

419240



419240

P.- 55.497

~~File: 30574~~

Cl. CO8F

MEMORIA DESCRIPTIVA

F. O. 2-9-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de CORNEAL SCIENCES, INC.

entidad norteamericana

establecida en Room 220, 80 Boylston Street, Boston,
Massachusetts 02116, Estados Unidos
de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA ESTRUCTURA
COPOLIMERA"

(Clase Internacional CO8f)

27.8.74
H.M.C.



419240

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

1.- Introducción

Esta invención se refiere a copolímeros de acrilatos o metacrilatos de alcohol y acrilatos o metacrilatos de dihidroxialcohol, cuyos copolímeros son particularmente útiles para la formación de lentes de contacto.

2.- Descripción de la técnica anterior

Como es sabido en la técnica, las lentes de contacto convencionales se preparan a partir de metacrilato de metilo. Las lentes preparadas a partir de este material conocidas como "lentes duras" han tenido sólo un éxito limitado ya que muchas personas no pueden adaptarse a la presencia de las lentes en el ojo y/o las lentes comprometen los procesos fisiológicos requeridos para el metabolismo de la córnea. A muchas personas, les ocurren irritaciones menores ocasionadas por partículas pequeñas y polvo que se alojan bajo las lentes y frotan contra la córnea. Además, se ha encontrado que después de llevar lentes de contacto duras durante periodos largos de tiempo -por ejemplo de uno a cinco años- con grados de éxito variables, muchas personas se encuentran incómodas y se ven obligadas a dejar de llevar las lentes.

A la vista de cuanto antecede, se ha lleva-



419240

do a cabo un trabajo de investigación considerable,
en un esfuerzo de desarrollar nuevos materiales para
lentes de contacto que pudieran superar algunos de los
problemas de las lentes de metacrilato de metilo an-
5 tes descritos. Una clase de tales materiales se en-
cuentra descrita en las Patentes de EE.UU. Números
2.976.576 y 3.220.960 incorporadas a esta Memoria a
título de referencia. Los materiales descritos en es-
tas patentes son hidrogel de un polímero hidrófilo
10 escasamente reticulado y una cantidad sustancial de
un líquido acuoso-- por ejemplo, agua. El polímero
hidrófilo es en realidad un copolímero de una canti-
dad principal de un monoéster polimerizable de un áci-
do olefínico seleccionado del grupo de ácidos acríli-
15 co y metacrílico, que tiene un solo doble enlace ole-
fínico, y una pequeña cantidad de un diéster polimeri-
zable de uno de dichos ácidos, teniendo el diéster por
lo menos dos dobles enlaces olefínicos. El copolíme-
ro se forma por copolimerización en un medio disol-
20 vente.

Dentro de la clase de materiales descritos
en estas patentes, ha sido usado principalmente para
lentes de contacto un polímero ligeramente reticulado,
que comprende una cantidad predominante de metacrila-
25 to de 2-hidroxietilo, conocido en la técnica como "He-

419240

SEP 1974



ma". El "Hema" tiene la característica significativa de formar polímeros hidrófilos capaces de absorber agua-- por ejemplo un 40% en peso, típicamente. (Sin embargo, el tanto por ciento puede variar desde aproximadamente 35 por ciento en peso hasta 65 por ciento en peso). Este elevado contenido de agua hace bastante flexibles y blandas las lentes de contacto preparadas a partir del citado material, con el resultado de que tales lentes son capaces de amoldarse por si mismas a las curvaturas del ojo con mayor facilidad. Esto está en contraste con las lentes duras convencionales, que mantienen una configuración fabricada rígida y no se adaptan a la curvatura de los ojos.

La ventaja más importante de las lentes blandas de hidrogel Hema, es que con un diseño apropiado pueden llevarse con comodidad casi inmediata y continuada, ya que la córnea parece sufrir menos incomodidad que con las lentes duras convencionales, al menos inicialmente. Una segunda ventaja de las lentes blandas de hidrogel Hema con respecto a las lentes duras, es que disminuye el problema del polvo y de los cuerpos extraños que llegan a alojarse debajo de las lentes y frotan contra la córnea. Todavía otra ventaja de las lentes blandas de hidrogel Hema en comparación con las lentes duras convencionales, es la visión pe-

4 SET. 

419240

riférica que resulta del uso de diámetros de lente mayores.

A pesar de las ventajas de las lentes blandas de hidrogel Hema, existen todavía ciertos problemas que han evitado, al menos hasta la fecha, la aceptación universal y el uso de tales lentes. Uno de tales problemas lleva consigo la falta de claridad de visión central. Para muchas personas las lentes blandas de hidrogel Hema no proporcionan una visión adecuada y segura ya que la naturaleza del material da como resultado una superficie óptica que cambia constantemente durante el movimiento del ojo y parpadeo, posiblemente debido a que las lentes son demasiado blandas o no rígidas. Un segundo problema concierne a la corrección del astigmatismo. Las lentes de contacto duras, convencionales, son habitualmente capaces de corregir el astigmatismo de la córnea proporcionando una nueva superficie sobre la córnea. Debido a la extrema flexibilidad de las lentes de contacto blandas de hidrogel Hema, las lentes se adaptarán a la forma del ojo y por consiguiente, en la mayor parte de los casos, no proporcionarán la nueva superficie necesaria para corregir el astigmatismo. Otros problemas fisiológicos han sido encontrados con las lentes de contacto blandas de hidrogel Hema. Estos



419240

incluyen irritación de la córnea y pliegues en las membranas del ojo. Las causas o significado exactos de estos fenómenos no son conocidos ni se han indicado soluciones. Sin embargo, se ha indicado que el intercambio lacrimonal con las lentes Hema es mínimo comparado con las lentes convencionales, posiblemente debido a la manera en que las lentes se ajustan al contorno del ojo evitando con ello el flujo de líquido lacrimonal por debajo del borde de la lente. La reducción en líquido lacrimonal nuevo no es deseable, ya que ello reduce sustancialmente el contacto del ojo con el oxígeno y refuerza la acumulación de productos catabólicos. Finalmente, se ha descrito que las lentes blandas de hidrogel Hema tienen tendencia a romperse con facilidad, lo que requiere reemplazo cada vez que esto ocurre.

Como se discutirá más adelante con mayor detalle, se proporciona aquí un nuevo material de hidrogel adecuado para la formación de lentes de contacto, que comprende un copolímero de un monómero hidrófilo seleccionado del grupo de acrilatos y metacrilatos de dihidroxialcoholo y un monómero sustancialmente insoluble en agua, seleccionado del grupo de acrilatos y metacrilatos de alcoholo, formado preferiblemente mediante una reacción de polimerización en masa de radi-



419240

cales libres. Las sustancias reaccionantes preferidas son metacrilato de glicerilo, y metacrilato de metilo en ciertas proporciones específicas. En la técnica se conocen copolímeros similares formados a partir de
5 los dos monómeros preferidos y se describen por H. Yasuda, C.E. Lamazo y L.D. Ikenberry, Makromol.Chem. 118, 1935 (1968) y H.Yasuda, C.E. Lamaza y A. Peterline, J.Polym.Sc. Parte A-2, 996, 1117-1131. (1971).

Los copolímeros descritos en la primera de
10 las dos publicaciones anteriores fueron polimerizados en un sistema disolvente de ácido acético/agua 70/30. Las soluciones fueron preparadas con 5% del peso total de monómero y 95% de disolvente, y se inició con 0,5% aproximadamente (basado en el peso de monómero).
15 de $K_2S_2O_8$ y 1% de $Na_2S_2O_5$. El oxígeno en las soluciones fué expulsado haciendo burbujear nitrógeno a través de la solución. Después de ocho a diez días a temperatura ambiente, se llevó a efecto la precipitación del polímero en agua. Se prepararon seis copolímeros
20 en esta serie que tenían proporciones de metacrilato de metilo y de metacrilato de glicerilo comprendidas entre 95:5 y 70:30 (proporción molar de monómeros).

El procedimiento seguido en la segunda de las publicaciones antes mencionadas fué similar al
25 primero, excepto que la reacción de polimerización se



419240

llevó a cabo en un disolvente no acuoso, con 2,2' azo-
bis(2-metil propionitrilo) como iniciador. Por razones
que han de ser discutidas más completamente después,
los copolímeros de estas dos referencias se diferen-
5 cian de los descritos en esta Memoria como resultado
del método de polimerización usado y de la proporción
de los componentes, no teniendo los copolímeros de
las referencias, propiedades adecuadas para los pro-
pósitos de esta invención, en especial en lo que res-
10 pecta a la formación de lentes de contacto.

Sumario de la invención

Como se ha indicado anteriormente, se propor-
ciona en esta Memoria un copolímero formado a par-
tir de un monómero hidrófilo del grupo de acrilatos
15 y metacrilatos de dihidroxialcoholo y un monómero sus-
tancialmente insoluble en agua seleccionado del gru-
po de acrilatos y metacrilatos de alcoholo (a los que
se hace referencia más adelante en esta Memoria como
el "acrilato de dihidroxialcoholo" y "acrilato" res-
20 pectivamente). El copolímero se forma de preferencia,
mediante polimerización en masa de radicales libres,
en ausencia sustancial de disolvente o diluyente, ya
que este procedimiento proporciona copolímeros que
25 tienen propiedades sustancialmente superiores a los
polímeros formados por otros métodos, en especial pa-



419240

ra usar como lentes de contacto. El acrilato de dihidroxialcoholo se usa preferiblemente en cantidad principal y el acrilato de alcoholo se usa preferiblemente en pequeña cantidad.

5 Los polímeros aquí formados tienen propiedades similares a los de los materiales Hema antes descritos y por consiguiente, son adecuados también para la formación de lentes de contacto así como otros artículos que deben asimilarse con tejidos vivos tales
10 como injertos quirúrgicos. Sin embargo, las lentes de contacto formadas a partir de los copolímeros de esta invención no tienen muchas de las desventajas de las lentes formadas con el material Hema. A este respecto, aun cuando los copolímeros de la invención son
15 blandos y flexibles como se requiere para una lente de contacto blanda, son también más fuertes y algo más rígidos que los materiales Hema. Como resultado, proporcionan una visión adecuada y segura debido a que no tiene lugar una superficie óptica que cambia constantemente con el movimiento del ojo y parpadeo tal
20 que interfieran con la visión. Asimismo, debido a que los copolímeros de la invención son más rígidos que los materiales Hema, las lentes obtenidas a partir del copolímero de esta invención, pueden diseñarse
25 con curvaturas periféricas que hacen máximo el flujo

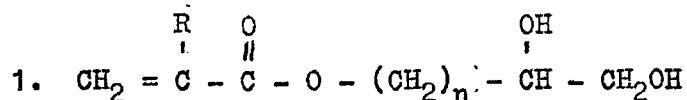


419240

de líquido proporcionando de este modo líquido lacri-
mal nuevo en aquellas zonas cubiertas por la lente,
proporcionan oxígeno y también desplazan los produc-
tos catabólicos y otras partículas de polvo o sucie-
5 dad que podrían acumularse debajo de la lente. Además,
y acaso lo más importante, la rigidez añadida permi-
te la fabricación de lentes de secciones transversa-
les más finas que las lentes formadas a partir de los
materiales Hema. Esta sección transversal más fina
10 da como resultado una permeabilidad sustancial, por
lo que el líquido lacrimal es capaz de fluir a través
de la lente así como también en torno a sus bordes.
Por consiguiente, se evita la irritación del ojo ex-
perimentada típicamente con las lentes de Hema. Otras
15 ventajas de las lentes de contacto formadas a partir
de los copolímeros de esta invención incluyen una ca-
pacidad mejorada para limpiarlas con agua y una tena-
cidad que evita la rotura.

Descripción de las realizaciones preferidas

20 El acrilato de dihidroxialcoholo hidrófilo
que es un componente del copolímero aquí descrito co-
rresponde a la fórmula general siguiente:



25 donde R es hidrógeno o un grupo metilo y n es un nú-

4192404 SET.



mero entero que tiene un valor de 0 a 4, inclusive.

El acrilato de dihidroxialcoholo puede formarse por hidrólisis siguiendo los procedimientos indicados en la Patente Británica Número 852.384 que se
5 incorpora aquí como referencia. En esta patente se hidroliza un acrilato o metacrilato de dioxolancalcoholo particular, con una solución acuosa diluida de un ácido mineral fuerte durante un periodo de tiempo extendido, a temperatura ambiente aproximadamente, como
10 se ilustra a continuación.

Ejemplo 1

Se agitaron durante 16 horas a 25-30°C cincuenta gramos de metacrilato de isopropilidenglicerilo, 150 ml de agua, 0,3 g de ácido sulfúrico concentrado y 0,02 de hidroquinona. Se obtuvo una solución
15 transparente e incolora. El ácido sulfúrico se neutralizó mediante la adición de una pequeña cantidad de hidróxido bórico sólido. El precipitado de sulfato de bario se separó por filtración y se lavó sobre el filtro
20 con una pequeña cantidad de agua. El filtrado y los lavados se reunieron obteniéndose 212 ml de una solución transparente, incolora, que se calculó consistía en una solución aproximadamente al 20% de metacrilato de 2,3-dihidroxi-propilo en acetona acuosa
25 diluida (12/1). El producto se aísla por saturación



419240

con cloruro sódico y se extrae con benceno o éter. Después de separar por arrastre el disolvente a presión reducida, se obtiene el metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo en forma de aceite ligeramente viscoso.

5 El comonomero preferido para la preparación de los copolímeros de hidrogel de esta invención, es el metacrilato de glicerilo (metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo). Este material puede prepararse mediante el procedimiento indicado en la patente Británica
10 citada anteriormente, pero se prepara de preferencia conforme al procedimiento descrito por M.F.Refojo en Journal of Applied Polymer Science, Volumen 9, páginas 3161 a 3170 (1965). Este procedimiento lleva consigo la hidrólisis de metacrilato de glicerilo y ex-
15 tracción con disolvente desde la mezcla de reacción después de la reacción de hidrólisis como se ilustra más adelante.

Ejemplo 2

Se agitaron durante seis días cien gramos
20 de metacrilato de glicidilo comercial (American Aniline and Extract Company, Inc.-MAG), 150 ml de agua destilada y 0,25 ml de ácido sulfúrico concentrado. Durante el experimento el matraz de reacción se mantuvo en un baño de agua a 24-29°C. No se añadió ningún agente
25 de inhibición adicional distinto de la cantidad

419240



presente en el metacrilato de glicidilo comercial.

El metacrilato de glicidilo es inmisible con agua, pero a medida que avanza la reacción, la solubilidad aumenta hasta que se obtiene una solución
5 transparente. Conforme la reacción prosigue se forma metacrilato de glicerilo que co-disuelve el metacrilato de glicidilo que no ha reaccionado.

La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico al 10% y después se extrajo con cinco
10 porciones de 100 ml de éter. El extracto etéreo se lavó con tres porciones de 20 ml de agua destilada y después esta solución acuosa se lavó otra vez con 50 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se secaron con sulfato sódico anhidro. El éter se evaporó en un
15 evaporador rotatorio manteniendo el matraz rotatorio en un baño de agua fría. El residuo procedente del extracto etéreo, 18,8 gramos, era principalmente metacrilato de glicidilo que pudo usarse para preparar más metacrilato de glicerilo.

20 El extracto acuoso procedente de la solución etérea se saturó con cloruro sódico. El metacrilato de glicerilo se separó como una capa oleosa por encima de la solución salina saturada. La sustancia oleosa se disolvió en cloruro de metileno. La solución
25 orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y



419240

se evaporó, sin calentar, utilizando el mismo procedimiento anteriormente descrito para la concentración del extracto etéreo. El residuo procedente de la evaporación (11,6 g) era un líquido viscoso transparente, principalmente metacrilato de glicerilo.

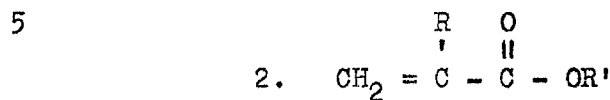
El medio de reacción acuoso, previamente extraído con éter después de saturar con cloruro sódico, se separó en dos capas. La capa orgánica se tomó con cloruro de metileno y la solución, después de secar con sulfato sódico anhidro, se evaporó en el evaporador rotatorio utilizando un baño de agua fría bajo el matraz rotatorio. El rendimiento fue 71,6 g de metacrilato de glicerilo. Este producto de reacción también podría haber contenido entre aproximadamente 1,8% y 2,2% en peso de metacrilato de glicidilo sin reaccionar que no fue separado en la etapa de extracción. También pueden estar presentes cantidades secundarias de otras impurezas tales como ácido metacrílico, diéster de metacrilato de glicerilo y/o triéster de metacrilato de glicerilo y/o triéster de metacrilato de glicerilo.

Ha de entenderse que pueden prepararse otros acrilatos de dihidroxialcoholo a partir de los ésteres epoxi-alcohólicos correspondientes, mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2 anterior.



419240

El otro comonomero usado con el acrilato de dihidroxialcoholo es un acrilato o metacrilato de alcoholo sustancialmente insoluble en agua, que corresponde a la fórmula general siguiente



en la que R es hidrógeno o metilo, y R' es alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Las sustancias que se ajustan a la estructura general anterior pueden adquirirse en el comercio y no necesitan descripción adicional. Los ejemplos de materiales que se ajustan a esta fórmula incluyen, con fines de ilustración, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, acrilato de butilo y metacrilato de butilo. El metacrilato de metilo es un material preferido.

La proporción de los acrilatos de dihidroxialcoholo con respecto al acrilato de alcoholo puede variar dentro de límites bastante amplios. Así pues, la proporción molar del acrilato de dihidroxialcoholo con respecto al acrilato de alcoholo puede estar comprendida entre 1:3 y 20:1. Sin embargo, se prefiere que el acrilato de dihidroxialcoholo esté por lo menos en la misma proporción que el acrilato de alcoholo o en una proporción superior y a este respecto, la



24 SET

419240

proporción molar preferida varía entre 1:1 aproximadamente y 10:1 y lo más preferible, entre 1,2:1,0 y 2:1. Para usar como lente de contacto lo más preferible es que la proporción molar antes citada sea de
5 1,5:1,0 aproximadamente.

El procedimiento de polimerización y los materiales catalíticos útiles para esto están de acuerdo con los procedimientos de la técnica anterior aplicados a monómeros análogos, aún cuando de preferencia,
10 se usan procedimientos de polimerización en masa, sustancialmente en ausencia de disolvente, con los monómeros aquí descritos. Los copolímeros formados mediante tales procedimientos de polimerización en masa tienen propiedades que se diferencian de las de copolí-
15 meros semejantes de la técnica anterior preparados utilizando procedimientos de polimerización en solución. Así pues, conforme al método preferido, los monómeros se mezclan en ausencia de disolvente, se mantienen a una temperatura elevada durante un período
20 de tiempo prolongado y se recoge el polímero que resulta. Típicamente la temperatura de la reacción de polimerización varía entre 20 y 60°C, de preferencia entre 35 y 42°C, y lo más preferible, se mantiene a unos 40°C. La concentración del catalizador puede variar dentro de límites bastante amplios, lo que depen-
25



R4

419240

de del catalizador usado, pero generalmente varía entre 0,001 y 0,2 por ciento del peso del acrilato de hidroxialcoholo y de preferencia entre 0,01 y 0,04 por ciento del peso. Un catalizador preferido es per-
5 carbonato de isopropilo en cantidad de 0,02 por ciento en peso aproximadamente.

Parece que al menos tiene lugar una parte principal de cualquier reticulación de las cadenas del polímero de acrilato de dihidroxialcoholo/acrilato
10 to de alcoholo, lo que es debido a la presencia de éster alcohílico epoxídico sin reaccionar que permanece en el producto de reacción de acrilato de dihidroxialcoholo. Normalmente permanecerá en la mezcla de reacción una cantidad apreciable de éster alcohílico epoxídico sin reaccionar, incluso después de
15 diversas etapas de extracción con disolvente. Esto es debido aparentemente a que el acrilato de dihidroxialcoholo actúa como codisolvente para el éster en fase acuosa. Sin embargo, si la cantidad de éster sin
20 reaccionar presente en el producto de acrilato de dihidroxialcoholo es diferente de la cantidad necesaria, para obtener el grado deseado de reticulación, ésta puede ajustarse por adición de éster alcohílico epoxídico para aumentar la reticulación o para reducir
25 la cantidad de éster en el producto con el fin de dis-

419240



minuir la reticulación. La cantidad de éster puede reducirse, por ejemplo, por unas etapas adicionales de extracción con disolvente, como es bien conocido en la técnica.

5 La cantidad de éster alcohílico epoxídico que debe estar presente en el producto de reacción depende del grado de reticulación deseado en el producto del hidrogel final. Generalmente, cuanto más elevada sea la cantidad de éster alcohílico epoxídico, más elevado será el grado de reticulación que se obtendrá y cuanto menor sea la cantidad de éster, menor será el grado de reticulación. Generalmente, se prefiere tener desde aproximadamente 1 a 3% en peso de éster alcohílico epoxídico en el acrilato de dihidroxialcoholo que se hace reaccionar con el acrilato de alcoholo. En el sistema preferido de metacrilato de glicerilo/metacrilato de metilo, por ejemplo, la reacción que emplea metacrilato de glicerilo que contiene aproximadamente 1% en peso de metacrilato de glicidilo proporcionará generalmente un copolímero que se hidratará alrededor del 53%, indicando un grado relativamente bajo de reticulación, mientras que el empleo de metacrilato de glicerilo que contiene aproximadamente 3% de metacrilato de glicidilo proporcionará un copolímero que se hidratará alrededor del

10
15
20
25



419240

alcohílico epoxílico, y que el compuesto se emplea eficazmente para controlar la cantidad de reticulación obtenida. Otros compuestos difuncionales polimerizables que tienen solamente un doble enlace olefínico, no siendo olefínico el otro grupo funcional, también puede emplearse en calidad de agente de reticulación. Son conocidos para los expertos en la técnica otros agentes de reticulación adecuados.

Ejemplo 3

10 Se agitó a fondo una mezcla que comprendía 56,8 g de metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo (preparado conforme al Ejemplo 2 anterior) y 23,7 g de metacrilato de metilo (Rohm and Haas Company, Inc.- proporción molar de 1,5:1,0). Se añadieron a la mezcla, con agitación, aproximadamente 3 g de sulfato sódico. Este actuó como desecante para eliminar todos los indicios de agua. La mezcla se filtró después para separar el sulfato sódico y se añadieron 15,5 mg (0,02 por ciento del peso del metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo) de percarbonato de isopropilo. La mezcla así formada se agitó a fondo y se colocó en un tubo grande.

El tubo que contenía la mezcla se colocó en un baño de baja temperatura de hielo seco en cloruro de metileno, de modo que la temperatura de la mezcla



419240

en el tubo se mantuvo entre -20° y -30°C . El tubo se purgó tres veces con nitrógeno, se cerró herméticamente bajo vacío y se colocó en un baño de temperatura constante mantenido entre 35° y 40°C para hacer
5 que tuviera lugar la reacción de polimerización. La temperatura se mantuvo durante unas cuatro horas aun cuando después de unos 90 a 95 minutos la mezcla había solidificado, lo que indicaba que la reacción había tenido lugar. A este punto de la reacción se alu-
10 dirá después denominándole "tiempo de polimerización".

Después de esto, el tubo se colocó en una estufa mantenida a 75°C durante unas 16 horas (durante la noche). La temperatura de la estufa se elevó después a 90°C y se mantuvo en esta temperatura duran-
15 te una hora. Después de esto, se dejó que el tubo se enfriara.

El polímero formado mediante el procedimiento anterior pudo separarse del tubo en forma de una barra sólida. Este material, cuando se cortó en dis-
20 cos delgados o se configuró en lentes, y se colocó en agua, pudo llegar a hidratarse y desarrollar una consistencia blanda parecida a la de caucho.

Ejemplos 4 - 8

Se repitió varias veces el procedimiento del
25 ejemplo 3, variando la proporción del metacrilato de



419240

2,3-dihidroxipropilo (MAG) respecto al metacrilato de metilo (MAM). La concentración de catalizador se mantuvo en 0,02 por ciento del peso del metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo y la temperatura de polimerización se mantuvo cuidadosamente a 40°C. Después del procedimiento de reacción, el polímero se valoró en términos de tanto por ciento de hidratación, tanto por ciento de abultamiento lineal, dureza con el durómetro y aspecto en estado hidratado. Las proporciones usadas y los resultados obtenidos se indican en la tabla siguiente:

| Ej | Proporción | Tanto por | Abultam. | (1) | (2) | (3) |
|----|------------|-----------------------|----------|-------|---------|-----|
| Nº | MAG:MAM | ciento de hidratación | lineal | L.D. | Aspecto | |
| 15 | 4 | 1:1 | 27-29 | 12-14 | ---- | ML |
| | 5 | 1,25:1 | 33-35 | 14-16 | 53-56 | ML |
| | 6 | 1,5 :1 | 39-42 | 17-19 | 46-49 | LL |
| | 7 | 2:1 | 43-45 | 20-22 | 39-43 | LT |
| | 8 | 3:1 | 50-52 | 25-27 | ---- | T |

20 (1) Abultamiento lineal (tanto por ciento)

(2) Lectura del Durómetro (Durómetro Shore tipo A 2(0-60) ASTM D 676).

(3) Aspecto determinado examinando un botón redondeado, de 3 mm de espesor que tiene un diámetro de 12 mm, a través del borde o sección transversal



419240

del botón.

Los símbolos usados y sus significados son los siguientes: ML - muy lechoso, LL-ligeramente lechoso, LT ligeramente transparente, T-transparente.

5 En lo que antecede, el ejemplo 6 es el que indica el material preferido para la fabricación de lentes de contacto aun cuando es ligeramente lechoso examinado a través de la sección transversal del botón, probablemente debido a la falta de homogeneidad,
10 lo que podría explicar la rigidez mejorada del copolímero hidratado. La preferencia por el ejemplo 6 se basa en las propiedades físicas del polímero (dureza y rigidez) que son óptimas para la fabricación de lentes. En efecto, se ha descubierto que para fabricar
15 lentes de contacto, en general, una guía a las propiedades óptimas conforme a la invención, es el aspecto ligeramente lechoso del polímero cuando se examina a través del borde o sección transversal del botón que tiene las dimensiones citadas. Con respecto a la
20 claridad óptica de una lente fabricada a partir de los polímeros preferidos, en las secciones delgadas usadas (0,05 a 0,15 mm) el aspecto de la lente es, virtualmente, de una absoluta claridad óptica.

Ejemplos 9 - 14

25 Se repitió varias veces el procedimiento del

419240

ejemplo 3, pero se aumentó la concentración del catalizador. Las temperaturas de polimerización se mantuvieron constantes en 40°C. El resultado del aumento de concentración del catalizador fué una disminución
 5 esperada del tiempo de reacción (el tiempo en que se forma un sólido en el tubo que contiene los monómeros). Los resultados se indican en la tabla que figura a continuación:

| 10 | Ej. N° | Tanto por ciento de catalizador | T.P. ⁽¹⁾ | Tanto por ciento de hidratación | Abult. ⁽²⁾ lin. | L.D. ⁽³⁾ | Aspec- ⁽⁴⁾ to |
|----|--------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------|
| | 9 | 0,02 | 93 | 39-42 | 17-19 | 46-49 | LL |
| | 10 | 0,03 | 60 | 41 | 20 | 46 | LL |
| | 11 | 0,04 | 45 | 41 | 18 | 47 | LT |
| 15 | 12 | 0,05 | 34 | 40 | 20 | 47 | LT |
| | 13 | 0,06 | 28 | 41 | 20 | 47 | T |
| | 14 | 0,08 | 18 | 42 | 20 | 46 | T |

(1) Tiempo de polimerización-minutos

(2) Abultamiento lineal- Tanto por ciento

20 (3) Lectura del durómetro

(4) Aspecto- Véanse las notas (3) que siguen a la tabla para los ejemplos 4-8

El ejemplo 9 representa un polímero preferido para la fabricación de lentes de contacto, que
 25 muestra otra vez un aspecto ligeramente lechoso exa-



419240

minado a través de la sección transversal de un botón de tamaño normalizado.

Ejemplos 15-17

Se repitió varias veces el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que se varió la temperatura, manteniéndose constantes todas las otras condiciones, con los resultados que siguen:

| Ej. | Temp. | T.P. ⁽¹⁾ | Tanto por | Abult. ⁽²⁾ | L.D. ⁽³⁾ | Aspec. ⁽⁴⁾ | |
|-----|-------|---------------------|-------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|----|
| 10 | Nº | °C | ciento de | lin. | | to | |
| | | | hidratación | | | | |
| | 15 | 40 | 93 | 39-42 | 17-19 | 46-49 | LL |
| | 16 | 43 | 42 | 41 | 20 | 47 | LT |
| | 17 | 45 | 39 | 42 | 20 | 46 | LT |

(1) Tiempo de polimerización-minutos.

15 (2) Abultamiento lineal- Tanto por ciento

(3) Lectura del durómetro

(4) Aspecto- Véanse las notas (3) que siguen a la tabla para los ejemplos 4-8.

Se prefiere el copolímero del Ejemplo 15 para usar en lentes de contacto. Revisando los Ejemplos 4-17 anteriores puede apreciarse que para fabricar lentes de contacto, se prefiere que haya una proporción del metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo con respecto al metacrilato de metilo de 1,5:1 aproximadamente, una concentración de percarbonato de isopro-

419240



pilo de 0,02 por ciento en peso, aproximadamente, basada en el metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo y una temperatura de reacción de 40°C aproximadamente, seguido preferentemente de reticulación.

5 Ejemplo 18

Puede repetirse el procedimiento del Ejemplo 13 sustituyendo el metacrilato de metilo por metacrilato de etilo con resultados semejantes esperados.

10 Ejemplo 19

Puede repetirse el procedimiento del Ejemplo 3 sustituyendo el metacrilato de metilo por acrilato de metilo con resultados semejantes esperados.

Ejemplo 20

15 Puede repetirse el procedimiento del Ejemplo 3, sustituyendo el metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo por acrilato de 2,3-dihidroxipropilo, con resultados semejantes esperados.

20 Doscientos gramos (1,406 moles) de metacrilato de glicidilo, 300 ml de agua y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado se agitaron durante cinco días a 24-29°C. La solución transparente resultante tenía un pH de 2,0 y se neutralizó hasta pH 7,0 con solución de hidróxido sódico al 10%. La solución se extrajo luego con seis porciones de 100 ml de éter. La

25



419240

capa acuosa se agitó y saturó con cloruro sódico, dando como resultado una mezcla de dos fases que se separó por filtración. El filtrado de dos fases se trabajó luego con seis porciones de 100 ml de cloruro de metileno. Los extractos combinados se guardaron en un embudo de separación durante una noche en un refrigerador hasta que quedaron transparentes. La capa orgánica se separó y concentró bajo presión reducida proporcionando 118,7 gramos de un líquido viscoso y transparente, constituido principalmente por metacrilato de glicerilo pero que contenía 2,19% en peso de metacrilato de glicidilo sin reaccionar. Una parte de este producto de reacción (62,6 g) se mezcló con 25,1 g de metacrilato de metilo. Esta solución se secó por tratamiento con sulfato sódico y filtración de la mezcla resultante. El filtrado se mezcló exhaustivamente con 18,2 mg de percarbonato de isopropilo, y se colocó en cuatro tubos de ensayo grandes tratados. Se hizo burbujear nitrógeno a través de cada tubo durante dos minutos, y los tubos fueron enfriados a -30°C , evacuados y cargados con nitrógeno (tres veces) y cerrados herméticamente bajo vacío. Después de recubrir los extremos con cera, los tubos fueron colocados en un baño de temperatura constante a 40°C durante 5 horas. Los tubos fueron luego colocados en



4 1074

419240

una estufa a 75°C durante una noche. A la mañana siguiente la temperatura se aumentó a 90°C durante una hora. Después, los tubos fueron enfriados. Botones de ensayo hechos de esta tanda exhibían un 39,3% de hidratación y un 17,9% de hinchamiento. Sometiendo el metacrilato de glicerilo a una extracción por disolvente adicional hasta que contenía solamente 1,06% de epóxido sin reaccionar dió como resultado un polímero que tenía una hidratación del 52,8%.

10 Como se ha indicado anteriormente, los hidrogeles de esta invención tienen propiedades que les hacen materiales excelentes para aplicar a lentes de contacto blandas. Así pues, después de absorber agua (solución salina fisiológica o agua que contiene un soluto fisiológicamente activo tal como un agente bacteriostático) los hidrogeles son blandos y flexibles, pero a la vez, son resistentes y soportan la rotura. Son algo más rígidos que los materiales de la técnica anterior usados para lentes de contacto de hidrogeles y, por consiguiente, mantienen el contorno del ojo en mayor extensión que los materiales de la técnica anterior y pueden fabricarse en secciones transversales más delgadas, típicamente comprendidas entre 0,05 y 0,15 mm de espesor, (con esta sección transversal delgada son sustancialmente más permeables al líqui-

15

20

25



419240

do lacrimal que los materiales de la técnica anterior).
Además, la rigidez aumentada previene la deformación
por parpadeo, evitando de este modo una superficie
óptica que cambia continuamente, lo que da por resul-
5 tado variaciones y distorsión de la visión. Aún cuan-
do de flexibilidad adecuada para amoldarse a la cór-
nea, si está adecuadamente diseñada, son suficiente-
mente rígidas para mantener su forma permitiendo de
este modo un flujo de líquido lacrimal bajo las len-
10 tes. Esto constituye una ventaja ya que proporciona
líquido lacrimal nuevo y sustancias nutritivas para
aquellas zonas cubiertas por la lente, y también des-
carga los productos catabólicos que pudieran acumular-
se bajo la lente. Además, los materiales son lo su-
15 ficientemente rígidos para permitir el diseño y fun-
ción de curvatura periférica para la lente, haciendo
máximo este flujo de líquido.

Además de la utilidad anterior de los copo-
límeros de esta invención las propiedades fisico-quí-
20 micas les hacen adecuados para un contacto prolonga-
do con los tejidos vivos, la sangre y las membranas
mucosas, tal como sería necesario para implantaciones
quirúrgicas, dispositivos para diálisis de sangre y
semejantes. A este respecto, es sabido que la sangre,
25 por ejemplo, se daña rápidamente cuando se pone en



419240

contacto con la mayor parte de las superficies artificiales. El diseño de una superficie sintética que es antitrombogénica y no hemolítica para la sangre, es necesario para cualquier dispositivo final de prótesis que haya de ser usado con sangre. Los hidrogel-
5 les no iónicos, tales como los de la presente invención, se sabe reducen sustancialmente la tendencia a la coagulación de la sangre.

Los hidrogel-
10 permeables al agua y por tanto, están calificados para diversas aplicaciones que llevan consigo diálisis, ultrafiltración y ósmosis inversa. A este respecto, es particularmente ventajoso que la permeabilidad de estos hidrogel-
15 seado y el tamaño y forma de un diafragma pueden ser preparados in situ, formando parte integral de un artículo o dispositivo hidrófilo. La buena estabilidad química de los hidrogel-
20 les les hace asimismo adecuados para fines electrolíticos.

El método de formación de artículos hidró-
25 fil-
filos conforme a la invención, puede ser modificado de tal manera que la eficacia dialítica aumente sustancialmente. Es posible formar un sistema de canales o conductos paralelos estrechos en el diafragma, que estén separados por una capa relativamente delgada

54 SET.



419240

del hidrogel. Los líquidos dializados circulan o bien a contracorriente o en el mismo sentido a través de conductos adyacentes. El sistema de conductos en un diafragma puede ser obtenido colocando en un molde fibras o láminas preparadas con una sustancia que puede separarse seguidamente, y vertiendo luego la mezcla de polimerización en el molde. Después de la polimerización, las fibras o láminas se separan mediante disolución en un agente apropiado.

10 Un material muy adecuado para este fin son fibras de vidrio que pueden separarse del artículo de hidrogel por medio de ácido fluorhídrico. Este ácido y el ácido fluosilícico formado por la reacción, son fácilmente solubles y se lavan del artículo. Otros 15 materiales adecuados son poliésteres alifáticos que funden a temperaturas inferiores a 100°C, que pueden fundirse, siendo eliminados los residuos por medio de acetato de etilo.

20 La disposición en el diafragma del sistema de canales o conductos puede ser modificado para propósitos especiales; por ejemplo para procesos de diálisis industriales o para la construcción de un riñón artificial. Los ejemplos mencionados son sólo ilustrativos, sin que limiten la extensión de la invención.

25 Los copolímeros de la presente invención tam-



El S.

419240

bién pueden impregnarse con una sustancia medicamen-
tosa. Después, cuando el copolímero, en forma de un
artículo preparado partiendo de él, tal como un dis-
positivo intrauterino, se administra a un paciente,
5 la sustancia medicamentosa se liberará gradualmente
hasta el paciente. A medida que la sustancia medica-
mentosa sale de la superficie del copolímero, será
reemplazada por un suministro nuevo de sustancia me-
dicamentosa que emigra hacia la superficie del copo-
10 límero procedente de su interior.

De modo semejante, los copolímeros pueden
usarse para la liberación controlada de pesticidas.
Los pesticidas se liberan gradualmente por difusión
desde el copolímero, en particular pesticidas biode-
15 gradables, cuando se aplican de este modo, reduciendo
los peligros de contaminación del medio ambiente
asociados al uso continuado de los pesticidas conven-
cionales.

El artículo total preparado conforme a es-
20 ta invención forma un látex de moléculas abultadas
gigantes cuando se sumerge en agua. Por consiguiente
no sólo es permeable al agua y a ciertas soluciones
acuosas, sino que también es fuerte, de forma esta-
ble y muy elástico. Puede ser hervido en agua sin ex-
25 perimentar daño, con lo que puede conseguirse una es-



419240

5 sterilación completa. Estas propiedades hacen que un artículo formado a partir del copolímero de esta invención sea adecuado para fines quirúrgicos, en donde sea necesario usar un cuerpo compatible con tejidos vivos o con una membrana mucosa- por ejemplo, para fabricar lentes de contacto como se ha descrito anteriormente, para llenar o dividir cavidades en tejidos, para pesarios, etc.

10 Es evidente que pueden usarse equivalentes químicos de los monómeros mencionados en la Solicitud y ejemplos anteriores, sin separarse de la extensión de esta invención.

15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 2 de Octubre de 1972, bajo el Nº 294.019, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años,

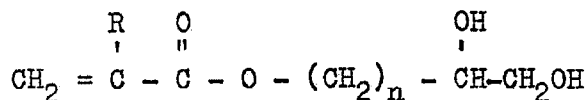
27.8.74
H.M.C.



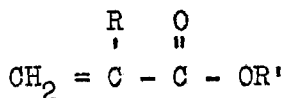
419240

son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar una estructura copolímica, que comprende mezclar dos acrilatos conjuntamente, en ausencia sustancial de agua u otro diluyente, cuyo primer acrilato es hidrófilo y corresponde a la fórmula:



en la que R es hidrógeno o metilo y n es un número entero que tiene un valor comprendido entre 0 y 4, y cuyo segundo acrilato es sustancialmente insoluble en agua y corresponde a la fórmula



en la que R es como se ha indicado anteriormente y R' es alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, variando la proporción molar de dicho primer acrilato con respecto a dicho segundo acrilato entre 1:3 y 20:1 y haciendo que dicha mezcla reaccione dando lugar de este modo a un cuerpo del copolímero de dichos dos acrilatos, que retiene la forma.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, que incluye la etapa de hidratar el copolímero para formar un hidrogel.

Rg



419240

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la proporción molar de dicho primer acrilato con respecto a dicho segundo acrilato varía entre 1:1 y 10:1 aproximadamente.

5 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la proporción molar de dicho primer acrilato con respecto a dicho segundo acrilato varía entre 1,2:1 y 2:1 aproximadamente.

10 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que R y R' son metilo y n es 1.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la temperatura de reacción es de 40°C aproximadamente.

15 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se usa un catalizador en una cantidad de 0,02% en peso aproximadamente de dicho primer acrilato.

20 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª, en el que el catalizador es percarbonato de isopropilo.

9ª.- Un procedimiento para preparar una estructura copolímica.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de treinta y seis hojas

pe



419240

escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -4 SET. 1974

P.A.

Fernando de Elzaburu
Ariz

By

27.8.74
E.M.C.

- 36 -