05 até 0,5 % em peso, baseado em cada caso no conteúdo de pré-polímero, tem provado ser benéfica.

O pré-polímero reticulável da invenção é introduzido no processo de reticulação preferencialmente na forma pura, em particular numa forma substancialmente livre de constituintes indesejáveis, tal como, por exemplo, livre de compostos iniciadores monoméricos, oligoméricos ou poliméricos utilizados para a preparação do pré-polímero, e/ou livre dos produtos secundários formados durante a preparação do pré-polímero. Os pré-polímeros na forma pura são obtidos de modo vantajoso pela sua purificação prévia de uma modo conhecido *per se*, por exemplo por precipitação com um solvente adequado, filtração e lavagem, extracção num solvente adequado, diálise, osmose reversa (OR) ou filtração por membrana, sendo a osmose reversa e a filtração por membrana especialmente preferidos.

Os processos de purificação preferidos para os pré-polímeros da invenção, a osmose reversa e a filtração por membrana, podem ser levados a cabo de modos conhecidos *per se*. É possível que a filtração por membrana e a osmose

reversa sejam levadas a cabo de modo repetido, por exemplo desde duas até dez vezes. Alternativamente, a filtração por membrana e a osmose reversa podem ser levadas a cabo de modo contínuo até se atingir o grau de pureza desejado. O grau de pureza seleccionado pode em princípio ser tão elevado como desejado. Em particular, verificou-se que os copolímeros reticuláveis da presente invenção, devido à sua composição química específica, compreendem uma quantidade muito baixa de extractáveis não voláteis, que são produtos secundários indesejáveis que não são removidos pelos referidos processo de tratamento mas podem lixiviar ao longo do tempo; devido a estes copolímeros reticuláveis da presente invenção poderem ser novamente processados para se obter artigos biomédicos sem serem necessários processos de purificação morosos dos referidos artigos biomédicos.

Os pré-polímeros da invenção podem ser reticulados de modo conveniente na forma de uma solução. A solução utilizada para a reticulação é preferencialmente uma solução aquosa ou uma solução compreendendo um ou mais solventes orgânicos diferentes. Solventes orgânicos adequados são em princípio todos os solventes que dissolvem os polímeros de acordo com a invenção e um co-monómero vinílico opcional que podem adicionalmente ser adicionados, e.g. alcoóis, tal como C₁-C₆-alcanóis, e.g. n- ou isopropanol, etanol ou metanol, glicóis tal como etilenoglicol, dietilenoglicol, propilenoglicol, butilenoglicol, amidas de ácidos carboxílicos, tal como dimetilformamida, ou dimetilo sulfóxido, e misturas de solventes adequados, e.g. misturas

de água com um álcool, e.g. uma mistura água/propanol, água/etanol ou água/metanol, ou misturas de água com a glicol.

Deve ser entendido que uma solução contendo um pré-polímero da invenção para preparar lentes pode também compreender vários componentes, tal como, por exemplo, iniciadores de polimerização (e.g., foto-iniciador ou iniciador térmico), um agente de matiz de visibilidade (e.g., corantes, pigmentos, ou suas misturas), agente bloqueador de radiação UV (absorvente), fotossensibilizadores, iniciadores, agentes anti-microbianos (e.g., preferencialmente nanopartículas de prata ou nanopartículas de prata estabilizadas), agentes bioactivos, lubrificantes lixiviáveis, excipientes, e outros semelhantes, como é do conhecimento de um perito na técnica.

Iniciadores, por exemplo, seleccionados de materiais bem conhecidos para essa utilização na técnica da polimerização, podem ser incluídos nos materiais que formam as lentes de modo a promover, e/ou aumentar a velocidade da reacção de polimerização. Um iniciador é um agente químico capaz de iniciar reacções de polimerização. O iniciador pode ser um foto-iniciador ou um iniciador térmico.

Exemplos de pigmentos preferidos incluem qualquer corante permitido para dispositivos médicos e aprovados pela FDA, tal como Azul D&C No. 6, Verde D&C No. 6, Violeta D&C No. 2, violeta de carbazole, alguns complexos de cobre,

alguns óxidos de crômio, vários óxidos de ferro, ftalocianina verde, ftalocianina azul, dióxidos de titânio, etc. Ver Marmiom DM Handbook to U.S. Colorants para uma lista de corantes que podem ser utilizados com a presente invenção. Uma forma de realização mais preferida de um pigmento inclui (C.I. é o no. do índice da cor), sem limitação, para uma cor azul, ftalocianina azul (pigmento azul 15:3, C.I. 74160), azul cobalto (pigmento azul 36, C.I. 77343), pigmento ciano puro BG (Clariant), azul *Permajet* B2G (Clariant); para uma cor verde, ftalocianina verde (Pigmento verde 7, C.I. 74260) e sesquióxido de crômio; para as cores amarelo, vermelho, castanho e preto, vários óxidos de ferro; PR122, PY154, para violeta, violeta de carbazole; para preto, Monolith black C-K (CIBA Specialty Chemicals).

O agente bioactivo incorporado na matriz polimérica é qualquer composto que pode prevenir uma doença oftálmica ou reduzir os sintomas de uma doença oftálmica. O agente bioactivo pode ser um fármaco, um amino ácido (e.g., taurina, glicina, etc.), um polipeptídeo, uma proteína, um ácido nucleico, ou qualquer sua combinação. Exemplos de fármacos úteis incluem, mas não estão limitados a, rebamipida, cetotifeno, olopatidina, cromoglicato de ciclosporina, nedocromilo, levocabastina, lodoxamida, cetotifeno, ou os seus sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis. Outros exemplos de agentes bioactivos incluem ácido 2-pirrolidono-5-carboxílico (PCA), ácidos alfa-hidroxicarboxílicos (e.g., ácidos glicólico, láctico, málico, tartárico,

mandélico e cítrico e seus sais, etc.), ácidos linoleico e gama-linoleico, e vitaminas (e.g., B5, A, B6, etc.).

Exemplos de lubrificantes lixiviáveis incluem sem limitações, materiais semelhantes a mucina e polímeros hidrofílicos não reticuláveis (*i.e.*, sem grupos com insaturações etilénicas). Exemplos de materiais semelhantes a mucina incluem sem limitações, ácido poliglicólico, colagénio, ácido hialurónico, e gelatina.

Qualquer polímero ou copolímero hidrofílicos sem qualquer grupo com insaturações etilénicas podem ser utilizados como lubrificantes lixiviáveis. Exemplos de polímeros hidrofílicos preferidos não reticuláveis incluem, mas não estão limitados a, alcoóis polivinílicos (PVAs), poliamidas, poliimidas, polilactona, um homopolímero de uma lactama vinílica, um copolímero de pelo menos uma lactama vinílica na presença ou na ausência de um ou mais comonómeros hidrofílicos vinílicos, um homopolímero de acrilamida ou metacrilamida, um copolímero de acrilamida ou metacrilamida com um ou mais monómeros vinílicos hidrofílico, óxido de polietileno (*i.e.*, polietilenoglicol (PEG)), um derivado de polioxietileno, poli-N-N-dimetilacrilamida, ácido poliacrílico, poli-2-etilo-oxazolina, polissacarídeos de heparina, polissacarídeos, e suas misturas.

O peso molecular médio, M_n , do polímero hidrofílico não-reticulável é preferencialmente desde 20.000 até 500.000, mais preferencialmente desde 30.000 até 100.000, ainda mais preferencialmente desde 35.000 até 70.000.

De acordo com esta forma de realização da invenção, a foto-reticulação é preferencialmente efectuada a partir de uma solução compreendendo (i) um ou mais copolímeros reticuláveis de acordo com a invenção que podem ser obtidos como resultado do passo de purificação preferido, ultrafiltração, (ii) um ou mais solventes seleccionados do grupo constituído por um C₁-C₆-alcanol, um glicol, uma amida de ácido carboxílico, sulfóxido de dimetilo e água, e opcionalmente (iii) um comonomero vinílico adicional. Por exemplo, foto-reticulação dos pré-polímeros é levada a cabo em água, em etanol ou n- ou iso-propanol, ou numa mistura de água e etanol ou n- ou iso-propanol.

O comonomero vinílico que pode adicionalmente ser utilizado de acordo com a invenção na foto-reticulação pode ser hidrofílico ou hidrofóbico ou pode ser uma mistura de monómeros hidrofóbicos e hidrofílicos. Monómeros vinílicos adequados incluem em especial os que são habitualmente utilizados no fabrico de lentes de contacto. A expressão "monómero hidrofílico vinílico" é entendida como significando um monómero que habitualmente produz um homopolímero que é solúvel em água ou é capaz de absorver pelo menos 10 % em peso de água. De modo análogo, a expressão "monómero hidrofóbico vinílico" é entendida como significando um monómero que habitualmente produz como homopolímero um polímero que é insolúvel em água ou capaz de absorver menos de 10 % em peso de água.

Uma proporção de comonomeros vinílicos, a ser utilizada, é preferencialmente desde 5 até 60 % em peso, especialmente desde 10 até 30 % em peso, de comonomero vinílico relativamente ao peso de prepolímeros da invenção.

É também preferido utilizar comonomero hidrofóbico vinílico ou uma mistura de um comonomero hidrofóbico vinílico com um comonomero hidrofílico vinílico, contendo a mistura pelo menos 50 % em peso de um comonomero hidrofóbico vinílico. Nesse caso, as propriedades mecânicas do polímero podem ser melhoradas sem que o conteúdo de água seja apreciavelmente reduzido. Em princípio, no entanto, ambos os comonomeros hidrofóbicos vinílicos convencionais e comonomeros hidrofílicos vinílicos convencionais são adequados para copolimerização com um pré-polímero da invenção.

Comonomeros hidrofóbicos vinílicos adequados incluem, sem que o que se segue seja uma lista exaustiva, acrilatos e metacrilatos C_1 - C_{18} alquilo, C_3 - C_{18} alquilacrilamidas e -metacrilamidas, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, vinilo- C_1 - C_{18} alcanoatos, C_2 - C_{18} alcenos, C_2 - C_{18} haloalcenos, estirenos, C_1 - C_6 alquilestireno, éteres vinilalquílicos em que a porção alquílica tem desde 1 até 6 átomos de carbono, acrilatos e metacrilatos de C_2 - C_{10} perfluoroalquilos ou acrilatos e metacrilatos parcialmente fluorados correspondentes, acrilatos e metacrilatos de C_3 - C_{12} perfluoroalquilo-etilo-tiocarbonilo-aminoetilo, acriloxi- e metacriloxi-alquilsiloxanos, N-vinilcarbazol, ésteres C_1 - C_{12} al-

quílicos de ácido maleico, ácido fumárico, ácido itacónico, ácido mesacónico e outros semelhantes. Preferidos são, por exemplo, ésteres C₁-C₄alquilícos de ácidos carboxílicos com insaturações vinílicas tendo desde 3 até 5 átomos de carbono ou ésteres vinílicos de ácidos carboxílicos tendo até 5 átomos de carbono.

Exemplos de comonómeros hidrofóbicos vinílicos adequados incluem acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de isopropilo, acrilato de ciclo-hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, valerato de estireno, cloropreno, cloreto de vinilo, cloreto de vinilideno, acrilonitrilo, 1-buteno, butadieno, metacrilonitrilo, viniltolueno, éter vinil etílico, metacrilato de perfluoro-hexiletiltiocarbonilaminoetilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de trifluoroetilo, metacrilato de hexafluoroisopropilo, metacrilato de hexafluorobutilo, metacrilato de tris-trimetilsililoxi-sililopropilo, 3-metacriloxipropilpentametildissiloxano e bis-(metacriloxipropilo)-tetrametildissiloxano.

Comonómeros hidrofílico vinílicos adequados incluem, sem que o que se segue seja uma lista exaustiva, alquilo-acrilatos e metacrilatos inferiores substituídos com hidroxí, acrilamida, metacrilamida, alquilacrilamida e -metacrilamida inferiores, acrilatos e metacrilatos etoxilados, alquilacrilamidas e metacrilamidas inferiores

substituídas com hidroxí, éteres alquil-vinílicos inferiores substituídos com hidroxí, etilenossulfonato de sódio, estirenossulfonato de sódio, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanossulfônico, N-vinilpirrol, N-vinilsuccinimida, N-vinilpirrolidona, 2- ou 4-vinilpiridina, ácido acrílico, ácido metacrílico, amino- (o termo "amino" também inclui amônio quaternário), acrilatos e metacrilatos inferiores de mono-alquilamino- ou di-alquilamino de alquilo inferior, álcool alílico e outros semelhantes. Preferidos são, por exemplo, (met)acrilatos de C₂-C₄alquilo substituídos com hidroxí, lactamas N-vinílicas de cinco a sete membros, (met)-acrilamidas de N,N-di-C₁-C₄alquilo e ácidos carboxílicos com insaturação vinílica tendo um total de desde 3 até 5 átomos de carbono.

Exemplos de comonomeros hidrofílicos vinílicos adequado incluem metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, acrilamida, metacrilamida, dimetilacrilamida, álcool alílico, vinilpiridina, vinilpirrolidina, metacrilato de glicerol, N-(1,1-dimetil-3-oxobutilo)-acrilamida e outros semelhantes.

Comonomeros hidrofóbicos vinílicos preferidos metacrilato e acetato de metilo-vinilo. Comonomeros hidrofílicos vinílicos preferidos são metacrilato e acrilamida de 2-hidroxietilo de N-vinilpirrolidona. Mais preferencialmente, a reticulação dos prepolímeros da invenção é levada a cabo na ausência de um comonomero vinílico.

A solução compreendendo um pré-polímero da invenção pode ser processada de um modo conhecido *per se* para formar moldes, em especial moldagens oftálmicas tal como lentes de contacto, por exemplo levando a cabo a foto-reticulação dos pré-polímeros da invenção num molde adequado, em particular um molde de lente de contacto. Por exemplo, a solução é introduzida num molde oftálmico de um modo conhecido *per se*, tal como, em especial, por um método de doseamento convencional, for exemplo por introdução gota a gota. Moldes adequados são geralmente moldes habituais de lentes de contacto como é sabido no estado da técnica. Assim, as lentes de contactos de acordo com a invenção podem ser fabricadas, por exemplo, de um modo conhecido *per se*, por exemplo num "molde por centrifugação" convencional, como descrito, por exemplo, em US-A-3 408 429, ou pelo designado processo Full-Mold num molde estático, como descrito, por exemplo, em US-A-4347198. Moldes apropriados podem ser, por exemplo, moldes plásticos, por exemplo os feitos de polipropileno, poliestireno, Topas, ou outros semelhantes, ou moldes de vidro, por exemplo os feitos de vidro de quartzo, vidro de quartzo-safira ou outros tipos de vidro. A utilização de moldes reutilizáveis é preferida.

A reticulação pode ser iniciada no molde, por exemplo por radiação actínica, tal como, por exemplo, por luz visível ou luz UV, ou por radiação ionizante, tal como, por exemplo, radiação gama, radiação electrónica ou raios-X. A reticulação pode quando apropriado, ser iniciada de modo térmico ou electroquímico. A atenção deve ser dirigida

para o facto da foto-reticulação poder ser levada a cabo num tempo muito curto, por exemplo em ≤ 30 minutos, preferencialmente ≤ 20 minutos, mais preferencialmente ≤ 5 minutos, ainda mais preferencialmente em ≤ 1 minuto, especialmente em 10 até 45 segundo, especialmente preferido, como revelado nos exemplos.

A abertura do molde de modo que a moldagem possa ser removida do molde pode ser levada a cabo de um modo conhecido *per se*.

Se a moldagem fabricada de acordo com a invenção é a lente de contacto e esta última foi fabricada a partir do pré-polímero da invenção previamente purificado, então normalmente não é necessário que a remoção da moldagem seja seguida por passos de purificação, e.g. extracção, porque os pré-polímeros utilizados não contêm quaisquer constituintes indesejados de baixo peso molecular; consequentemente, o produto reticulado também está livre ou substancialmente livre desses constituintes e subsequente extracção pode ser dispensada. A lente de contacto pode portanto ser directamente convertida numa lente de contacto pronta a usar de um modo convencional por troca de solvente e hidratação. Formas de hidratação adequada capazes de produzir lentes de contacto prontas a ser utilizadas com uma gama de conteúdo de água muito variada são conhecidas de um perito na técnica. A lente de contacto é dilatada, por exemplo, em água, numa solução salina aquosa, especialmente numa solução salina aquosa tendo uma osmolaridade de

aproximadamente desde 200 até 450 miliosmole em 1000 mL (unidade: mosm/L), preferencialmente aproximadamente desde 250 até 350 mosm/L e especialmente aproximadamente 300 mosm/L, ou numa mistura de água ou uma solução salina aquosa com um solvente orgânico polar fisiologicamente tolerável, por exemplo glicerol. A dilatação do pré-polímero em água ou em soluções salinas aquosas é preferida.

As soluções salinas aquosas utilizadas para a hidratação são vantajosamente soluções de sais fisiologicamente toleráveis, tal como sais habituais na área do cuidado de lente de contacto, e.g. sais fosfato, ou agentes isotónicos habituais no campo dos cuidados de lente de contacto, tal como, em especial, haletos de metais alcalinos, e.g. cloreto de sódio, ou misturas das suas soluções. Um exemplo de uma solução salina especialmente adequada é um fluido lacrimal sintético, preferencialmente tamponado, que foi preparada de acordo com o fluido lacrimal natural no que diz respeito ao valor de pH e osmolaridade, e.g. um não tamponado ou preferencialmente tamponado, por exemplo um tampão fosfato tamponado, solução de cloreto de sódio cuja osmolaridade e o valor de pH correspondem à osmolaridade e valor de pH do fluido lacrimal humano.

Os fluidos de hidratação definidos acima são preferencialmente puros, que é o mesmo que dizer que são livres ou substancialmente livres de constituintes indesejáveis. Mais preferencialmente, o fluido de hidratação é

água pura ou um fluido lacrimal sintético como descrito acima.

Se o fabrico da moldagem de acordo com a invenção é uma lente de contacto e se esta última foi fabricada a partir de uma solução aquosa ou uma mesofase de um pré-polímero da invenção previamente purificado, o produto reticulado também não irá conter qualquer impureza perturbadora. Não há normalmente necessidade, portanto, de extracção subsequente. Uma vez que a reticulação é levada a cabo num meio aquoso, não existe também a necessidade de hidratação subsequente. De acordo com uma forma de realização vantajosa, portanto, as lentes de contacto que se podem obter por este processo distinguem-se pelo facto de que são adequadas para serem utilizadas como pretendido sem extracção ou hidratação. A expressão "utilização como pretendido" é entendida neste contexto como significando especialmente que as lentes de contacto podem ser colocadas no olho humano

Os pré-polímeros da invenção são especialmente adequados para o fabrico de artigos produzidos em massa, tal como, por exemplo, lentes de contacto que são utilizadas durante um curto período de tempo, por exemplo durante um mês, uma semana ou só um dia, e são então substituídas por novas lentes. Isto é especialmente verdadeiro se as lentes de contacto são preparadas a partir de uma solução aquosa de um copolímero da invenção que pode ser utilizado no olho sem passos de tratamento subsequentes, tal como extracção ou hidratação.

A invenção também se relaciona com lentes de contacto que compreendem ou, preferencialmente, são substancialmente constituídas por um pré-polímero reticulado da invenção.

Lentes de contacto que se podem obter de acordo com a invenção têm uma gama de propriedades extremamente vantajosas e in comuns. Entre essas propriedades, podem ser mencionadas, por exemplo, a sua excelente compatibilidade com a córnea humana, a qual é devida a um balanço da razão do conteúdo da água, permeabilidade ao oxigénio e propriedades mecânicas. As lentes de contacto da invenção têm ainda uma elevada estabilidade dimensional. Mesmo depois de serem autoclavadas a, por exemplo, aproximadamente 120°C não foram detectadas alterações na forma.

Moldagens obtidas destes pré-polímeros da invenção são preferencialmente pelo menos parcialmente bi-contínuas, isto é o mesmo que dizer que as moldagens têm pelo menos duas fases parcialmente bi-contínuas, em particular uma fase permeável ao oxigénio e uma fase permeável aos iões, que são intercaladas. Devido a esta característica estrutural, as lentes de contacto que se podem obter a partir dos referidos pré-polímeros têm uma série de propriedades incomuns e extremamente vantajosas e são portanto adequadas para serem usadas durante extensos períodos (utilização verdadeiramente extensa, i.e., sete dias ou mais). Entre as propriedades estão, por exemplo, a

sua excelente com a córnea humana e com o fluido das lágrimas, se necessário após tratamento adequado da superfície (e.g. cobertura), que é baseado no balanço da razão entre o conteúdo de água, permeabilidade ao oxigénio, permeabilidade iónica e propriedades mecânicas e de absorção. Isto resulta num conforto elevado e na ausência de irritação e de efeitos alergénicos. Devido às suas propriedades de permeabilidade favoráveis no que diz respeito aos gases (CO_2 e O_2), vários sais, nutrientes, água e diversos outros componentes do fluido lacrimal, as lentes de contacto preparadas de acordo com o processo da invenção não têm efeito, ou virtualmente nenhum efeito, nos processos metabólicos naturais na córnea. Para além disso, as lentes de contacto obtidas de acordo com este processo são opticamente límpidas e transparentes, têm um tempo de vida de armazenagem elevado e boas propriedades mecânicas, por exemplo no que diz respeito ao modulus de elasticidade, alongamento e estabilidade dimensional.

As lentes de contacto moldadas podem ser ainda sujeitas a outros processos, tal como, por exemplo, tratamento da superfície, esterilização e outros semelhantes,

Uma lente de contacto da invenção tem uma permeabilidade ao oxigénio de preferencialmente pelo menos 40 barrers, mais preferencialmente pelo menos 60 barrers, ainda mais preferencialmente 80 barrers; e um modulus elastico de 1,5 MPa ou inferior, preferencialmente 1,2 MPa

ou inferior, mais preferencialmente 1,0 MPa ou inferior. De acordo com a invenção, uma permeabilidade ao oxigénio é uma permeabilidade ao oxigénio aparente (directamente medida quando se testa uma amostra com uma espessura de 100 microns) de acordo com processos descritos nos Exemplos.

Uma lente de contacto da invenção também tem um Coeficiente de Difusão de Fluxo Iónico, D , de, preferencialmente pelo menos $1,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$, ainda mais preferencialmente $2,6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$, ainda mais preferencialmente $6,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$.

Uma lente de contacto da invenção também tem um conteúdo em água de preferencialmente desde 15% até 55%, mais preferencialmente desde 20% até 38% em peso quando completamente hidratada. O conteúdo em água de uma lente de contacto de a hidrogel de silicone pode ser medida de acordo com a Bulk Technique como revelado em US 5.849.811.

Nos Exemplos que se seguem, as quantidades são em peso, a não ser no caso de especificação em contrário, e as temperaturas são dadas em graus Celsius.

Exemplo 1

Preparação de um agente de reticulação PDMS

Num copo de 4 L, mistura-se até à dissolução 24,13 g de Na_2CO_3 , 80 g de NaCl e 1,52 kg de água. Num

outro copo de 4L, dissolve-se 700 g de bis-3-aminopropilopolidimetilsiloxano (Shin-Etsu, PM ca. 11500) em 1000 g de hexano. Um reactor de 4 L é equipado com um agitador mecânico de turbina e uma ampola de adição de 250 mL com controlo de micro-fluxo. As duas soluções são então carregadas para o reactor, e são misturadas durante 15 minutos com agitação vigorosa para originar uma emulsão. Dissolve-se 14,5 g de cloreto de acrilóilo em 100 mL de hexano e transfere-se para a ampola de adição. A solução de cloreto de acrilóilo é adicionada gota a gota à emulsão sob agitação vigorosa durante uma hora. A emulsão é agitada durante 30 minutos até completar a adição e em seguida a agitação é parada e deixam-se as fases separar de um dia para o outro. A fase aquosa é decantada e a fase orgânica é lavada duas vezes com uma mistura de 2,0 kg de NaCl a 2,5% dissolvido em água. A fase orgânica é então seca sobre sulfato de magnésio, filtrada para eliminar até 1,0 μm , e concentrada num evaporador rotativo. O óleo resultante é ainda purificado por secagem em alto vácuo até peso constante. A análise do produto resultante por titulação revelou 0,175 mEq/g de ligações duplas C=C.

Exemplo 2

Preparação de um agente de reticulação PDMS

Num copo de 4 L, mistura-se até à dissolução 61,73 g de Na_2CO_3 , 80 g de NaCl e 1,52 kg de água. Num outro copo de 4L, dissolve-se 700 g de bis-3-aminopropilo-

polidimetilsiloxano (Shin-Etsu, PM ca. 11500) em 1000 g de hexano. Um reactor é equipado com um agitador mecânico de turbina e uma ampola de adição de 250 mL com controlo de micro-fluxo. As duas soluções são então carregadas para o reactor, e são misturadas durante 15 minutos com agitação vigorosa para originar uma emulsão. Dissolve-se 36,6 g de cloreto de acrilóilo em 100 mL de hexano e transfere-se para a ampola de adição. A solução de cloreto de acrilóilo é adicionada gota a gota à emulsão sob agitação vigorosa durante uma hora. A emulsão é agitada durante 30 minutos até completar a adição e em seguida a agitação é parada e deixam-se as fases separar de um dia para o outro. A fase aquosa é decantada e a fase orgânica é lavada duas vezes com uma mistura de 2,0 kg de NaCl a 2,5% dissolvido em água. A fase orgânica é então seca sobre sulfato de magnésio, filtrada para eliminar até 1,0 μm , e concentrada num evaporador rotativo. O óleo resultante é ainda purificado por secagem em alto vácuo até peso constante. A análise do produto resultante por titulação revelou 0,435 mEq/g de ligações duplas C=C.

Exemplo 3

Exemplo Comparativo

A. Preparação do copolímero reticulável

Um reactor revestido de 2 L é equipado com um sistema de recirculação de aquecimento/arrefecimento, um

septo adaptador de entrada, um condensador de refluxo com um adaptador para entrada de N_2 , e agitação mecânica. É formada uma solução por dissolução de 48,76 g do PDMS de reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 1 e 17,71 g de PDMS de reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 2 em 150 g de 1-propanol. Esta solução é transferida para o reactor e é arrefecida a 8°C. A solução é desarejada fazendo um vácuo de pelo menos 5 mBar, mantendo o vácuo durante 15 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto seco. Este processo de desarejamento é repetido 5 vezes no total.

Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador de entrada de vácuo com válvula, dissolveram-se 1,93 g de cloridrato de cisteamina em 300 mL de 1-propanol. Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador de entrada de vácuo com válvula, uma solução de 31,27 g de N,N-dimetilacrilamida (DMA) é dissolvida em 300 mL de 1-propanol. Num outro balão, equipado de modo semelhante, dissolve-se 0,35 g de azo-bis(isobutironitrilo) (AIBN) em 150 g de 1-propanol. Todas estas três soluções são desarejadas duas vezes fazendo vácuo até 60 mBar, mantendo o vácuo durante 5 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto.

O reactor é aberto, sob um fluxo positivo de azoto e as soluções de cloridrato de cisteína, DMA, e AIBN são carregadas para o reactor. Mantendo ainda a temperatura a 8°C, o reactor é desarejado fazendo vácuo até menos de 5

mBar e mantendo-o durante 5 minutos, em seguida é repressurizado com azoto. São realizados um total de quatro ciclos de desarejamento. O reactor é então aquecido a 68°C e é mantido a esta temperatura sob azoto com agitação durante 16 horas. A mistura reaccional é então transferida para um balão e é evaporada a 40°C / 100mBar num evaporador rotativo para remover o 1-propanol. Após remover os primeiros 500 g de 1-propanol, adiciona-se lentamente com agitação 500 g de água para originar uma emulsão. Em seguida retira-se o 1-propanol da emulsão até se recolherem 200 g de destilado. São então adicionados de novo 200 g de água à emulsão, e a troca de solventes continua até se recolher 200 g do destilado final. A emulsão é então diluída a 2,0 kg.

Esta emulsão é então carregada para um reactor de 2 L equipado com agitação mecânica, um sistema de recirculação de arrefecimento, um termómetro, e o medidor de pH e a ponta de dispensador Metrohm Model 718 STAT Titrino. A mistura reaccional é então arrefecida a 1°C. 1,5 g de NaHCO₃ são transferidos para a emulsão e agita-se até dissolver. O Titrino é programado para manter o pH a 9,5 por adição intermitente de uma solução a 15% de hidróxido de sódio. 6,2 mL de cloreto de acrilóilo são então adicionados ao longo de uma hora utilizando uma seringa com bomba. A emulsão é então agitada durante mais uma hora, em seguida o Titrino é programado para neutralizar a mistura reaccional por adição de uma solução a 15% de ácido clorídrico. A emulsão é então retirada do reactor, é

diluída a 3,5 L e é filtrada para retirar partículas até 16 μm . A emulsão é purificada por filtração por membrana (peso molecular nominal de separação, 10 000D) com água desionizada até a condutância do permeato estar abaixo de 2,5 $\mu\text{S/cm}$, e o polímero é isolado por liofilização.

B. Preparação de lentes de contacto

Dissolve-se 18,83 g do polímero obtido de acordo com o passo A. anterior em aproximadamente 200 mL de 1-propanol, concentrado a ca. de 70 g do peso total da solução, e foi filtrado para retirar partículas até 0,45 mm. Recupera-se 67,94 g de solução com 26,53% de sólidos. 4,503 g de uma solução a 1% de 2-hidroxi-4'-hidroxietilo-2-metilpropiofenona (IRGACURE®-2959, Ciba Specialty Chemicals) são adicionados, e em seguida a solução é concentrada até uma peso final de 25,74 g (70,0% sólidos).

200 mg da formulação são doseados para moldes de lentes de contacto de poli(propileno) e os moldes são fechados. Os moldes são então irradiados durante 15 s com uma fonte de luz ultravioleta com uma intensidade de 2,18 mW/cm^2 . Os moldes são então abertos, e as metades dos moldes que têm as lentes agarradas são impregnadas numa mistura de 80% de isopropanol, 20% água (v/v) de um dia para o outro. As lentes são retiradas dos moldes com esta mistura de solventes, em seguida são lavadas duas vezes durante 2 h. As lentes são secas e em seguida hidratadas por imersão em água desionizada. São então lavadas três vezes durante 2 h em água pura (3,0 mL/lente).

C. Determinação de não-voláteis extractáveis (NVE)

40 lentes, que são moldadas nos moldes, são então removidas dos moldes, e não são sujeitas a extracção, são secas sob vácuo (0,1 mBar) à temperatura ambiente durante 16 horas. As lentes são então transferidas para cadinhos tarados. O peso seco da lente é determinado como o peso inicial da lente e as lentes são transferidas para um recipiente, e são adicionados 25 ml de isopropanol ou metanol. As amostras são colocadas num agitador (e.g., placa rotativa) durante aproximadamente 16 horas à temperatura ambiente. As lentes são lavadas duas vezes com isopropanol ou metanol frescos e em seguida são transferidas para cadinhos tarados e são secas numa estufa a 50°C e <10 mBar de vácuo durante aproximadamente 16 horas. Os cadinhos são então removidos da estufa com vácuo e o peso das lentes é determinado (peso final das lentes). O valor "%NVE" referido é expresso como um valor percentual.

Exemplo 4**A. Preparação do copolímero reticulável**

Um reactor revestido de 2 L é equipado com um sistema de recirculação de aquecimento/arrefecimento, um septo adaptador de entrada, um condensador de refluxo com um adaptador para entrada de N₂, e agitação mecânica. É formada uma solução por dissolução de 48,76 g do PDMS de

reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 1 e 17,71 g de PDMS de reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 2 em 150 g de 1-propanol. Esta solução é transferida para o reactor e é arrefecida a 8°C. A solução é desarejada fazendo um vácuo de pelo menos 5 mBar, mantendo o vácuo durante 15 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto seco. Este processo de desarejamento é repetido 5 vezes no total.

Num balão separado equipado com agitação magnética e um adaptador para vácuo com válvula, são dissolvidos 1,93 g de cloridrato de cisteamina em 300 mL de 1-propanol. Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador para vácuo com válvula, dissolve-se uma solução de 36,63 g de acrilato de hidroxietilo (HEA) e 2,14 g de ácido acrílico (AA) em 300 mL de 1-propanol. Num terceiro balão, equipado de modo semelhante, 0,35 g de AIBN são dissolvidos em 150 g de 1-propanol. As três soluções são desarejadas duas vezes fazendo vácuo até 60 mBar, mantendo o vácuo durante 5 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto.

Sob um fluxo positivo de azoto, o reactor é aberto e as soluções de cloridrato de cisteamina, HEA/AA, e AIBN são carregadas para o reactor. Mantendo ainda a temperatura a 8°C, o reactor é desarejado fazendo um vácuo de pelo menos 5 mBar e mantendo o vácuo durante 5 minutos, em seguida re-pressurizando com azoto. Um total de quatro ciclos de desarejamento são levados a cabo. O reactor é

então aquecido a 68°C e mantido a esta temperatura sob azoto com agitação durante 16 horas. O solvente da mistura reaccional é então mudado para água de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 3. A emulsão resultante é então diluída a 2,0 kg.

É então formado um acrilato da emulsão com 6,2 mL de cloreto de acrilóilo pelo procedimento descrito no Exemplo 3. A emulsão é então retirada do reactor, diluída a 3,5 L e filtrada para retirar partículas até 16 μm . A emulsão é purificada por filtração com membrana (peso molecular nominal de separação, 10 000D) com água desionizada até a condutância do permeato estar abaixo de 2,5 $\mu\text{S/cm}$, e o polímero é isolado por liofilização.

B. Preparação de lentes de contacto

Dissolve-se 15,73 g do polímero obtido do passo A em aproximadamente 320 mL de 1-propanol, em seguida seca-se com 1,5 g de sulfato de magnésio e filtra-se para separar até 17 μm utilizando um filtro de vidro sinterizado. São recuperados 312,25 g de solução com 4,61% de sólidos. 3,61 g de uma solução a 1% de 2-hidroxi-4'-hidroxietilo-2-metilpropiofenona (IRGACURE®-2959, Ciba Specialty Chemicals) são adicionados, e em seguida a solução é concentrada a um peso final de 20,57 g (70% sólidos).

A formulação anterior é utilizada para moldagem de lentes como se segue. 200 mg da formulação são doseados

para moldes de poli(propileno) e os moldes são fechados. Os moldes são então irradiados durante 18 s com uma fonte de luz ultravioleta com uma intensidade de 2,01 mW/cm². Os moldes são então abertos, e as lentes são desbloqueadas e lavadas pelo processo do Exemplo 3. 40 lentes são então sujeitas à determinação de %NVE como descrito no Exemplo 3.

Exemplo 5

A. Preparação do copolímero reticulável

Um reactor revestido de 2 L é equipado com um sistema de recirculação de aquecimento/arrefecimento, um septo adaptador de entrada, um condensador de refluxo com um adaptador para entrada de N₂, e agitação mecânica. É formada uma solução por dissolução de 48,76 g do PDMS de reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 1 e 17,71 g de PDMS de reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 2 em 150 g de 1-propanol. Esta solução é transferida para o reactor e é arrefecida a 8°C. A solução é desarejada fazendo um vácuo de pelo menos 5 mBar, mantendo o vácuo durante 15 minutos, e em seguida repressurizando com azoto seco. Este processo de desarejamento é repetido 5 vezes no total.

Num balão separado de 500 ml equipado com agitação magnética e um adaptador para vácuo com válvula, são dissolvidos 1,93 g de cloridrato de cisteamina em 300 mL de 1-propanol. Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador para vácuo com válvula,

dissolve-se uma solução de 36,63 g de acrilato de hidroxietilo (HEA) e 3,06 g de AA em 300 mL de 1-propanol. Num terceiro balão, equipado de modo semelhante, 0,35 g de AIBN são dissolvidos em 150 g de 1-propanol. As três soluções são desarejadas duas vezes fazendo vácuo até 60 mBar, mantendo o vácuo durante 5 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto.

Sob um fluxo positivo de azoto, o reactor é aberto e as soluções de cloridrato de cisteamina, HEA/AA, e AIBN são carregadas para o reactor. Mantendo ainda a temperatura a 8°C, o reactor é desarejado fazendo um vácuo de pelo menos 5 mBar e mantendo o vácuo durante 5 minutos, em seguida re-pressurizando com azoto. Um total de quatro ciclos de desarejamento são levados a cabo. O reactor é então aquecido a 68°C e mantido a esta temperatura sob azoto com agitação durante 16 horas. É então feita a troca de solvente da mistura reaccional com água de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 3. A emulsão resultante é então diluída a 2,0 kg.

É então formado um acrilato da emulsão com 6,2 mL de cloreto de acrilóilo pelo procedimento descrito no Exemplo 3. A emulsão é então retirada do reactor, diluída a 3,5 L e filtrada para retirar partículas até 16 μm . A emulsão é purificada por filtração com membrana (peso molecular nominal de separação, 10 000D) com água desionizada até a condutância do permeato estar abaixo de 2,5 $\mu\text{S/cm}$, e o polímero é isolado por liofilização.

B. Preparação de lentes de contacto

Dissolve-se 18,59 g do polímero obtido do passo A em aproximadamente 200 mL de 1-propanol, em seguida seca-se com 1,5 g de sulfato de magnésio e filtra-se para separar até 17 μm utilizando um filtro de vidro sinterizado. São recuperados 154,5 g de solução com 10,26% de sólidos. 3,96 g de uma solução a 1% de 2-hidroxi-4'-hidroxietil-2-metilpropiofenona (IRGACURE®-2959, Ciba Specialty Chemicals) são adicionados, e em seguida a solução é concentrada a um peso final de 22,64 g (70% sólidos).

A formulação anterior é utilizada para moldagem de lentes como se segue. 200 mg da formulação são doseados para moldes de poli(propileno) e os moldes são fechados. Os moldes são então irradiados durante 23 s com uma fonte de luz ultravioleta com uma intensidade de 1,6 mW/cm². Os moldes são então abertos, e as lentes são desbloqueadas e lavadas pelo processo do Exemplo 3. 40 lentes são então sujeitas à determinação de %NVE como descrito no Exemplo 3.

Tabela 1 Listagem das características das lentes produzidas nos Exemplos 3, 4 e 5:

Exemplo	Alongamento de Ruptura	Modulo E'	%NVE
Exemplo 3 (técnica anterior)	330%	0,48 Mpa	24%
Exemplo 4	265%	0,74 Mpa	13%
Exemplo 5	220%	0,70 Mpa	5,8%

Como pode ser visto na tabela, existe uma grande, e inesperadamente vantagem positiva que ocorre unicamente pela substituição de quantidades equimolares de outros monómeros, tal como ácido acrílico ou acrilato de hidroxietilo, por N,N-dimetilacrilamida na técnica anterior. Podem-se conseguir menor quantidade de extractáveis sem uma perda substancial de tenacidade ou flexibilidade da lente.

Exemplo 6

A. Preparação do copolímero reticulável

Um reactor revestido de 2 L é equipado com um sistema de recirculação de aquecimento/arrefecimento, um condensador de refluxo, um adaptador para entrada de N₂/vácuo, um adaptador com um tubo de alimentação e agitação mecânica. É formada uma solução por dissolução de 90,00 g do PDMS de reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 1 e 30,00 g de PDMS de reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 2 em 480 g de 1-propanol. Esta solução é transferida para o reactor e é arrefecida a 8°C. A solução é desarejada fazendo um vácuo de pelo menos 5 mBar, mantendo o vácuo durante 15 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto seco. Este processo de desarejamento é repetido 3 vezes no total. O reactor é mantido numa atmosfera de azoto seco.

Num balão separado, é preparada uma solução de monómero misturando 1,50 g de cloridrato de cisteamina, 0,3

g de AIBN, 55,275 g de DMA, 18,43 g de HEA e 364,5 g de 1-propanol no mesmo modo que descrito no Exemplo 4. Esta solução é filtrada com um papel de filtro Waterman 540, e em seguida transfere-se para o reactor através da unidade de desarejamento e uma bomba de HPLC com uma velocidade de fluxo de 3,0 mL/minuto. A temperatura da reacção é então aumentada para 68°C com uma rampa de aquecimento durante cerca de uma hora.

Num segundo balão, é preparada uma solução de alimentação misturando 4,5 g de cloridrato de cisteamina e 395,5 g de 1-propanol e em seguida é filtrada com um papel de filtro Waterman 540. Quando temperatura do reactor atinge os 68°C, esta solução é lentamente doseada para o reactor através da bomba de desarejamento/HPLC ao longo de 3 horas. A reacção continua então a 68°C durante mais 3 horas, em que se pára o aquecimento e se deixa o reactor arrefecer até à temperatura ambiente.

A mistura reaccional é transferida para um balão e o solvente é eliminado a 40°C sob vácuo num evaporador rotativo até restar 1000 g de amostra. A solução é então misturada lentamente com 2000 g de água desionizada com agitação rápida. É removido mais solvente até restar cerca de 2000 g de amostra. Durante o processo de eliminação, a solução torna-se gradualmente numa emulsão. O material resultante é purificado por filtração por membrana sobre uma membrana que retira até um peso molecular de 10 kD até a condutância do permeato estar abaixo de 2,5 μ S/cm.

É então formado um acrilato da solução do copolímero purificado do mesmo modo que descrito no Exemplo 3 excepto que são utilizados 7,99 g de NaHCO_3 e 11,59 mL de cloreto de acrilóilo para a reacção. O produto é purificado por filtração por membrana sobre uma membrana que retira até um peso molecular de 10 kD até a condutância do permeato estar abaixo de 2,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$. O macrómero final é isolado por liofilização.

B. Preparação de lentes de contacto

O macrómero do passo A. é formulado do mesmo modo que o descrito no Exemplo 3 excepto que a solução é concentrada até um peso final correspondendo a 65,0% de conteúdo de sólidos.

A formulação anterior é utilizada para moldagem de lentes e para determinar os extractáveis pelos processo do Exemplo 3.

Exemplo 7

A. Preparação do copolímero reticulável

Um reactor revestido de 2 L é equipado com um sistema de recirculação de aquecimento/arrefecimento, um condensador de refluxo, um adaptador para entrada de N_2 /vácuo, um adaptador com um tubo de alimentação e

agitação mecânica. É formada uma solução por dissolução de 60,00 g do PDMS de reticulação produzido pelo processo descrito no Exemplo 1 em 241,6 g de 1-propanol. Esta solução é transferida para o reactor e é arrefecida a 8°C. A solução é desarejada fazendo um vácuo de pelo menos 15 mBar, mantendo o vácuo durante 15 minutos, e em seguida repressurizando com azoto seco. Este processo de desarejamento é repetido 3 vezes no total. O reactor é mantido sob um atmosfera de azoto seco.

Num balão separado, é preparada uma solução de monómero misturando 1,05 g de cloridrato de cisteamina, 25,83 g de DMA, e 11,07 g de acrilato de metoxi poli(etilenoglicol) (peso molecular = 454) e 140 g de 1-propanol no mesmo modo que descrito no Exemplo 4. Esta solução é filtrada com um papel de filtro Waterman 540, e em seguida transfere-se para o reactor através da unidade de desarejamento e a bomba de HPLC com uma velocidade de fluxo de 3,0 mL/minuto. A temperatura da reacção é então aumentada para 68°C com uma rampa de aquecimento durante cerca de uma hora.

Num segundo balão, foi preparada uma solução de iniciador dissolvendo 0,1 g de AIBN em 40 mL de 1-propanol. A solução é então desarejada 3 vezes fazendo vácuo até 80 mBar, mantendo o vácuo durante 5 minutos, e em seguida repressurizando com azoto.

Num terceiro balão, é preparada uma solução de

alimentação misturando 1,95 g de cloridrato de cisteamina e 198,4 g de 1-propanol e em seguida é filtrada com um papel de filtro Waterman 540. Esta solução faz vários ciclos através da bomba de desarejamento/HPLC durante vários minutos.

Quando a temperatura do reactor atinge os 68°C, a solução de iniciador é injectada no balão reaccional, e é activada a bomba de doseamento, transferindo a cisteamina para o reactor através da bomba de desarejamento/HPLC ao longo de 2 horas. A reacção continua então a 68°C durante mais 6 horas, durante esse tempo o aquecimento é parado e deixa-se o reactor arrefecer até à temperatura ambiente.

A mistura reaccional é transferida para um balão e o solvente é eliminado a 40°C sob vácuo num evaporador rotativo até restarem 1000 g da amostra. A solução é então misturada lentamente com 1000 g de água desionizada com agitação rápida. É removido mais solvente até restar cerca de 1000 g de amostra. Durante o processo de eliminação, a solução torna-se gradualmente numa emulsão. O material resultante é purificado por filtração por membrana sobre uma membrana que retira até um peso molecular de 10 kD até a condutância do permeato estar abaixo de 2,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

É então formado um acrilato da solução do copolímero purificado do mesmo modo que descrito no Exemplo 3 excepto que são utilizados 7,99 g de NaHCO_3 e 11,59 mL de cloreto de acrilóilo para a reacção. O produto é purificado

por filtração por membrana de novo sobre uma membrana que retira até um peso molecular de 10 kD até a condutância do permeato estar abaixo de 2,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$. O macrómero final é isolado por liofilização.

B. Preparação de lentes de contacto

O macrómero do passo A. anterior é formulado do mesmo modo como descrito no Exemplo 4 excepto que a solução é concentrada até um peso final correspondendo a 65,0% de conteúdo de sólidos.

A formulação anterior é utilizada para moldagem de lentes seguindo o processo descrito no Exemplo 3.

Tabela 2 Listagem das características das lentes produzidas nos Exemplos 6 e 7:

Exemplo	Alongamento de Ruptura	Modulo E'	%NVE
Exemplo 6	240%	1,11 Mpa	4,6%
Exemplo 7	295%	0,73 Mpa	4,8%

Exemplo 8

A. Preparação do copolímero reticulável

Um reactor revestido de 2 L é equipado com um sistema de recirculação de aquecimento/arrefecimento, um

septo adaptador para entrada, um condensador de refluxo, um adaptador para entrada de N₂, e agitação mecânica. É formada uma solução por dissolução de 54,86 g de PDMS-DAM produzido pelo processo descrito no Exemplo 1 e 6.24 de PDMS-DAM produzido pelo Exemplo 2 em 200 g de 1-propanol. Esta solução é transferida para o reactor e é arrefecida a 8°C. A solução é desarejada fazendo um vácuo de pelo menos 15 mBar, mantendo o vácuo durante 15 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto seco. Este processo de desarejamento é repetido 5 vezes no total.

Num balão separado de 500 ml equipado com agitação magnética e um adaptador para vácuo com válvula, são dissolvidos 2,84 g de cloridrato de cisteamina em 140 mL de 1-propanol. Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador para vácuo com válvula, dissolve-se uma solução de 28,84 g de N,N-dimetilacrilamida (Bimax Corporation) e acrilato de hidroxietilo (Aldrich) em 210 g de 1-propanol. Num balão de 125 mL, equipado de modo semelhante, dissolve-se 0,14 g de azo-bis(isobutironitrilo) (Aldrich) em 14 g de 1-propanol. Num quarto balão, um balão de 100 mL, dissolve-se 0,72 g de acrilato de hidroxietilo e 2,88 g de N,N-dimetilacrilamida em 21 g de 1-propanol. As quatro soluções foram desarejadas duas vezes fazendo vácuo até 60 mBar, mantendo o vácuo durante 5 minutos, e em seguida foi re-pressurizado com azoto.

O reactor é aberto, sob um fluxo positivo de azoto, e as soluções de cloridrato de cisteína, e a mais

volumosa das duas soluções N,N-dimetilacrilamida / acrilato de hidroxietilo foi carregada para o reactor. Mantendo ainda a temperatura a 8°C, o reactor é desarejado fazendo vácuo até menos de 5 mBar e mantendo-o durante 5 minutos, em seguida é re-pressurizado com azoto. São realizados um total de quatro ciclos de desarejamento. A solução contendo 0,72 g de acrilato de hidroxietilo e 2,88 g de N,N-dimetilacrilamida é transferida para o reservatório de uma bomba de HPLC Alltech 301 equipada com uma unidade de desarejamento em contínuo Alltech 590516. O tubo de saída é posicionado de modo a que o fluido volte para o reservatório, e a bomba é posta a trabalhar a uma velocidade de 0,146 mL/min durante 30 minutos para desoxigenar mais a solução.

O reactor é então aquecido a 68°C, e a bomba de HPLC é parada e o fluxo de saída é fixado para que o fluido caia na mistura reaccional sem contactar com as paredes do vaso. Quando está a essa temperatura, a solução de azobis(isobutironitrilo) é injectada no reactor com uma seringa e a bomba de HPLC é iniciada. A solução é doseada para o reactor ao longo de três horas, e em seguida passa-se 10 mL de propanol filtrado através dos tubos de HPLC para o reactor como uma lavagem. O reactor é então arrefecido até à temperatura ambiente.

A mistura reaccional é então transferida para um balão e é evaporada a 40°C / 100mBar num evaporador rotativo para remover o 1-propanol. Após serem removidos os

primeiros 344 g de 1-propanol, adiciona-se muito lentamente 500 g de água com agitação para formar uma emulsão. A emulsão é em seguida evaporada de novo para eliminar o 1-propanol até se recolher 473 g de destilado. Adicionou-se mais 600 g de água à emulsão, e a troca de solvente continua até se recolher um final de 150 g de destilado. É então formado um acrilato da emulsão com 6,2 mL de cloreto de acrilóilo pelo procedimento descrito no Exemplo 3. A emulsão é então retirada do reactor, diluída a 3,5 L e filtrada para retirar partículas até 16 μm . A emulsão é purificada por filtração com membrana (peso molecular nominal de separação, 10 000D) com água desionizada até a condutância do permeato estar abaixo de 2,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$, e o polímero é isolado por liofilização.

B. Preparação de lentes de contacto

20,71 g de polímero produzido pelo método anterior são dissolvidos em 107,34 g de 1-propanol e é filtrado para retirar partículas 17 μm . 117,83 g de produto são recuperados até 16,22% de sólidos. Foram adicionados 4,78 g de uma solução de Irgacure-2959 1% em 1-Propanol, e a solução é concentrada num evaporador rotativo até um peso total de 29,40 g.

A formulação anterior é doseada para moldes de polipropileno e é irradiada durante 13,22 s com uma fonte de luz ultravioleta com uma intensidade de 1,89 mW/cm². As lentes são desbloqueadas com uma mistura de 80/20 (v/v)

isopropanol e água, e em seguida são hidratadas por imersão em água durante um dia. As lentes têm as propriedades que se seguem:

Tabela 3 Listagem das características das lentes produzidas no Exemplo 8:

Exemplo	Conteúdo em água %	Modulo E'	%NVE (em metanol)
Exemplo 8	24,5%	0,7 Mpa	4,5%

E' Modulus é medido num aparelho de teste de tracção Vitrodyne. O conteúdo de água é determinado pesando as lentes molhadas, em seguida secando as lentes a 50°C sob vácuo (<10 mBar), e pesando as lentes secas. A diferença expressa como uma percentagem das lentes molhadas é o conteúdo em água.

Extractáveis são medidos de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 3. É utilizado metanol na extracção para este Exemplo 8.

Exemplo 9

Um reactor revestido de 2 L é equipado com um sistema de recirculação de aquecimento/arrefecimento, um septo adaptador de entrada, um condensador de refluxo com um adaptador para entrada de N₂, e agitação mecânica. É formada uma solução por dissolução de 48,76 g do PDMS-DAm

produzido pelo processo descrito no Exemplo 1 e 17,71 g de PDMS-DAm produzido pelo processo descrito no Exemplo 2 em 150 g de 1-propanol. Esta solução é transferida para o reactor e é arrefecida a 8°C. A solução é desarejada fazendo um vácuo de pelo menos 5 mBar, mantendo o vácuo durante 15 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto seco. Este processo de desarejamento é repetido 5 vezes no total.

Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador de entrada de vácuo com válvula, dissolveram-se 1,93 g de cloridrato de cisteamina em 300 mL de 1-propanol. Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador de entrada de vácuo com válvula, uma solução de 31,27 g de N,N-dimetilacrilamida (Bimax Corporation) é dissolvida em 300 mL de 1-propanol. Num terceiro balão, equipado de modo semelhante, dissolve-se 0,35 g de azo-bis(isobutironitrilo) (AIBN) em 150 g de 1-propanol. Todas estas três soluções são desarejadas duas vezes fazendo vácuo até 60 mBar, mantendo o vácuo durante 5 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto.

O reactor é aberto, sob um fluxo positivo de azoto e as soluções de cloridrato de cisteína, N,N-dimetilacrilamida, e azo-bis(isobutironitrilo) são carregadas para o reactor. Mantendo ainda a temperatura a 8°C, o reactor é desarejado fazendo vácuo até menos de 5 mBar e mantendo-o durante 5 minutos, em seguida é re-pressurizado com azoto. São realizados um total de quatro ciclos de

desarejamento. É retirada uma amostra da mistura reacional. O reactor é então aquecido a 68°C e é mantido a esta temperatura sob azoto com agitação. É retirada uma amostra do reactor logo que a temperatura atinge os 68°C, no instante 1,63 horas, no instante 2,5 horas, no instante 4,5 horas, e no instante 19 horas. Estas amostras são armazenadas a -10°C até estarem prontas para ser analisadas.

As amostras são analisadas por cromatografia em fase gasosa para determinar o consumo de N,N-dimetilacrilamida. A cromatografia é levada a cabo num aparelho Agilent 6890, utilizando uma injeção do tipo *splitless* com uma temperatura de entrada de 250°C, utilizando uma coluna DB-1, fase móvel de hélio, uma isobárica a 7,7 psi. É utilizado um detector de ionização de chama. O forno do GC é programado para uma temperatura inicial de 100°C e para se manter durante 10 minutos; uma rampa de 5°C/min a 175°C; uma rampa de 15°C/min a 325°C; e em seguida manter a 325°C durante cinco minutos. As quantidades de N,N-dimetilacrilamida são quantificadas por comparação da área em relação a padrões conhecidos, por métodos conhecidos dos peritos na técnica.

Exemplo 10

Um reactor revestido de 2 L é equipado com um sistema de recirculação de aquecimento/arrefecimento, um septo adaptador de entrada, um condensador de refluxo com

um adaptador para entrada de N₂, e agitação mecânica. É formada uma solução por dissolução de 50,83 g do PDMS-DAm produzido pelo processo descrito no Exemplo 1 e 12,93 g de PDMS-DAm produzido pelo processo descrito no Exemplo 2 em 150 g de 1-propanol. Esta solução é transferida para o reactor e é arrefecida a 8°C. A solução é desarejada fazendo um vácuo de pelo menos 5 mBar, mantendo o vácuo durante 15 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto seco. Este processo de desarejamento é repetido 5 vezes no total.

Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador de entrada de vácuo com válvula, dissolveram-se 2,86 g de cloridrato de cisteamina em 300 mL de 1-propanol. Num outro balão de 500 mL equipado com agitação magnética e um adaptador de entrada de vácuo com válvula, uma solução de 20,53 g de acrilato de hidroxietilo e 17,57 g de N,N-dimetilacrilamida é dissolvida em 300 mL de 1-propanol. Num terceiro balão, equipado de modo semelhante, dissolve-se 0,12 g de azo-bis(isobutironitrilo) (AIBN) em 150 g de 1-propanol. Todas estas três soluções são desarejadas duas vezes fazendo vácuo até 60 mBar, mantendo o vácuo durante 5 minutos, e em seguida re-pressurizando com azoto.

O reactor é aberto, sob um fluxo positivo de azoto, e cloridrato de cisteína e soluções de monómero são carregada para o reactor. Mantendo ainda a temperatura a 8°C, o reactor é desarejado fazendo vácuo até menos de 5

mBar e mantendo-o durante 5 minutos, em seguida é repressurizado com azoto. São realizados um total de quatro ciclos de desarejamento. É retirada uma amostra da mistura reaccional. O reactor é então aquecido a 68°C e é mantido a esta temperatura sob azoto com agitação. A solução desarejada de azo-bis(isobutironitrilo) é injectada para a mistura reaccional e é retirada uma amostra. É retirada uma nova amostra do reactor 1 hora após atingir os 68°C, no instante 5 horas, no instante 18,75 horas, e no instante 21 horas. Estas amostras são armazenadas a -10°C até estarem prontas para ser analisadas. As amostras são analisadas por cromatografia em fase gasosa para determinar o consumo de N,N-dimetilacrilamida do mesmo modo que descrito no Exemplos Comparativo 8. Os dados são mostrados na tabela que se segue:

Tabela 4 Listagem da % de consumo de DMA com o tempo para os Exemplos 9 e 10

Tempo (h)	% de consumo de DMA Exemplo 9	% de consumo de DMA Exemplo 10
0	10	0
0,5	20	-
1	90	30
2	95	55
3	95	-
5	-	70
18	-	90

No Exemplo 10, a mistura de monómeros é equimolar HEA : DMA. Os dados acima indicam que a reactividade do DMA no Exemplo 10 é muito mais baixa do que quando a DMA é o único monómero no Exemplo 9.

Lisboa, 18 de Agosto de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Pré-polímero reticulável por via actínica que é obtido por: (a) copolimerização de uma mistura polimerizável para obter um copolímero que apresenta os primeiros grupos funcionais, em que a mistura polimerizável compreende um primeiro monómero hidrofílico, pelo menos um agente de reticulação contendo um polissiloxano, um agente de transferência de cadeia tendo um primeiro grupo funcional, um segundo monómero hidrofílico; e (b) fazendo reagir um composto orgânico com o produto da copolimerização para formar o pré-polímero reticulável contendo grupos com insaturação etilénica, em que o composto orgânico compreende um grupo com insaturação etilénica e um segundo grupo funcional, em que o segundo grupo funcional do composto orgânico reage com um dos primeiros grupos funcionais do produto de copolimerização, em que o segundo monómero hidrofílico está presente numa quantidade suficiente para produzir o pré-polímero resultante que, após purificação, pode ser reticulado por via actínica ou térmica para formar um material de hidrogel de silicone, em que o material de hidrogel de silicone compreende uma quantidade de elementos extractáveis não voláteis inferior ou igual a 10%.

2. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 1, em que o material de hidrogel de silicone compreende uma quantidade de elementos extractáveis não voláteis inferior ou igual a 10%, em que o segundo monómero hidrofílico

seleccionado do grupo constituído por acrilato de 2-hidroxietilo (HEA), metacrilato de glicidilo (GMA), N-vinilpirrolidona (NVP), ácido acrílico (AA), e um (met)-acrilato de C₁-C₄-alcoxi de polietilenoglicol tendo um peso molecular médio desde 200 a 1500.

3. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 2, em que o material de hidrogel de silicone tem 5% ou menos de extractáveis não voláteis.

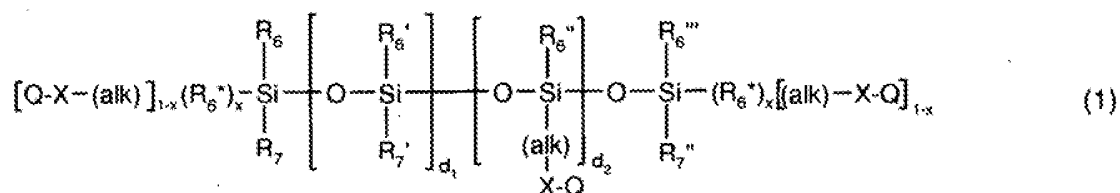
4. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 2, em que o primeiro monómero hidrofílico é (C₁-C₄-alquilo)acrilamida, N,N-di-(C₁-C₄-alquilo)acrilamida, ou misturas destes.

5. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 2, em que o primeiro monómero hidrofílico é DMA e o segundo monómero hidrofílico é um (meta)acrilato de C₁-C₄-alcoxi de polietilenoglicol glicol tendo um peso molecular médio desde 300 a 1000.

6. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 2, em que o primeiro monómero hidrofílico é DMA e o segundo monómero hidrofílico é HEA.

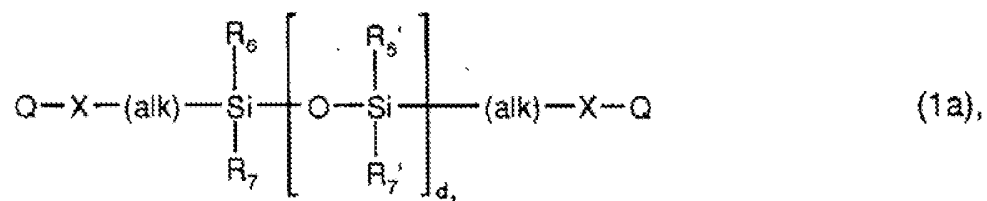
7. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 2, em que o primeiro monómero hidrofílico é DMA e o segundo monómero hidrofílico é uma mistura de HEA e AA.

8. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 2, em que o agente de reticulação contendo polissiloxano é um polissiloxano de fórmula

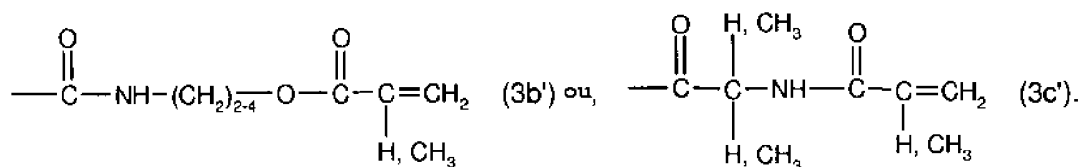
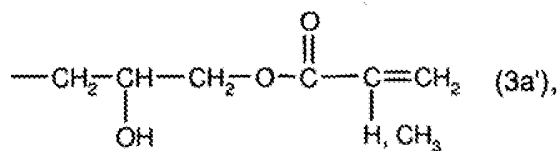
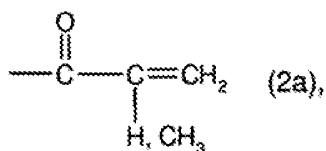


em que (alk) é um alcileno tendo até 20 átomos de carbono que pode ser interrompido por -O-; X é -O- ou -NR₈-, R₈ é hidrogénio ou C₁-C₆-alquilo, Q é um radical orgânico compreendendo um grupo reticulável ou polimerizável, 80-100% dos radicais R₆, R₆', R₆'', R₆'', R₆'', R₆'', R₇, R₇' e R₇'', independentemente uns dos outros, são C₁-C₈-alquilo e 0-20% dos radicais R₆, R₆', R₆'', R₆'', R₆'', R₆'', R₇, R₇' e R₇'', independentemente uns dos outros, são fenilo não substituído ou substituído por C₁-C₄-alquilo ou C₁-C₄-alcoxi, fluoro(C₁-C₁₈-alquilo), ciano(C₁-C₁₂-alquilo), hidroxí-C₁-C₆-alquilo ou amino-C₁-C₆-alquilo, x é o número 0 ou 1, d₁ é um inteiro desde 5 até 700, d₂ é um inteiro desde 0 até 8 se x é 0, e é desde 2 até 10 se x é 1, e a soma de (d₁+d₂) é desde 5 até 700.

9. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 2, em que o agente de reticulação que contém um polissiloxano é um polissiloxano de fórmula



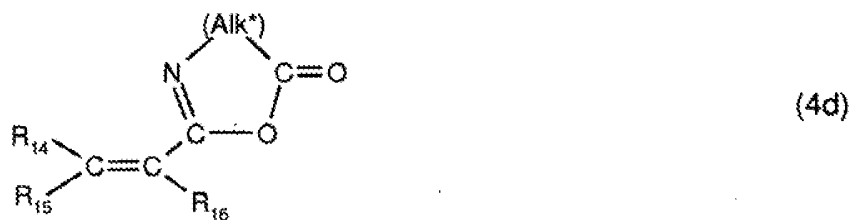
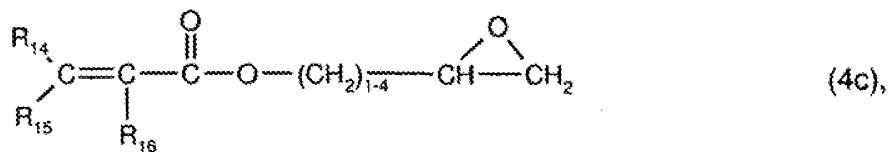
em que R_6 , R_6' , R_7 e R_7' são cada um deles metilo, d_1 é um inteiro desde 10 até 300, (alk) é um C_2 - C_6 alcileno linear ou ramificado ou um radical $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, X é -O- ou -NH- e Q é um radical de fórmula



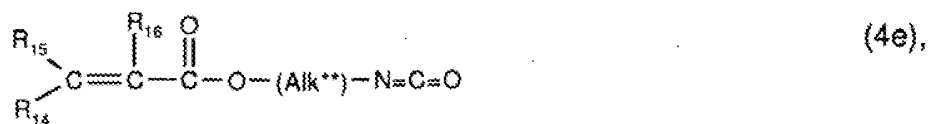
10. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de transferência de cadeia é um tiol orgânico primário tendo um grupo hidroxil, amino, N- C_1 - C_6 -alquilamino ou carboxil.

11. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 1, em que os componentes no passo (a) são utilizados numa razão molar de 0,5 até 5 equivalentes de agente de transferência de cadeia : 1 equivalente de agente de reticulação que contém polissiloxano: de 5 até 60 de equivalentes de monómero(s) hidrofílico(s).

12. Pré-polímero de acordo com a reivindicação 1, em que o copolímero do passo (a) reage no passo (b) com um composto de fórmula



ou



em que R_{13} é halogéneo, hidroxí, C_1 - C_6 -alcoxi ou fenoxi não substituído ou substituído por hidroxí, R_{14} e R_{15} são cada um independentemente um do outro hidrogénio, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo, carboxi ou halogéneo, R_{16} é hidrogénio, C_1 - C_4 -alquilo ou halogéneo, R_{17} e $R_{17'}$ são cada um radical com uma insaturação etilénica tendo desde 2 até 6 átomos de carbono, ou R_{17} e $R_{17'}$ em conjunto formam um radical bivalente $-C(R_{14})=C(R_{16})-$ em que R_{14} e R_{16} são como definido acima, e (Alk^*) é C_1 - C_6 -alcileno, e (Alk^{**}) é C_2 - C_{12} -alcileno.

13. Lentes de contacto macias, compreendendo um material de hidrogel de silicone que é obtido por endurecimento de um material que forma as lentes num molde, em que o material que forma as lentes compreende um pré-polímero reticulável ou polimerizável por via actínica de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, em que o pré-polímero é obtido por: (a) copolimerização de uma mistura polimerizável para obter um copolímero com os primeiros grupos funcionais, em que a mistura polimerizável compreende um primeiro monómero hidrofílico, pelo menos um agente de reticulação contendo poli-siloxano, um agente de transferência de cadeia tendo um primeiro grupo funcional, um segundo monómero hidrofílico; e (b) reacção de um composto orgânico com o produto da copolimerização para formar o pré-polímero reticulável com grupos com insaturação etilénica, em que o composto orgânico compreende um grupo com insaturação etilénica e um segundo grupo

funcional, em que o segundo grupo funcional do composto orgânico reage com um dos primeiros grupos funcionais do produto da copolimerização, em que o segundo monómero hidrofílico está presente numa quantidade suficiente para produzir o pré-polímero resultante que, após purificação, pode ser reticulado por via actínica ou térmica para formar um material de hidrogel de silicone com uma quantidade reduzida de extractáveis não-voláteis.

14. Processo para o fabrico de um pré-polímero reticulável por via actínica, compreendendo:

(1) a obtenção de uma mistura reaccional compreendendo um primeiro monómero hidrofílico, pelo menos um agente de reticulação contendo polissiloxano, um segundo monómero hidrofílico, e um agente de transferência de cadeia tendo um primeiro grupo funcional e estando presente numa quantidade para ter a concentração inicial desejada;

(2) ajuste da temperatura da mistura reaccional de modo a iniciar a reacção de polimerização;

(3) doseamento do agente de transferência de cadeia na mistura reaccional numa taxa suficiente para obter uma concentração comparável à concentração inicial desejada até que uma quantidade total desejada do agente de transferência de cadeia seja adicionada;

(4) a seguir ao doseamento do agente de transferência de cadeia, manter a mistura reaccional à temperatura da reacção a fim de completar a reacção de modo a obter um produto de copolimerização com os primeiros grupos funcionais; e

(5) reacção de um composto orgânico com o produto de copolimerização para formar um pré-polímero reticulável com grupos com insaturação etilénica e um segundo grupo funcional, em que o segundo grupo funcional do composto orgânico reage com um dos primeiros grupos funcionais do produto de copolimerização, em que o referido pré-polímero reticulável pode ser reticulado para formar um material de hidrogel de silicone;

em que a porção do agente de transferência de cadeia que está presente na mistura reaccional de acordo com (1) varia desde 10 até 40% em peso do total de agente de transferência de cadeia, e o restante 60 a 90% em peso são doseados nos passo (3), em que o segundo monómero hidrofílico seleccionado do grupo constituído por acrilato de 2-hidroxi etilo (HEA), metacrilato de glicidilo (GMA), N-vinilpirrolidona (NVP), ácido acrílico (AA), e um (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenoglicol com um peso molecular médio desde 200 até 1500; e em que a temperatura da mistura reaccional é ajustada a uma temperatura entre 35 e 80°C no passo (2) e é mantida nos passos (3) e (4).

Lisboa, 18 de Agosto de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|----------------|----------------|
| * WO 0171392 A | * US 6451871 B |
| * US 6627124 B | * US 6793973 B |
| * US 6718929 B | * US 6811805 B |
| * US 6367829 B | * US 6896928 B |
| * US 6822018 B | * US 3408428 A |
| * US 811948 P | * US 4347198 A |
| * US 4312575 A | * US 5849811 A |
| * US 4632644 A | |